



**NOTA TÉCNICA Nº 113**

**Solicitante:** Juiz (a) da 7ª Vara da Fazenda Pública  
da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:** 0125167-5.2018.8.06.0001

**Data:** 11/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	2
4. Evidências científicas	3
5. Dos Riscos	5
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	5
7. Sobre a liberação na ANVISA	6
8. Sobre a incorporação pela CONITEC	7
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS	7
10. Custo da medicação	7
11. Conclusões	8
12. Referências	8



## NOTA TÉCNICA RÁPIDA

### 1) Tema:

Uso do Benlysta® Belimumabe para o tratamento da doença codificada por CID 10 M32, Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico).

### 2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

### 3) Eficácia do medicamento

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 $\lambda$  totalmente humano que se liga especificamente ao BlyS solúvel humano e inibe sua atividade biológica. O belimumabe não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BlyS, inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autorreativas, e reduz a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina. O estimulador de linfócitos B (BlyS, também chamado de BAFF e TNFSF13), um dos membros da família de ligantes do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de imunoglobulina. O BlyS tem superexpressão nos pacientes com LES levando a elevados níveis plasmáticos de BlyS. Há forte associação entre a atividade do LES (segundo avaliação do Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SELENA SLEDAI, ou Avaliação Nacional da Segurança do Estrógeno no Lúpus Eritematoso Sistêmico – Índice de Atividade da Doença Lúpus Eritematoso Sistêmico]) e as concentrações plasmáticas do BlyS.



O belimumabe é indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores.

#### **4) Evidências científicas**

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado a predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos.

É uma doença rara, incidindo, mais frequentemente, em mulheres jovens, ou seja, na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos. A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo.

A etiologia do LES envolve predisposição genética e fatores ambientais de modo diferente para as populações. Estudos de relação causal têm identificado como desencadeantes a infecção pelo vírus Epstein Barr a exposição à radiação ultravioleta contextos de variação hormonal como menarca, gravidez, puerpério, uso de pílula anticoncepcional, aumento da relação estrógeno/andrógeno uso de alguns anti-hipertensivos e anticonvulsivantes – procainamida, hidralazina, minociclina, beta-bloqueadores, alfa-metildopa, clorpromazina uso de isoniazida e, mais recentemente, agentes biológicos.

A ocorrência familiar de autoimunidade tem sido observada. Se uma mãe tem LES, há risco de manifestação da doença de 1:40 em suas filhas e de 1:250 em seus filhos, havendo concordância de 20% a 75% em gêmeos idênticos. A ocorrência de positividade



no exame de FAN é ainda maior e deve ser vista com cautela, pois muitos indivíduos nunca desenvolverão a doença.

A composição do quadro pode variar enormemente, com acometimentos concomitantes, aditivos ou sequenciais, cíclicos ou persistentes, agudos fulminantes ou crônicos indolentes, com períodos de remissão e exacerbação relativos a órgãos e sistemas diferentes. Apesar disso, o conceito reducionista de que “lúpus pode dar tudo” deve ser contrabalançado com “nem tudo é lúpus”. O LES é uma doença crônica cujo padrão inicial habitualmente exhibe sintomas gerais inespecíficos, como mal-estar, fadiga, febre baixa, perda de peso e adenomegalia e que costuma evoluir com períodos de atividade inflamatória com manifestações cutâneas e articulares, alterações hematológicas e sorológicas (Tabela 1). Embora não se possa ignorar a possibilidade de manifestações isoladas em outros órgãos ou sistemas, manifestações muito incomuns levam à perseguição de diagnósticos alternativos mais frequentes. Algumas vezes a caracterização da doença só é possível após alguns anos.

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas.

Conforme revisões sistemáticas realizadas até o presente momento, o belimumabe é superior ao placebo como tratamento adjunto à terapia padrão no melhor controle da atividade de doença de pacientes com LES ativo (exceto nefrite ativa e grave e manifestações com envolvimento neurológico) nas avaliações realizadas na semana 52 de tratamento. Somente um estudo avaliou a eficácia na semana 76 de tratamento, não mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando perda de efeito ao longo do tempo.

Conforme Technology appraisal guidance do Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido, a medicação deve ser usada caso o fabricante forneça desconto no produto, e se o escore de doença SELENA-SLEDAI for maior que 10.

Existe um projeto de realização de revisão sistemática pela Cochrane Collaboration desde 2013, que, entretanto, não foi realizada.



## 5) Riscos

Reações muito comuns (>1/10): infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade\*, depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia e reação sistêmica relacionada à infusão\*.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reação anafilática, angioedema, exantema, urticária.

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas.

\* “Reação de hipersensibilidade” abrange um conjunto de termos, incluindo anafilaxia, e pode se manifestar como uma série de sintomas, incluindo hipotensão, angioedema, urticária e outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. “Reação sistêmica relacionada à infusão” abrange um conjunto de termos e pode se manifestar como uma série de sintomas incluindo bradicardia, mialgia, dor de cabeça, erupção cutânea, urticária, febre, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Devido à sobreposição de sinais e sintomas, não é possível distinguir entre as reações de hipersensibilidade e as reações sistêmicas à infusão em todos os casos

## 6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, estabelecido pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013, recomenda as seguintes medicações para o tratamento de LES, as quais são disponibilizadas pelo SUS:

Cloroquina ou hidroxicloroquina: utilizada em todos os pacientes, exceto nos casos de



contraindicações ou efeitos colaterais significativos; tem efeito no controle das manifestações clínicas, prevenção de recidivas e melhora no prognóstico dos pacientes; Dexametasona e betametasona: estratégia empregada principalmente no tratamento do lúpus neonatal devido sua passagem placentária;

Metilprednisolona e prednisona: terapia com potente efeito antiinflamatório e imunossupressor empregada no tratamento de praticamente todas as formas de apresentação clínica da doença, nas fases agudas e subagudas;

Azatioprina: tratamento imunossupressor utilizado como poupador de glicocorticoide no controle da atividade de doença;

Ciclosporina: tratamento utilizado principalmente no controle da doença renal associada ao LES, especialmente na nefrite lúpica classe V;

Ciclofosfamida: tratamento imunossupressor com efeito mais potente dentre os medicamentos incluídos no PCDT; está reservado para controle de formas graves de doença, geralmente com envolvimento renal, cerebral ou de qualquer órgão nobre sujeito a grave lesão pela atividade inflamatória da doença;

Danazol: eficaz no tratamento da plaquetopenia córtico-dependente e refratária ao emprego de imunossupressores;

Metotrexato: terapia imunossupressora utilizada como poupador de glicocorticoide empregada em formas leves a moderadas de doença, geralmente com envolvimento cutâneo, articular e de serosas;

Talidomida: terapia reservada para tratamento de formas refratárias de lúpus cutâneo crônico e subagudo, especialmente na sua forma discóide.

## 7) Sobre a liberação pela ANVISA

O belimumabe foi liberado pela ANVISA para uso nas seguintes condições:

- Como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo



complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores.

#### **8) Sobre a incorporação pela CONITEC**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A CONITEC emitiu relatório de recomendação sobre o tema, em Setembro/2017, o qual conclui que há evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e segurança de longo prazo) para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES.

#### **9) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

Esse medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

#### **10) Custo da medicação**

A CONITEC, para calcular o custo de tratamento com belimumabe considerou-se o preço de aquisição referente a última compra do Departamento de Logística em



Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG) para atender demandas judiciais, R\$ 1.782,43 para o frasco-ampola de 400mg e de R\$ 534,73 para o frasco-ampola de 120mg. A posologia utilizada para calcular o custo médio de tratamento foi aquela descrita na bula do medicamento, como a dose é calculada com base no peso do paciente, assumiu-se que o peso médio dos pacientes seria de 70kg. Chegou-se assim ao custo anual de R\$ 47.412,68.

Com base nas informações apresentadas foi possível calcular a estimativa de impacto orçamentário da incorporação do belimumabe no SUS para os anos de 2018 a 2022. A estimativa foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos 5 primeiros anos após a incorporação.

## 11) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que há evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e segurança de longo prazo) para sugerir ao fornecimento do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão. Questões de custo-efetividade devem ser consideradas na decisão de fornecimento.

## 12) Referências

PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. BRASIL. 2013.

Relatório de recomendação sobre o Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. 2017.





BORBA, Eduardo Ferreira et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2008.

ASSIS, Marcos Renato de; BAAKLINI, César Emile. Lúpus eritematoso sistêmico. **RBM rev. bras. med**, v. 66, n. 9, p. 274-285, 2009.

Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 May;38(5):1134-40.

Kandala NB, Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2013;3(7).

Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2013 Apr;28(2):211-28.

Bula da medicação Benlysta® belimumabe. GlaxoSmithKline Brasil Ltda.. 19/05/2016.