

12/08/2015

35/2015

Belimumabe para Lúpus Eritematoso Sistêmico

SOLICITANTE: Juiz de Direito ARNOLDO ASSIS RIBEIRO JÚNIOR

NÚMERO DO PROCESSO: 9082097.04.2014.813.002

RÉU: SULAMERICA CIA NACIONAL DE SEGUROS

SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO

----- Mensagem encaminhada -----

De: "Belo Horizonte - JESP Consumo - 5a. Secretaria"

<jconsumo5secretaria@tjmg.jus.br>

Para: natssaude@nats.hc.ufmg.br

Enviadas: Quarta-feira, 5 de agosto de 2015 9:46:30

Assunto: OFÍCIO 198/2015

Bom dia,

Visando subsidiar a análise de pedido exordial, solicito a V.Sa. que preste informações técnicas acerca do uso da medicação BELIMUMAB 120mg/fr (Benlysta) no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (CID10.M32.1), no prazo de 48 horas.

Att

Clínica Reumatológica

Rua Leônidas Corrêa, 100 - Sala 107 - Tel: (11) 3295-7760 - Fone: (11) 3225-3712
30112-000 - Belo Horizonte

Dr. Achilles Cruz Filho - CRM 30128

Dr. Boris Afonso Cruz - CRM 30295

Clínica de Doenças em Reumatologia - CRM 30128

Clínica de Doenças em Reumatologia - CRM 30295

Clínica de Doenças em Reumatologia - CRM 30128

Tel: (11) 3295-7760 - Fax: (11) 3225-3712 - Hospital Governador Aguiar com 27.11.14

Relat

Sra:

A paciente acima descrita tem diagnóstico de LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (CID10-M32.1). Sua doença já se manifestou por lesões de pele e mucosa oral, artrite, glomerulonefrite e inflamação do sistema nervoso central. Já foram tentados azatioprina, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil e rituximab, com resposta na melhor das hipóteses parcial. Desde há muito a doença sempre se mantém ativa, exigindo doses altas de corticóide e a paciente já apresenta efeitos adversos graves deste tratamento. Neste contexto, indicamos o uso de BELIMUMAB como terapia biológica com indicação precisa e aprovada pela ANVISA para este tratamento. Esta é a única alternativa de tratamento para este quadro clínico que ainda não foi tentada e existe urgência no início deste tratamento pois a doença se mostra ativa e a não continuidade deste tratamento imporá risco de novas complicações mais graves, inclusive óbito. Solicitamos então a autorização para internação de um dia para cada infusão, para administração do medicamento, já que exige ambiente hospitalar para sua administração, como prescrito abaixo:

BELIMUMAB 120 mg (Benlysta) ... 5 fr's
- diluir em SF 250 ml e infundir por via EV em 1 hora, após pré-medicação com corticóide e antihistamínico, nos dias 0, 14, 28 e, a seguir, CONTINUAMENTE, a cada 4 semanas.

Segundo os documentos anexados, trata-se de paciente do sexo feminino, com diagnóstico já de lúpus eritematoso sistêmico, que já acometeu a pele, as articulações, os rins e o sistema nervoso central. Segundo o seu médico assistente a doença permanece “ativa”. Porém o mesmo não especificou que órgão está sendo acometido no momento. Relata que a paciente já utilizou os seguintes medicamentos azatioprina, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e rituximabe, com melhora apenas parcial, e que necessita de altas doses de corticoide (mas, não especifica a dose e o tipo de corticoide usado). Assim, indica o medicamento belimumabe com o objetivo de prevenir complicações graves e óbito. Aponta que essa é a única alternativa de tratamento nesse caso.

SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO ^{1,2}

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas e a evolução costuma

ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. Afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste. A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada à atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), ao maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes. Fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES.

O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. Necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, pode ocorrer, particularmente nos pacientes em uso de GC em dose elevada por longos períodos. Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC e deficiência de vitamina D decorrente da baixa exposição solar.

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco

nasolabial, é identificada em menos de 50% dos casos. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achadas em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pelos. No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam cursar com a presença do anticorpo anti-Ro/SSA. O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e rubor), está presente em cerca de 16% a 40% dos pacientes e geralmente se associa com estresse emocional ou frio. Na experiência clínica, alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva. Miocardite está frequentemente associada à pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. Endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes. Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípidos e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral. Doença arterial coronariana, outra manifestação muito importante, está relacionada com processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoce.

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de pneumonite cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes. Mais raramente, encontram-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda.

Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal.

Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES, sendo possível dividi-los em eventos primários (danos imunomediados no SNC) e secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações terapêuticas). O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, déficits funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões. Convulsão e psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença.

A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) e BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). A detecção de lesão irreversível ou seqüela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology).

Tratamento

Os objetivos do tratamento do LES são garantir uma sobrevida longa ao paciente, atingir a menor atividade da doença possível, prevenir o dano aos órgãos, minimizar a toxicidade dos medicamentos usados no tratamento, melhorar a qualidade de vida e educar os pacientes sobre o seu papel no manejo da doença.

O tratamento apropriado requer um acesso acurado da atividade e da gravidade da doença e um entendimento claro da resposta às intervenções terapêuticas prévias.

Há várias intervenções não farmacológicas e preventivas importantes no manejo dos pacientes com LES, incluindo proteção solar, nutrição adequada, realização de atividade física regular, cessação do tabagismo, vacinação, tratamento de morbidades, aconselhamento apropriado quanto à gestação e gravidez.

O tratamento farmacológico é individualizado e guiado pelas manifestações clínicas predominantes. Entretanto, alguns princípios gerais podem ser seguidos:

- Pacientes com qualquer grau de atividade e acometimento: uso de hidroxiquina ou difosfato de cloroquina, aos menos que haja contra-indicações para as mesmas.
- Pacientes com manifestações leves (pele, articulações, mucosas): hidroxiquina ou cloroquina, com ou sem anti-inflamatórios não esteroidais e /ou dose baixa de corticoides (exemplo prednisona $\leq 7,5$ mg ou equivalente por dia).
- Pacientes com envolvimento moderado, acometimento significativo, mas não com risco de perda da função orgânica (ex, constitucional, cutâneo, músculoesquelético ou hematológico). Pacientes usualmente respondem à hidroxiquina ou cloroquina mais prednisona ou equivalente 5 a 15 mg/dia. Um agente poupador de corticoide, como a azatioprina ou o metotrexato, pode ser necessário.
- Pacientes com manifestações graves ou que levam a risco de morte, secundárias ao envolvimento dos rins ou do sistema nervoso central (SNC), por exemplo, geralmente precisam de terapia imunossupressiva

intensiva inicial (terapia de indução) para o controle da doença e minimização do dano tecidual. Os pacientes usualmente são tratados com pulsoterapia de metilprednisolona isolada ou em combinação com ciclofosfamida. Essa terapia inicial é posteriormente substituída por outra terapia imunossupressiva, menos tóxica, com o objetivo de consolidar a remissão e prevenir a reativação da doença.

O curso clínico do LES é variado, podendo ir de doença relativamente benigna a doença rapidamente progressiva com insuficiência orgânica fulminante e morte.

A remissão clínica após a terapia apropriada é incomum e, quando, alcançada, geralmente não é sustentada. Fatores de pior prognóstico incluem doença renal (especialmente glomerulonefrite proliferativa difusa), hipertensão, sexo masculino, baixo status socioeconômico, pessoas de cor de pele negra, presença de anticorpos antifosfolípidos, alta atividade da doença e apresentação em extremos de idade (muito jovem ou velho).

SOBRE O MEDICAMENTO BELIMUMABE ³

Nome químico do medicamento: belimumabe

Nome comercial: Benlysta®

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Registro na ANVISA 101070295 vencimento 11/2017

Belimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe a atividade biológica dos estimuladores de linfócitos B (BLyS em inglês- *B-lymphocyte stimulator*). BLyS promovem a sobrevivência e transformação de linfócitos B em células plasmáticas maduras produtoras de anticorpos.

INDICAÇÕES DE BULA: Benlysta® 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 imunossupressores. A EFICÁCIA DE BENLYSTA® NÃO FOI AVALIADA EM PACIENTES COM

NEFRITE LÚPICA ATIVA GRAVE NEM COM LÚPUS ATIVO GRAVE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

EFEITOS ADVERSOS

Efeitos adversos comuns são náusea, diarreia, febre, reações à infusão, nasofaringite, bronquite, insônia, dor em extremidade, depressão, enxaqueca e faringite. Um maior número de mortes e infecções graves foi relatado em pacientes tratados com belimumabe do que com placebo. Deve ser usado com cautela em pacientes com infecções crônicas, devido ao risco de infecções sérias e potencialmente fatais relatadas em pacientes recebendo belimumabe ou outros agentes imunossupressores. Devido ao relato de depressão e comportamento suicida nos ensaios clínicos com o belimumabe, os pacientes devem ser instruídos a contatar seus médicos caso tenham sintomas depressivos ou piora de depressão prévia, pensamentos suicidas ou outras mudanças de humor.

SOBRE O MEDICAMENTO BELIMUMABE NO TRATAMENTO DO LES

Há dois estudos fase III, randomizados, que acrescentaram a medicação belimumabe ou o placebo ao tratamento usual do LES e compararam esses grupos (total de 1648 pacientes). Nesses estudos não foram incluídos pacientes com acometimento do sistema nervoso central, nem com acometimento renal. Após 52 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que respondeu à terapia com belimumabe foi cerca de 10% maior do que com o placebo (58% versus 46%). Entretanto, essa resposta não persistiu no estudo que avaliou os pacientes após 76 semanas de uso da medicação (não houve diferença estaticamente significativa entre o grupo placebo e o grupo belimumabe). O belimumabe não mostrou benefícios em termos de diminuir o uso de corticoides e de aumentar a sobrevida dos pacientes, evitando a sua morte.

AValiação da Solicitação

Seria importante saber quais sintomas de atividade da doença que a paciente está tendo. Como a mesma já teve manifestações do LES no sistema nervoso

central e nos rins, seria essencial saber se os sintomas atuais de atividade envolvem esses órgãos. O belimumabe não está indicado no caso dessas manifestações.

Ainda, ajudaria saber os tratamentos que a paciente está usando no momento para o LES além do corticoide, já que os estudos com belimumabe acrescentaram essa droga ao tratamento que já estava sendo utilizado. O belimumabe não foi utilizado nos estudos sozinho, em monoterapia e de forma alguma é a única alternativa de tratamento. Foi estudado em um contexto de auxílio a outras medicações para o LES para diminuir a atividade da doença, tanto que nem é usado em situações graves. Também não se demonstrou, nos estudos, redução da mortalidade dos pacientes.

Outro ponto seria a especificação da “dose alta” de corticoide e quais os sintomas adversos do uso do mesmo. Nos estudos com o belimumabe, não se mostrou que essa medicação é capaz de atuar como “poupador de corticoide”, permitindo a diminuição da sua dose.

O belimumabe não foi estudado em um contexto de “urgência” no LES. Quando há risco de perda da função de um órgão ou de óbito devido à doença, o tratamento é realizado com doses altas de corticoide e/ou ciclofosfamida em altas doses.

CONCLUSÃO

O NATS não indica o belimumabe para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, já que as evidências atuais mostram que o benefício do uso desse medicamento são marginais e não sustentadas por longo período. Não é uma medicação indicada nos casos de lúpus grave, com risco de morte, em que há necessidade de tratamento urgente.

BIBLIOGRAFIA

- 1- PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. F:\Users\uni012363\Documents\reumatologia\LES\Ministério da Saúde.mht

- 2- Schur PH, Wallace DJ. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. Disponível em www.uptodate.com Literature review current through: Nov 2014. | This topic last updated: Oct 03, 2014
- 3- <http://www.cidmed.com.br/medico/bulas/benlysta.pdf>
- 4- Navarra SV1, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
- 5- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613