



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50085482420188130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: R. C. F. B.

DATA NASCIMENTO/IDADE: 28 anos

PEDIDO DA AÇÃO - Medicamento: BELIMUMABE (BENLYSTA) 10 mg//kg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Lúpus Eritematoso Sistêmico

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Lupus eritematoso sistêmico

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 28.406

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000703

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre o medicamento BELIMUMABE (BENLYSTA) 10 mg//kg

III - CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 09/07/2018, trata-se de RCFB, 28 anos com o diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (LES) desde 2007, sendo acompanhada pela reumatologia. Inicialmente tratada com azatioprina, corticoides e hidroxicloroquina, com excelente resposta até agosto de 2015. Nesta ocasião apresentou quadro de lesões cutâneas de face, tórax superior dorso, membros superiores, associada a artrite em mãos, punhos e joelhos. Iniciado com prednisona, hidroxicloroquina e metotrexate, com piora do quadro cutâneo sendo suspenso o metotrexate e iniciado micofenolato de mofetila com intolerância ao mesmo. Desde de fevereiro de 2016 mantendo quadro cutâneo com períodos de exacerbação em uso de azatioprina, hidroxicloquina, prednisona sem tolerância a diminuição da dose do corticóide e evoluindo com necrose avascular coxofemural bilateral com derrame articular e sinovite à esquerda. Em tratamento conservador



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

do quadro ortopédico, com deambulação comprometida. Mantendo quadro cutâneo em atividade e intolerância gástrica a azatioprina, apresentou herpes zooster dorsal, e em outubro de 2017, cursou com plaquetopenia severa necessitando de pulsoterapia com metilprednisolona. Diante de paciente jovem com doença potencialmente grave em franca atividade, apresentando quadro cutâneo sem remissão, necrose avascular bilateral de quadril, com intolerância as medicações disponíveis, foi prescrito Belimumabe endovenoso na dose de 10mg/kg (620mg).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multissistêmica autoimune progressiva, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais, não totalmente esclarecidos. De etiologia pouco conhecida, mas com importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e curso clínico, marcado habitualmente com períodos de atividade e remissão. A severidade da doença varia de episódios leves a forma fulminante. O diagnóstico é suspeitado em pacientes que apresentam doença multissistêmica com anticorpo antinúcleo positivo (FAN). Sua confirmação baseia-se em anamnese e exame físico completos, associada a revisão laboratorial envolvendo avaliação de autoanticorpos, que resulte na presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, propostos pelo American College of Rheumatology, a saber: rash malar ou discoide; fotossensibilidade; úlceras orais; artrite; serosite; doença neurológica, renal; alteração hematológica, imunológicas e FAN positivo.

No curso natural da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade que determinam dano cumulativo ao longo do tempo, se correlacionando diretamente com aumento de mortalidade. **A mortalidade do LES é 3 a 5 vezes maior do que a da população geral** relacionada a atividade inflamatória especialmente do rim e do sistema nervoso central; ao risco de infecções secundárias a imunossupressão e às complicações da doença, principalmente a cardiovascular. Além da atividade de doença, o uso contínuo de corticoide em



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente maior dano acumulado e incremento da mortalidade.

A presença de fadiga, febre são comuns na atividade da doença, assim como mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica. Muitas pacientes apresentam lesões cutâneas, com fotossensibilidade à radiação solar ou artificial. A lesão clássica em asa de borboleta é identificada em menos de 50% dos casos. Outras manifestações cutâneas são as paniculites, lupus discoide, eritema periungueal, lesão fingerprint, infartos de leito ungueal, alopecia. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, tendem a ocorrerem na exacerbação. O fenômeno de Raynaud pode ser visto em 20% dos pacientes antecedendo outras alterações. Envolvimento articular com ou sem sinovite ocorre em 90% dos pacientes, podendo cursar com necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, particularmente nos pacientes em uso de doses altas de glicocorticoides (GC), o que também determina perda de massa óssea e maior risco de osteoporose e fraturas. Manifestações oculares incluindo conjuntivite, fotofobia, cegueira monocular transitória ou permanente, visão borrada e degeneração do nervo ótico são descritas. O pericárdio é afetado na maioria dos casos e a falência cardíaca resulta da miocardite e hipertensão. Vasculite mesentérica pode ser observada. O envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes, resultando, principalmente em pleurite e derrame pleural, e algumas vezes, em hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. 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. Sintomas neuropsiquiátricos como psicose, depressão, mielite, neuropatias podem ocorrer.

O tratamento do LES envolve medidas não medicamentosas e medicamentosas. A terapia medicamentosa do LES, (indução e manutenção) varia de acordo com os órgãos ou sistemas cometidos, bem como com a gravidade e a fase atividade/remissão das manifestações da doença. Diante da possibilidade do comprometimento de vários sistemas, o tratamento é



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

direcionado primeiramente para aquele órgão com maior gravidade na lesão.

Os objetivos do tratamento do LES têm sido: propiciar controle das manifestações clínicas e laboratoriais, reduzindo a atividade de doença; prevenir as recidivas de atividade, o dano ao longo da evolução da doença; diminuir a dose cumulativa de corticoide e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Na busca desses objetivos, várias medidas não farmacológicas podem ser utilizadas tais como: prática de atividades físicas, mudança dos hábitos alimentares e suplementação de vitamina D; apoio psicológico; proteção contra a irradiação solar ou ultravioleta; cobertura vacinal de gripe e pneumonia; abandono do tabagismo; adoção de medidas de anticoncepção; prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares; suspensão de drogas nefrotóxicas; acompanhamento ginecológico, oftalmológico, odontológico; investigação e tratamento de tuberculose, aids, sífilis, hepatite antecedendo aos imunossuppressores.

O tratamento medicamentoso é realizado com os medicamentos da classe antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), **GCs** (betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona) e diversos tipos de **imunossuppressores ou imunomoduladores, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados, muitos pacientes ainda se mantêm ativos e com progressão para danos irreversíveis, o que determina maior mortalidade.** Todos os pacientes com LES tem indicação para uso de antimaláricos, exceto em situações de hipersensibilidade ou de complicações relacionadas a estes medicamentos, especialmente maculopatia. Os antimaláricos têm demonstrado eficácia em controlar manifestações leves de atividade de doença, diminuir exacerbações, melhorar sobrevida, limitar cronicidade e permitir redução da dose de GC. Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. São indicados para o controle de várias complicações da doença como as renais, pulmonares, cardíacas e hematológicas. Apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

dose efetiva para o controle da atividade da doença devendo ser tão logo possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. Os imunossupressores como a AZA, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida estão indicados nos casos de resistência aos GC. **As demais situações, inclusive nas quais há intolerância a medicação padrão ou ausência de resposta a mesma, o tratamento medicamentoso usual deve ser adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.**

O Belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano cujo mecanismo de ação se dá pela ligação ao BLYS (*B Lymphocyte Stimulator*) solúvel, **impedindo sua ligação ao linfócito B, diminuindo sua maturação, diferenciação e sobrevida.** O medicamento, aprovada pelo FDA nos Estados Unidos, está **indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença** (anti-dsDNA positivo e baixo complemento) **e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo antiinflamatórios não esteroidais, corticosteroides, antimaláricos ou outros imunossupressores.** Na dose de 10mg / kg, o belimumabe foi **associado a um número significativamente maior de benefícios em comparação ao placebo** em pacientes com lúpus, com base em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade bem elaborados que usaram resultados validados. **Evidências relacionadas a danos são inconclusivas e de baixa qualidade.** Apesar de sua liberação para o uso pelo FDA, **sua indicação precisa na doença ainda não está bem definida bem como sua eficácia na doença severa não é conhecida.** Existe estudo protocolar em andamento visando avaliar

O Belimumabe não está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS). No SUS o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que orienta o cuidado para o LES apresenta informações sobre como detectar,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

tratar e monitorar os pacientes, além de apresentar todos os tratamentos que estão disponíveis no sistema público de saúde que incluem medicamentos da classe antimaláricos, GCs e diversos tipos de imunossuppressores ou imunomoduladores. A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde solicitou à CONITEC a incorporação do belimumabe para o tratamento do LES em adultos que não responderem à terapia padrão prevista no PCDT do LES Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença. Trata-se de um medicamento para aplicação subcutânea (injetado na pele), com registro aprovado na ANVISA para a indicação em questão. A CONITEC analisou estudos que compararam pacientes com LES ativo que utilizaram belimumabe + terapia padrão (imunossuppressores e corticóides) com os que utilizaram apenas a terapia padrão. **Observou-se uma melhor resposta da doença nos pacientes em uso da associação com o belimumabe após a avaliação de 1 ano de tratamento. Esse benefício foi considerado de pequeno a moderado,** a depender do nível de atividade da doença e de outros fatores. Em relação à ocorrência de **efeitos indesejáveis** com o uso do medicamento (segurança), **observou-se maior ocorrência de efeitos em pacientes que utilizaram belimumabe associado à terapia padrão.** No entanto, tanto para a **avaliação do benefício quanto da segurança do medicamento, considerou-se que os estudos ainda são limitados, pois acompanharam pequeno número de pacientes, com diferentes graus da doença e por período curto de tempo.** Em relação aos custos para sua inclusão no SUS, considerando os tratamentos já disponíveis no SUS, **trata-se de uma terapia com alto custo para o sistema.** Assim, a análise conduzida apontou **baixa qualidade dos estudos que comparam seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo.** A Agência Nacional de Saúde também avaliou a inclusão desta droga em seu roll de medicamentos sendo a mesma não incluída.

Conclusão: Considerando o caso de paciente de 28 anos com doença potencialmente grave em franca atividade, apresentando quadro cutâneo sem



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

remissão, necrose avascular bilateral de quadril, com intolerância as medicações disponíveis, foi prescrito Belimumabe endovenoso.

Por se tratar de **condição ainda sem cura, os tratamentos disponíveis para o LES têm o objetivo de melhorar os sintomas e trazer qualidade de vida às pessoas com a doença.** Sua abordagem se faz com terapia não medicamentosa e medicamentosa. **Os medicamentos utilizados atuam reduzindo as inflamações causadas pelo LES são antimaláricos, imunossuppressores e corticóides.**

Na presença de **intolerância a medicação padrão ou ausência de resposta a mesma,** o tratamento medicamentoso usual deve ser **adequado na dependência da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.**

Em relação ao **Belimumabe,** até o momento, os estudos existentes **não possibilitam afirmar que ele apresente perfil de eficácia clínica significativamente maior na doença severa frente ao tratamento padrão do LES; nem permitem avaliar seu perfil de segurança,** uma vez que as **evidências relacionadas a danos são inconclusivas e de baixa qualidade.** A maioria dos estudos **apontaram baixa qualidade na comparação do seu benefício e segurança, frente aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS, além do seu alto custo.** Sua indicação precisa no LES ainda não está bem definida, bem como sua eficácia na doença severa não é conhecida. O **Belimumabe não está incorporado no SUS.**

Assim a prescrição desta **medicação diante a intolerância as drogas disponíveis do caso em tela, caracterizaria terapia de exclusão, que requer observação minuciosa dos critérios de risco/benefício.**

IV - REFERÊNCIAS:

1) Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol GCT, Albuquerque EMN, Monticielo OA, Costallat LTL, Latorre LC, Sauma MFLC, Bonfá ESDO, Ribeiro FM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol. 2015;55:1-



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

2. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/048_2-5004-rbr-55-01-0001.pdf.
- 2) Singh JA, Shah N. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Rheumatol.** 2015; 67 (suppl 10). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/belimumab-for-systemic-lupuserythematosus-a-cochrane-systematic-review-and-metaanalysis/>.
- 3) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 344 Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Julho/2018. 32p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Belimumabe_Lupus_eritematoso_sistemico_344_2017.pdf.
- 4) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus Eritromatoso Sistêmico. Março/2018. 49p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_LupusEritromatosoSistemic_o_CP15_2018.pdf.
- 5) Gerência de Assistência à Saúde. Gerência Geral de Regulação Assistencial. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos Relatório da Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – 2018 para submissão à Consulta Pública. Junho/2017. 160p. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/Relatorio_CP_final_26.06.2017.pdf.
- 6) Singh JA, Noorbaloochi S, Tucker MD. Belimumab for systemic lupus erythematosus (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2013; 7: Art. No: CD010668. Disponível em: [DOI:10.1002/14651858.CD010668](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010668).
- 7) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

V – DATA:

17/10/2018

NATJUS – TJMG.