Nota Técnica 351244

Data de conclusão: 21/05/2025 15:59:57

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351244

CID: M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]

Diagnóstico: Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BELIMUMABE

Via de administração: endovenosa

Posologia: belimumabe 400mg, 3 frascos mês. Indução: Aplicar 1 frasco de 400 mg, endovenoso (EV), em ambiente hospitalar, nos dias 0, 14 e 28 seguido de manutenção com 1 frasco de 400 mg, EV, a cada 28 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BELIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, micofenolato de mofetila, talidomida (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BELIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BELIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BELIMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano dirigido a BAFF (também conhecido como estimulador de linfócitos B). BAFF é um fator vital de sobrevivência e diferenciação das células B, produzido pelas células da linhagem mielóide. Em humanos, os níveis de BAFF são maiores em pacientes com LES do que em indivíduos saudáveis de controle, e os níveis de BAFF se correlacionam com a atividade da doença (4).

Os dois primeiros ensaios clínicos que avaliaram o uso do belimumabe em pacientes com LES foram os estudos BLISS-52 e BLISS-76 (5,6), ambos publicados em 2011. No primeiro (BLISS-52), foram incluídos 867 pacientes com LES ativo (pelo menos 6 pontos na escala Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - SELENA-SLEDAI) (5). Estes foram randomizados para receber belimumabe 1 mg/kg (n=289) ou 10 mg/kg (n=290) ou placebo (n=288) por infusão intravenosa nos dias 0, 14 e 28, e depois a cada 28 dias até 48 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a melhora em outra escala (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI) após 52 semanas de seguimento e foi observada uma chance maior de melhora nos grupos belimumabe 1 mg/kg (razão de chances, RC, de 1,55; intervalo de confiança de 95%, IC95%, de 1,10 a 2,19; p=0,012) e belimumabe 10 mg/kg (RC 1,33; IC95% 1,30 a 2,59; p=0,0006) quando comparados com placebo. Além disso, uma proporção maior de pacientes teve redução de pelo menos 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI: 53% vs. 58% vs. 46% para os grupos belimumabe 1 mg/kg, 10 mg/kg e placebo, respectivamente.

O segundo estudo (BLISS-76) incluiu 819 pacientes com LES e doença em atividade (pontuação ? 6 na escala SELENA-SLEDAI), novamente randomizados para receber belimumabe 1 mg/kg ou 10 mg/kg ou placebo (6), porém desta vez por 72 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta na escala SRI na semana 52. Neste estudo, somente o grupo que recebeu belimumabe na dose de 10 mg/kg apresentou taxa maior de resposta em relação ao placebo: 43,2% vs. 33,5%; p=0,017. O grupo que recebeu a dose mais baixa (1 mg/kg) teve taxa de resposta semelhante ao placebo: 40,6% vs. 33,5%; p=0,089. Por sua vez, as taxas de resposta na semana 76 não diferiram para os três grupos: 38,5% vs. 39,1% vs. 32,4% para os grupos belimumabe 10 mg/kg, 1 mg/kg e placebo, respectivamente.

Mais recentemente (2017) foi publicado o estudo BLISS-SC (7), que randomizou pacientes com LES moderado a grave em proporção 2:1 para receber 200 mg de belimumabe subcutâneo (SC) semanal ou placebo, em administração por seringa pré-cheia, além da terapia padrão para LES por 52 semanas. O desfecho primário foi o índice de resposta na semana 52, e os desfechos secundários foram a redução na dosagem de corticosteroide e o tempo para exacerbação grave. Um total de 839 pacientes foram randomizados (556 no grupo de belimumabe e 280 no grupo de placebo), e na semana 52 61,4% dos pacientes com belimumabe foram considerados respondedores em comparação com 48,4% do placebo (odds ratio [OR] de 1,68, IC95% 1,25 a 2,25). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à redução da dosagem de corticosteróide em ? 25%, para ? 7,5 mg / dia (OR de 1,65; IC95% de 0,95 a 2,84, p=0,0732).

Em seu relatório de março de 2017, a CONITEC buscou revisões sistemáticas da literatura

sobre o tema e localizou três estudos como este delineamento que avaliaram basicamente os mesmos ensaios clínicos acima descritos, cujas análises encontraram valores de odds ratio (OR) de eficácia e segurança semelhantes (3). As conclusões das revisões são de que o belimumabe é superior ao placebo, para o desfecho de taxa de resposta, 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, o que aponta para perda de efeito ao longo do tempo. Além disso, a CONITEC observou que a magnitude global do efeito é de pequena a moderada, dependendo do grau de atividade da doença, da presença ou não do anticorpo anti-DNA e da intensidade do consumo de complementos. Todas as revisões sistemáticas descrevem como principal limitação a heterogeneidade das populações estudadas, número pequeno de pacientes nos estudos, e que é necessário maior tempo de seguimento para avaliação de eficácia e segurança a longo prazo.

Os principais eventos adversos do uso da terapia foram artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaléia, fadiga e náuseas com perfil de segurança semelhante ao grupo placebo em todos os estudos (3).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor anual
Belimumabe	400 MG PO LIOF14 INJ CT FA VD INC		R$ 2.537,55	R$ 35.525,70

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Considerando os dados da prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED realizada em outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

A agência NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), da Inglaterra, recomenda o belimumabe como opção de tratamento complementar do LES ativo somente se todos os seguintes se aplicarem: 1. evidências de atividade de doença sorológica (definida como anti DNA positivo e complemento baixo) e pontuação na escala SELENA-SLEDAI maior ou igual a 10 apesar do tratamento padrão; 2. empresa oferecer o fármaco conforme desconto específico acordado. Além disso, orienta que o tratamento só deve ser mantido se após 24 semanas a escala SELENA-SLEDAI tiver melhorado 4 pontos ou mais (8).

Já a agência CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), do sistema canadense, não recomendou a incorporação do belimumabe. Em relatório de 2012 (9), que considerou a evidência dos ECRs BLISS-52 e BLISS-76 previamente citados, a agência considerou o benefício clínico do belimumabe como incerto, uma vez que a proporção de respondedores foi maior para os grupos de belimumabe do que para o placebo em 52 semanas, mas não em 76 semanas, e que não havia diferenças entre os tratamentos (ativo e placebo) em desfechos importantes para os pacientes como qualidade de vida e redução na

dose de prednisona. Em novo relatório finalizado em abril de 2020 (10), a agência citou que a melhora na taxa de resposta vista no ECR BLISS-SC, previamente citado (13% maior em pacientes tratados com belimumabe SC versus pacientes tratados com placebo), apesar de estatisticamente significativa, foi considerada como sendo relativamente modesta em magnitude; e que o tratamento não reduziu de forma estatisticamente significativa a proporção de pacientes que conseguiram reduzir a dose de prednisona usada para 7,5 mg por dia ou menos.
Em seu relatório publicado em 2018, a CONITEC não apresentou análise de custo-efetividade, mas estimou o impacto orçamentário da incorporação do belimumabe 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, citando a evidência fraca de benefício e o alto impacto orçamentário estimado (3).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora na taxa de resposta ao tratamento em comparação com uso de placebo, de magnitude moderada e na aferição através de escalas de sintomas, quando o desfecho é aferido em 52 semanas. Incerteza quanto aos efeitos em maior prazo e sem demonstração de impacto na redução do uso de corticóides.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BELIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências quanto à efetividade do belimumabe no tratamento de LES são heterogêneas; há evidência de superioridade em relação ao placebo no controle da atividade de doença quando consideradas taxas de respostas definidas por escalas de sintomas após 52 semanas de duração de tratamento, mas em seguimento por mais tempo (76 semanas de tratamento, um estudo) este benefício não foi mais observado. Ainda, são limitados os dados sobre desfechos de maior impacto aos pacientes, como qualidade de vida e redução do uso de corticóides. Tampouco é desconhecido se o mesmo apresenta resultados superiores àqueles alcançados com o uso das tecnologias já incorporadas ao sistema público de saúde.
Agências internacionais de avaliação de tecnologia não recomendaram o fármaco ou o recomendaram apenas após acordo de redução de preço. Também a agência nacional, CONITEC, avaliou a incorporação do fármaco em 2018 e firmou parecer desfavorável à incorporação no SUS, citando tanto a incerteza de benefício como o alto impacto orçamentário da terapia.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus eritematoso sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em de março de 2013. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf
2 - Schur PH, Wallace DJ. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus.

Waltham (MA): UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/musculoskeletal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=lupus%20artrite&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Relatório No 344, julho/2018. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_belimumabe_lupuserit ematososistemico.pdf/view
4 - Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. Front Med (Lausanne). 2020 Jun 30;7:303.
5 - Navarra SV, 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.
6 - 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.
7 - Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Arthritis Rheumatol. 2017;69(5):1016-1027. doi:10.1002/art.40049
8 - The National Institute for Health and Care Excellence. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Technology appraisal guidance [TA397]. Published date: 15 https://www.nice.org.uk/guidance/ta752 December 2021. Disponível em Indication:
9 - CDEC FINAL RECOMMENDATION. BELIMUMAB (Benlysta – GlaxoSmithKline Inc.) Systemic Lupus Erythematosus. Available at https://ca dth.ca/belimumab
10 - CADTH Canadian Drug Expert - Committee Recommendation (Final). BELIMUMAB (BENLYSTA SUBCUTANEOUS [SC] — GLAXOSMITHKLINE INC.) Indication: Systemic https://cadth.ca/belimumab-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora foi diagnosticada com Lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentando leucopenia, artrite, e complicações renais associadas ao quadro (Evento 1 RECEIT8, Página 3). Encontra-se em em uso de corticosteroide sistêmico (prednisona) e terapia de imunossupressão (hidroxicloroquina e micofenolato de mofetila) para a doença que encontra–se em atividade. Neste contexto, pleiteia o tratamento adjuvante com belimumabe para evitar agravamento e complicações maiores da doença de base.
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 se sabe 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 (1). Manifestações articulares (artrite e artralgias) são observadas em até 95% dos pacientes com LES (2).

O tratamento das manifestações articulares do LES geralmente é feito com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), antimaláricos (como hidroxicloroquina) e corticosteróides (como a prednisona). Nos casos refratários, pode-se optar por metotrexato (1). Outras opções são a leflunomida, azatioprina e micofenolato de mofetila (2).