



RELATÓRIO DA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

BELIMUMABE INTRAVENOSO

PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM ALTO GRAU DE ATIVIDADE APESAR DA TERAPIA PADRÃO E QUE
APRESENTEM FALHA TERAPÊUTICA A DOIS IMUNOSSUPRESSORES PRÉVIOS

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

BELIMUMABE INTRAVENOSO

BELIMUMABE INTRAVENOSO PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM ALTO GRAU DE ATIVIDADE APESAR DA TERAPIA PADRÃO E QUE APRESENTEM FALHA TERAPÊUTICA A DOIS IMUNOSSUPRESSORES PRÉVIOS

O que é lúpus eritematoso sistêmico?

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que atinge diversos sistemas do corpo. O LES é caracterizado pela oscilação entre crises/recidivas e períodos em que a doença está sob controle. Por agir de forma global, o LES apresenta manifestações clínicas muito variadas. Entre as mais comuns, é possível citar apresentações leves na pele e artrite. Já entre as situações de maior gravidade, destacam-se a nefrite lúpica (inflamação renal relacionada ao LES), diminuição na quantidade de células sanguíneas, doença do sistema nervoso, falência de órgãos e complicações obstétricas. Em sua forma grave, o LES é uma condição de difícil tratamento e que pode ser fatal.

O LES é mais frequente na América do Norte, onde há cerca de 241 casos a cada 100.000 habitantes e ocorrem 23,2 novos casos a cada 100.000 habitantes por ano. Entre os países de baixa e média renda, observam-se aproximadamente 103 casos para cada 100.000 habitantes e o surgimento de cinco casos para cada 100.000 habitantes por ano. No Brasil, estima-se que aconteçam entre 4,2 e 8,7 novos casos por 100.000 pessoas em um ano. De modo geral, existem de 150.000 a 300.000 adultos com LES no Brasil.

A idade média de diagnóstico do LES varia de 25,5 a 45,8 anos, sendo essa condição de saúde mais presente entre as mulheres, que representam até 90% dos casos. Em comparação com a população branca, negros, asiáticos e hispânicos tendem a apresentar formas mais graves de LES, ou seja, com maior número de manifestações e maior velocidade do acúmulo de danos.

O LES é resultado da interação complexa (e ainda pouco entendida) entre fatores genéticos, epigenéticos (não alteram o DNA, mas interferem no funcionamento de certos genes), ligados à regulação do sistema imune, étnicos, hormonais e ambientais.

Como os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico são tratados no SUS?

O diagnóstico do LES depende principalmente do julgamento clínico e, em geral, acontece quando algum órgão já foi danificado. Isso porque o início da doença pode ser sutil, com achados clínicos e imunológicos vagos, o que dificulta o diagnóstico precoce e preciso. Os métodos de diagnóstico utilizados consideram as alterações imunológicas. Além disso, deve ser avaliado o envolvimento dos diversos sistemas do corpo.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para LES, o tratamento inclui medidas medicamentosas e não medicamentosas e se estende por um período indefinido.

Em relação ao tratamento medicamentoso para o LES, destaca-se o uso de alguns grupos de medicamentos, como os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os glicocorticoides (prednisona e metilprednisolona). A respeito deste último grupo, sabe-se que são os medicamentos mais comuns no tratamento do LES e que também há uma série efeitos adversos ligados ao seu uso.

Por isso, é importante considerar a adoção da menor dose possível para o controle da doença e, assim que possível, reduzi-la pouco a pouco até a suspensão do uso. Dessa forma, cabe, inclusive, avaliar a associação com outros medicamentos para diminuir o uso dos glicocorticoides a longo prazo.

Medicamento analisado: belimumabe

O belimumabe (nome comercial Benlysta®) é um anticorpo monoclonal, ou seja, trata-se de uma proteína produzida pelo corpo para atuar na sua defesa e que tem um alvo específico. Sendo assim, o belimumabe inibe a atividade do estimulador de linfócito-B (BLyS), que é um elemento importante para a produção de anticorpos que atuam contra células do próprio organismo e que tende a apresentar alta atividade em pacientes com LES. Assim, o belimumabe pode contribuir para diminuir a ação do BLyS e, consequentemente, as manifestações autoimunes ligadas a ele.

Quando se consideram os resultados relacionados à melhora clínica, observa-se que o uso do belimumabe foi mais bem sucedido do que o placebo (substância que simula o medicamento, mas que não tem efeito sobre a doença) em 52 semanas. O belimumabe também apresentou maior redução do uso de prednisona (glicocorticoide) em comparação com o placebo. Na mesma linha, o risco de ocorrência de crise grave também foi显著mente menor no grupo belimumabe do que no grupo placebo. Quanto à ocorrência de dano ao órgão e melhora na qualidade de vida, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Igualmente, não foram verificadas diferenças significativas entre o grupo que recebeu o belimumabe e o que recebeu o placebo no que diz respeito ao risco de eventos adversos sérios e morte, muito embora os pacientes que fizeram uso do belimumabe tenham tido maior risco de morte.

Em relação aos aspectos econômicos, viu-se que o belimumabe se apresenta como uma opção mais cara, porém mais efetiva, em comparação com a terapia padrão disponível no

SUS. Nesse sentido, a incorporação do belimumabe geraria um aumento de gastos na casa de R\$ 121.742,91 por ano de vida ganho ou R\$ 144.309,95 por cada ano de vida ajustado pela qualidade. De todo modo, há incertezas importantes quanto aos valores que serviram de base para essas estimativas, de forma que esse aumento de gastos pode chegar a R\$ 331.415,87 por ano de vida ajustado pela qualidade.

Quanto ao impacto da incorporação para os cofres públicos, a empresa que demandou a avaliação estimou um aumento anual nos gastos de cerca de R\$ 4,7 milhões, chegando a um total de R\$ 23.661.769,00 ao final de cinco anos. No entanto, são observadas novamente incertezas nesses valores, podendo o gasto anual chegar a R\$ 125 milhões e a R\$ 628.980.647,89 em cinco anos. Esses valores podem ser ainda maiores quando se considera que o medicamento não seja fracionado, o que elevaria os gastos para uma média de R\$ 157 milhões por ano e R\$ 771.667.876 acumulados em cinco anos. Por fim, quando são consideradas as atualizações de custos e incertezas sobre o tamanho da população, essa cifra poderia chegar a um total de R\$ 982.931.213,87 ao final de cinco anos.

Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/09/2022 a 23/09/2022. 193 pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A participante inicia o seu relato informando que não possui vínculo com a indústria farmacêutica e que se encontra em Toledo, Paraná. Ela tem 28 anos de idade e recebeu o diagnóstico de LES há aproximadamente quatro anos. Segundo ela, o diagnóstico foi feito durante a sua gestação, quando teve fortes dores articulares cuja localização variava. Pelo que pôde perceber, o processo de chegada ao diagnóstico foi rápido e, logo após, a paciente iniciou o tratamento medicamentoso com hidroxicloroquina e corticoide. A dose inicial de corticoide prescrita foi de 20 mg até o momento do nascimento de seu filho. Duas semanas após o parto, ela começou a fazer uso do metotrexato em função do retorno das dores, que haviam cessado com o uso da hidroxicloroquina e do corticoide. Ela reforça que a diminuição das dores só ocorreu após um mês de uso do medicamento e que só com três meses de uso, as dores pararam por completo.

Quatro meses depois, porém, ela teve uma nova crise e passou a utilizar a leflunomida. A seguir, ela apresenta os resultados de alguns exames. Nos primeiros sete meses (de setembro de 2018 a abril de 2019), a paciente estava em uso de hidroxicloroquina e corticoide. A seguir, passou a fazer uso do metrotexato, com o qual permaneceu entre maio e agosto de 2019, tendo parado de utilizá-lo devido à ocorrência de infecções urinárias que levavam a idas recorrentes

ao pronto-socorro. Em setembro de 2019, passou a utilizar a leflunomida, mas teve efeitos adversos no fígado, tendo sido necessária a diminuição da dosagem.

No final de 2019, percebeu-se que, mesmo com a melhora hepática, as inflamações permaneciam. Com isso, foi prescrito o belimumabe, com o qual a paciente iniciou o tratamento em maio de 2020, com a aplicação de três doses de ataque. Vale ressaltar que quando começou a usar o belimumabe, a paciente continuava em uso de corticoide (prednisona), metrotexato e leflunomida. Com respeito aos efeitos adversos dos medicamentos, destaca os seguintes:

- Corticoide: inchaço, fadiga e baixa autoestima.
- Metrotexato: queda de cabelo, baixa autoestima, ânsia de vômito, dor de estômago e mal-estar.
- Leflunomida: alterações em exames do fígado.

Em 23 de junho de 2020, a paciente faz novos exames, que, de acordo com ela, mostrariam os primeiros efeitos do belimumabe. No mês de setembro daquele ano, foram percebidas algumas alterações nos exames, mas, ainda assim, foi possível interromper o uso de corticoide em dezembro de 2020. A participante afirma não ter identificado qualquer efeito adverso ligado ao belimumabe e cita como mudanças positivas relacionadas ao medicamento o retorno a atividades físicas de maior intensidade, redução da fadiga e do inchaço, ausência de dor articular e da necessidade de buscar o pronto-socorro.

Em seguida, ela traz o caso da representante suplente, que teve a doença iniciada em maio de 2010, tendo apresentado fadiga, cansaço e dores excessivas nas articulações. Mais especificamente, apresentou manifestações na pele, erupção cutânea no rosto em formato de borboleta, inflamação no revestimento dos pulmões e do coração, artrite, hipertensão pulmonar e alterações de circulação nas extremidades. A paciente fez uso de diversos imunossupressores, que se mostraram sem eficácia ou com efeitos colaterais, entre eles ciclofosfamida venosa, micofenolato de mofetil, azatioprina, leflunomida e metotrexato, além de ter apresentado dificuldade de desmame do corticoide.

A administração do belimumabe foi feita, inicialmente, entre agosto e outubro de 2015, quando foi interrompida e só foi retomada em janeiro de 2020. Após o uso do medicamento em avaliação, a representante suplente percebeu uma melhora na disposição, mais energia e firmeza nas mãos, melhorias no escore da vida e coloca que hoje faz hidroginástica e consegue andar um pouco mais com menos fadiga.

Logo após essa colocação, é perguntado à participante se ela só faz uso do belimumabe e ela responde que também faz uso da hidroxicloroquina e de meio comprimido de leflunomida. De todo modo, como foi feita uma redução deste último medicamento, a expectativa é de que apenas permaneça em uso da hidroxicloroquina junto ao belimumabe. A seguir, questiona-se

sobre a sua percepção de melhora na qualidade de vida. Quanto a isso, a paciente traz que as mudanças foram significativas, sobretudo em relação à fadiga e ao crescimento capilar. Afirma ainda que com o belimumabe conseguiu retornar à sua rotina anterior à descoberta do LES. Além disso, foi importante a redução do número de medicações, visto que, com o belimumabe, precisa apenas fazer a infusão a cada 28 dias.

O Plenário traz, ainda, uma questão acerca da aplicação do medicamento, mais especificamente se ela usa todo o medicamento que é fornecido para ela, se há alguma sobra e, em caso positivo, se ela compartilha o medicamento com mais algum paciente. Ela responde que faz a infusão em uma clínica e que não possui essa informação.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre o fracionamento das doses e da repercussão do belimumabe para a diminuição do uso de outros medicamentos para o tratamento do LES.

O vídeo da 11^a Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial

A Conitec recomendou, inicialmente, a não incorporação, ao SUS, do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com LES com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dos imunossupressores prévios. Este tema foi discutido durante a 11^a Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 11 de novembro de 2022. Na ocasião, a Conitec considerou as limitações e as incertezas das evidências, particularmente em relação ao impacto orçamentário, tendo em vista o parâmetro de falha terapêutica e o pressuposto de fracionamento das doses, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 1, durante 20 dias, no período de 17/01/2023 a 06/02/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 2.066 contribuições: 372 (18,1%) técnico-científicas e 1.694 (81,9%) sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos, cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Em sua maioria, as contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec. Quanto às contribuições técnico-científicas ligadas às evidências clínicas, não houve contribuições que alterassem as informações presentes no relatório técnico. No geral, foram ressaltados benefícios clínicos relacionados à eficácia

e segurança do belimumabe para tratamento do LES e à redução de complicações pelo uso prolongado de corticoides, além do acesso ao medicamento.

Em relação às evidências econômicas, uma nova proposta de preço com redução de 7% do preço inicialmente proposto resultou em uma mudança na razão de custo-efetividade, que chegou ao valor de R\$ 245.471,82 por ano de vida ajustado pela qualidade. O modelo de impacto orçamentário foi atualizado considerando o percentual de 10% de falha ligado às terapias disponíveis e à nova proposta de preço, de forma que o impacto orçamentário para os cofres públicos foi estimado entre R\$ 57.933.312,00 e R\$ 170.843.961 em cinco anos.

Nas contribuições de experiência ou opinião, destacou-se a relevância da incorporação do medicamento ao SUS. Embora tenha havido muitas referências positivas a todos os fármacos disponíveis no SUS para o LES, os participantes destacaram a perda da sua efetividade e a constante necessidade de substituições dos medicamentos para o controle da doença, com eventos adversos variados e graves, em especial, os relacionados ao uso prolongado de corticoides. O belimumabe é citado por muitos que o experimentaram como capaz de reduzir o uso de outros fármacos e permitir a descontinuidade dos corticoides, como também se fez notar o reconhecimento de seus efeitos terapêuticos, por vezes superiores aos tratamentos anteriores.

Recomendação final

O Comitê de Medicamentos, na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberou, por maioria simples, recomendar a não incorporação do belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios. Consideraram-se as limitações e as incertezas das evidências, particularmente no que se refere à proposição do preço pelo demandante, ao parâmetro de falha terapêutica e ao pressuposto de fracionamento das doses. Foi destacada a extração do limiar de custo-efetividade adotado pelo Ministério da Saúde, além de preocupações operacionais relacionadas à organização dos serviços para a sua implementação.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o belimumabe para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico com alto grau de atividade apesar da terapia padrão e que apresentem falha terapêutica a dois imunossupressores prévios.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).