



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1815/2019

Vitória, 04 de novembro de 2019

Processo n^o
[REDACTED] impetrado
por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas do 3^o Juizado Especial Criminal e da Fazenda Pública de Vitória – MM. Juíza de Direito Dra. Maria Nazareth Caldonazzi de Figueiredo Cortes – sobre o medicamento: **Belimumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos de origem médica anexados aos autos, emitidos pelo reumatologista Dr. Ruben Horst Duque provenientes de consultório particular, trata-se de paciente de 17 anos com diagnóstico de lúpus, iniciando quadro clínico com rash matar, lesões subagudas, artrite, comprometimento pulmonar, fotossensibilidade. Iniciou tratamento com corticoide, associado a hidroxiquina e também azatioprina devido contraindicação ao metotrexate (quadro pulmonar) e intolerância gastrointestinal aos demais. Na tentativa de retirada gradual do corticoide no esquema terapêutico supracitado, houve recidiva das lesões cutâneas e quadro articular, quadro clínico mostrando refratariedade a azatioprina associada a hidroxiquina, tendo que, na ocasião, aumentar a dose novamente do corticoide, para controle dos sintomas. Diante da refratariedade evidenciada pelo retorno das lesões e artrite, foi realizada troca da azatioprina pelo micofenolato. Em uso de 01 g/dia, dose mínima tolerada, não se conseguiu retirar o corticoide, tendo mais uma tentativa falha de desmame do mesmo, pois a paciente apresentou novamente reativação do quadro articular e cutâneo. Tentou-se aumentar a dose do Micofenolato, mas houve evento adverso



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

gastrointestinal que impossibilitou o uso. Dito isto, paciente jovem que persiste com necessidade de usar doses elevadas de corticoide para controle da doença, sendo esta manifestada atualmente principalmente pelo quadro cutâneo e articular. Possui FAN positivo, anti-RO, na evolução, cefaleia lúpica, comprometimento pulmonar com doença fibrosante, artrite, lesões subagudas em membros, tronco e face, além de fotossensibilidade. Para se evitar uso crônico de corticoide em paciente jovem, que se mostra refratária e/ou intolerante as medicações previstas no protocolo do Ministério da Saúde, optamos por solicitar liberação do Belimumabe, mediação esta que possui indicação em bula para lúpus e cujos trabalhos clínicos demonstraram bons resultados especialmente nos quadros cutâneo e articular. Sorologias virais negativas. PPD não reator.

2. Consta prescrição do medicamento pretendido.
3. Consta tomografia computadorizada de tórax com a seguinte conclusão: observa-se estabilidade dos achados de imagem descritos no relatório, relacionados ao comprometimento intersticial pulmonar fibrosante pela doença de base (provável padrão de pneumonia intersticial não específica).

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. **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.

DO TRATAMENTO

1. Entre os medicamentos utilizados no tratamento do **Lúpus**, podem ser citados o uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e glicocorticoide (GC), independente do órgão ou sistema afetado pela doença.
2. Os GC são os fármacos mais utilizados no tratamento do LES e as suas doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Os GC apresentam inúmeros efeitos colaterais e por isso devem ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Nos pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona menor ou igual a 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. A azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) são



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamentos com comprovada ação poupadora de GC. Os glicocorticoides (GC) são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso.

3. Nas demais situações, o tratamento medicamentoso depende da extensão e gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.
4. Mesmo na ausência de estudos randomizados e de seguimento a longo prazo, pacientes nos quais a doença se mostra resistente ao uso de ciclofosfamida ou micofenolato ou que tenham alguma intolerância ao uso dos mesmos, o emprego do rituximabe tem sido considerado como possível, sendo com resposta benéfica em mais de 50% dos pacientes incluídos nos estudos, porém sendo os mesmos não controlados (prospectivos, caso controle, descritivos). Grau de recomendação 2C.

DO PLEITO

1. **Belimumabe 10mg/kg (Benlysta®)**: é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante. É indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, positivo para auto-anticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão.

1.1 Possui registro na ANVISA.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Belimumabe 10mg/kg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Entretanto, estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME-2018) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lupus Eritematoso Sistêmico, por meio da rede estadual de saúde, sendo fornecidos pelas Farmácias Cidadãs Estaduais, os medicamentos **metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, talidomida, cloroquina e hidroxicloroquina**. Já na rede municipal de saúde, são disponibilizados através das Unidades Básicas de Saúde os medicamentos **betametasona, dexametasona e prednisona**. Assim, entende-se que a Requerente possui disponível administrativamente na rede pública de saúde uma vasta gama de medicamentos para tratamento de sua patologia.
3. De acordo com estudos identificados por este Núcleo, foi constatado que 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.
4. A magnitude global do efeito é de pequena a moderada, dependendo do grau de atividade de doença, da presença ou não de anti-dsDNA e da intensidade do consumo de complementos. **Todas as metanálises descrevem como principal limitação a heterogeneidade das populações estudadas nos estudos, número pequeno de pacientes e estudos e que é necessário maior tempo de seguimento para avaliações de eficácia e segurança a longo prazo.** 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.
5. No presente caso, consta que paciente “iniciou tratamento com corticoide, associado a



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

hidroxicloroquina e também azatioprina devido contraindicação ao metotrexate (quadro pulmonar) e intolerância gastrointestinal aos demais. Na tentativa de retirada gradual do corticoide no esquema terapêutico supracitado, houve recidiva das lesões cutâneas e quadro articular, quadro clínico mostrando refratariedade a azatioprina associada a hidroxicloroquina, tendo que, na ocasião, aumentar a dose novamente do corticoide, para controle dos sintomas. Diante da refratariedade evidenciada pelo retorno das lesões e artrite, foi realizada troca da azatioprina pelo micofenolato. Em uso de 01 g/dia, dose mínima tolerada, não se conseguiu retirar o corticoide, tendo mais uma tentativa falha de desmame do mesmo, pois a paciente apresentou novamente reativação do quadro articular e cutâneo. Tentou-se aumentar a dose do micofenolato, mas houve evento adverso gastrointestinal que impossibilitou o uso”.

6. Ocorre que nos documentos de origem médica anexados aos autos não constam informações **pormenorizadas** se houve tentativa prévia de utilização de **TODOS** os medicamentos padronizados supracitados, **especificando a dose utilizada e ajustes posológicos realizados, associações medicamentosas utilizadas e período de uso com cada esquema**, comprovando, se houve refratariedade ou se há contraindicação ao uso das mesmas, informações estas que poderiam embasar justificativa para a solicitação de medicamento não padronizado pelo serviço público de saúde.
7. **Da mesma forma, pontuamos que não constam informações técnicas consideradas relevantes, por exemplo, quais os manejos clínicos realizados para minimizar os eventos adversos apresentados relatados, bem como demais tomadas de decisões clínicas realizadas (se existiram, quais foram estas, por exemplo uso de outras estratégias para minimizar os efeitos colaterais apresentados), informações que poderiam demonstrar contraindicação absoluta aos medicamentos padronizados, e embasar justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. Cumpre ainda destacar que no sítio eletrônico da ANVISA, identificou-se em espaço destinado para a divulgação de informações provenientes das indústrias farmacêuticas (de inteira responsabilidade das empresas o conteúdo apresentado), uma carta proveniente do fabricante em 01 de abril de 2019 (GlaxoSmithKline) e destinada aos profissionais de saúde, com o seguinte título: **“Benlysta (belimumabe) e Risco de Depressão Grave e/ou Ideação ou comportamento Suicida ou Autolesão”**.
9. **Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de falha terapêutica ou contraindicação comprovada a todas as opções disponibilizadas na rede pública.**

IV CONCLUSÃO

1. Frente aos fatos acima expostos, entende-se que, com base apenas nas poucas informações remetidas a este Núcleo, e principalmente considerando que os estudos que avaliaram o benefício e segurança do medicamento **Belimumabe** ainda são limitados, pois acompanharam pequeno número de pacientes, com diferentes graus da doença e por período curto de tempo, **este Núcleo entende que não ficou evidenciado que o medicamento pleiteado deva ser considerado única alternativa terapêutica para o caso em tela, não sendo contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do mesmo pelo serviço público de saúde.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria 100, de 7 de fevereiro de 2013 – Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-lupus-eritematoso-sistêmico-retificado-2013.pdf>. Acesso em: 04 novembro 2019.

DUCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J.. Medicina **Ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.

NOTA TÉCNICA. TJMG. Disponível em: <https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/9226/1/NT%20793%20-%202018%20-%20Belimumabe%20para%20Lupus%20Eritematoso%20-%20NATJUS%20TJMG.pdf>. Acesso em: 04 novembro 2019.

CONITEC. Relatório de Recomendação nº344/18: Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Belimumabe_LupusEritematosoSistêmico.pdf. Acesso em: 04 novembro 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ANVISA. **Cartas aos profissionais de saúde. Disponível em:**
<http://portal.anvisa.gov.br/cartas-aos-profissionais-e-saude/-/asset_publisher/6Qk8g2SPhy9v/document/id/5415895/rss?p_p_cacheability=cacheLevelFull>. Acesso em: 04 novembro 2019.