

ANEXO 2

Prezado Profissional de Saúde,

Título: Benlysta (belimumabe) e Risco de Depressão Grave e/ou Ideação ou Comportamento Suicida ou Autolesão

Benlysta é um anticorpo monoclonal IgG1 λ humano específico para o estimulador de linfócitos B humano solúvel indicado para lúpus eritematoso sistêmico.

Mensagens-Chave

- A GlaxoSmithKline gostaria de informar aos profissionais de saúde que, em ensaios clínicos, um desequilíbrio em eventos psiquiátricos (depressão, ideação ou comportamento suicida [incluindo suicídios consumados] ou automutilação) foi observado em indivíduos com LES recebendo belimumabe mais terapia padrão.
- Em um estudo recente de pós-comercialização, com duração de um ano, randomizado, duplo cego e controlado por placebo (BEL115467) de 4.003 indivíduos com LES (randomização 1:1):
 - Eventos adversos graves (EAG) de ideação ou comportamento suicida ou autolesão foram relatados em 0,7% (n=15) dos indivíduos que receberam belimumabe por via intravenosa 10mg/kg (IV) versus 0,2% (n=5) dos participantes que receberam placebo.
 - Nenhuma morte relacionada a suicídio foi relatada.
 - EAGs de depressão foram reportados em 0,3% (n=7) das pessoas que receberam belimumabe 10mg/kg IV versus menos de 0,1% (n=1) que usaram placebo.
 - Na Escala de Avaliação da Gravidade de Suicídio da Columbia (C-SSRS), 2,4% (n=48) das pessoas usando belimumabe 10mg/kg IV relataram ideação ou comportamento suicida e 2,0% (n=39) das pessoas em uso de placebo relataram ideação ou comportamento suicida.
- Os médicos devem aconselhar os pacientes / cuidadores dos pacientes a entrar em contato com o profissional de saúde em tempo hábil, se o paciente apresentar depressão (nova ou agravada), ideação ou comportamento suicida ou autolesão.
- Médicos devem avaliar cuidadosamente o risco de depressão, ideação ou comportamento suicida ou autolesão, considerando o histórico médico do paciente, o

estado psiquiátrico atual e a atividade da doença no LES antes do tratamento com Benlysta, e continuar a monitorar os pacientes durante o tratamento.

- Veja as informações de suporte abaixo.

Ação que está sendo tomada pela GSK

A GlaxoSmithKline está propondo atualizações na bula do produto Benlysta para as agências regulatórias.

Ações requeridas aos Profissionais de Saúde

Os Profissionais de Saúde devem:

- Manter uma conscientização maior do risco de depressão, ideação ou comportamento suicida ou autolesão.
- Orientar os pacientes / cuidadores dos pacientes a entrar em contato com profissionais de saúde em tempo hábil se o paciente apresentar depressão (nova ou agravada), ideação ou comportamento suicida ou autolesão.
- Avaliar cuidadosamente o risco de depressão, ideação ou comportamento suicida, ou autolesão, considerando o histórico médico do paciente, o estado psiquiátrico atual e a atividade da doença LES antes do tratamento com Benlysta, e continuar monitorando os pacientes durante o tratamento.
- Procurar orientação de profissionais de cuidados psiquiátricos, se necessário.
- Garantir a notificação oportuna de eventos adversos à GSK e às autoridades de saúde relevantes, conforme apropriado, de acordo com as regulamentações locais.

Informações de Apoio

BEL115467: O principal objetivo deste estudo é avaliar a mortalidade por todas as causas e eventos adversos pré-especificados de interesse especial, incluindo eventos psiquiátricos graves selecionados. O estudo não excluiu os sujeitos que tinham história prévia de desordens psiquiátricas/de humor.

Um desequilíbrio em eventos adversos graves de depressão e eventos adversos graves de ideação ou comportamento suicida ou autolesão foram relatados como resumido acima. Além disso, o estudo incluiu uma avaliação de ideação e comportamento suicida conforme relatado na Escala de Avaliação da Gravidade do Suicídio de Columbia (C-SSRS) que foi completada aproximadamente a cada 4 semanas durante a duração do estudo. O C-SSRS foi designado para quantificar a severidade da ideação ou comportamento suicida e é considerado adequado para

uso em cenário clínico e de pesquisa. A tabela abaixo resume os sujeitos que reportaram eventos adversos graves de depressão ou suicídio e resultados-chave da C-SSRS.

Resumo dos sujeitos que relataram Eventos Adversos Graves* de depressão ou suicídio

(Como população Tratada)

	Número (%) de sujeitos	
	Placebo (N=2001)	Belimumabe IV 10 mg/kg (N=2002)
Número de sujeitos que relataram evento adverso grave depressão	1 (<0.1%)	7 (0.3%)
Número de sujeitos que relataram evento adverso grave ideação ou comportamento suicida ou autolesão	5 (0.2%)	15 (0.7%)

*de acordo com o relatório do investigador do estudo

Resumo dos Indivíduos com C-SSRS# Ideação ou comportamento suicida durante o período de estudo

(Como população tratada)

	Número (%) de Sujeitos	
	Placebo (N=1988)	Belimumabe IV 10mg/kg (N=1974)
Número de sujeitos com pelo menos uma avaliação C-SSRS no estudo		
Número de sujeitos que relataram qualquer ideação ou comportamento suicida	39 (2.0%)	48 (2.4%)

Nota: Porcentagens são baseadas em números de sujeitos com pelo menos uma avaliação no estudo C-SSRS.

de acordo com a avaliação C-SSRS

Outras Informações

Relatos de Eventos Adversos: Caso tenha conhecimento de um evento adverso envolvendo Benlysta, por favor entre em contato:

- GSK: e-mail farmacovigilancia@gsk.com

- ANVISA: Vigimed

Contato para perguntas

Caso tenha alguma dúvida ou necessite de informações adicionais, entre em contato com o Departamento de informações médicas da GSK pelo e-mail medinfo@gsk.com.

Referências

Chi Chiu Mok, Kar Li Chan, Eric Fuk Chi Cheung, Paul Siu Fai Yip; Suicidal ideation in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and risk factors, *Rheumatology*, Volume 53, Issue 4, 1 April 2014, Pages 714–721.

Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: the crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine*. 2018;97(28):e11376.

Karassa, F. B., Magliano, M., & Isenberg, D. A. (2003). Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(1), 58-60.

Posner et al, *Am J Psychiatry*. 2011 Dec; 168(12): 1266–1277.

Tisseverasinghe, A., Peschken, C. & Hitchon, C. Anxiety and Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Current Insights and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep* (2018) 20: 85.

Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17:70.