



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Robert Lopes de Almeida

PROCESSO Nº.: 50010312020198130081

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: Bonfim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. J. P. N.

IDADE: 65 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento 5-Azacitidina 100mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D46.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento da doença acima

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM 26.144

NOTA TÉCNICA: 2020.0001636

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas acerca do medicamento solicitado, prazos e procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, bem assim sobre a adequação/necessidade do método, registro na ANVISA, possibilidade ou não de prestação pelo SUS e existência de tratamento alternativo.

III - CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documentos médicos de 05/12/2019 trata-se de JJPN, 65 anos, com diagnóstico de **síndrome mielodisplasia com excesso de blastos tipo I, diagnosticada** em 11/11/2019, **por exames de hemograma** que revelou pancitopenia com critérios de gravidade; **estudo medular** que apresentou em: **mielograma medula óssea** hipercelular, com disgranulopoese, infiltrado de mieloblastos e diseritropoese e redução de megacariócitos; **imunofenotipagem da medula óssea** com 16,3% de blastos mielóides CD13+, CD33 parcial, CD34+, CD38+, CD117+, CD123+, HLA-DR+ e **carótipo** 46, XY.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Apresenta **risco estratificado de alto risco** pelos **critérios de R-IPSS**, com **mediana de sobrevida estimada de 1,6 anos e 25% de probabilidade de desenvolver leucemia mieloide aguda em 1,4 anos. Necessidade de receber transfusão no diagnóstico. Iniciado tratamento com 5-Azacitidina sendo necessário a realização de 9 ciclos de 5-Azacitidina 75mg/m²/dose subcutânea, por 7 dias consecutivos a cada 28 dias, visando modificar a evolução natural e melhorar a qualidade e quantidade de vida.**

A mielodisplasia também chamada de síndromes mielodisplásicas (SMD) é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais neoplásicas que acometem preferencialmente indivíduos idosos. Caracterizam por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens de células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Geralmente resulta em uma **pancitopenia** (diminuição global de todos os elementos do sangue – hemácias, leucócitos e plaquetas) **levando à anemia com necessidade frequente de transfusões**; aumento do risco de infecções ou hemorragias e **aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA)** como evolução natural da doença. O paciente apresenta **emagrecimento astenia, febre** de origem indeterminada e **hepatoesplenomegalia** ocasional.

A doença pode ser de causa desconhecida, chamada de primária, ou ainda **ocorrer após tratamento radio ou quimioterapia, secundária. A grande maioria dos casos de SMD é adquirida e desenvolve devido ao acúmulo de danos ao DNA das células tronco hematopoiéticas. Estes danos podem ocorrer através de ganhos ou perdas cromossômicas, translocações ou mutações pontuais. Há grandes diferenças entre a SMD primária e a secundária (SMD-t), já que a taxa de transformação para leucemia aguda e a severidade da displasia da medula, são maiores na SMD-t.**

Devido à variabilidade das apresentações clínicas, o diagnóstico se baseia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

em dados clínicos, morfológicos e citogenéticos de acordo com os critérios mínimos estabelecidos no consenso de Viena, publicado em 2007, além da exclusão de outras doenças. Assim **classificação da doença**, descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) **envolve sete subtipos morfológicos**: citopenia refratária com displasia unilinhagem (CRDU), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), **anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1)**, anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2), citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), **síndrome mielodisplásica não-classificada e mielodisplasia associada com a deleção (5q) isolada**. Além destes subtipos, a OMS ainda considera a leucemia mielomonocítica crônica (CMML) e a leucemia mielomonocítica juvenil tipos de cânceres de sangue classificados como “doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas mista. Ainda visando estabelecer o prognóstico dos subgrupos da SMD, o Índice Prognóstico Internacional (IPSS) que considera o percentual de blastos medulares, alterações kariótípicas e número de citopenias é utilizado.

A neutropenia constitui um fator prognóstico uma vez que se associa a **sequência e gravidade das infecções**. Neutropenia pode ser definida, com base na contagem de neutrófilos, como leve (1.000-1.500/mm³), moderada (500-1.000/mm³) ou grave (menor que 500/mm³), o que determina alterações no plano terapêutico.

No tratamento SMD, as questões iniciais mais importantes são a **definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente**. A idade, a presença de comorbidades, o desejo do paciente são os aspectos que devem sempre ser considerados. **O tratamento para pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário-1) que apresentam sobrevida prolongada é dirigido para qualidade de vida**. Portanto, **a melhora nos índices hematológicos (transusão de concentrados**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, fatores de crescimento hematopoéticos) **garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos.** O tratamento para **pacientes de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto)** é voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa com o uso de tratamento que visa suprimir o clone leucêmico. Assim, para esses pacientes, o **transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, único tratamento curativo**, pode representar a melhor opção, algumas vezes associado a quimioterapia prévia, e uso de **agentes hipometilantes como 5 – azacitidina (AzaC) e deoxicitidina (decitabina).** Este tratamento é a escolha para **pacientes menores de 60 anos em bom estado geral, sem comorbidades importantes, e com doença de alto risco.** Entretanto estes tratamentos, **transplante ou quimioterapia** apresentam uma morbi-mortalidade elevada. **Pacientes sem doador ou com impossibilidade do alotransplante, a quimioterapia intensiva, semelhante a do tratamento de LMA, é uma alternativa.**

A AzaC e a decitabina são drogas que produzem hipometilação e reexpressão de genes supressores na mielodisplasia, sendo a primeira de uso ambulatorial e a segunda de uso restrito hospitalar. Parece que os efeitos antineoplásicos AzaC se fazem pela citotoxicidade ao nível da células hematopoiéticas da medula óssea e por hipometilação do DNA. Em ensaios clínicos controlado, a AzaC foi comparada ao grupo controle tratado com medidas de suporte demonstrando resultados favoráveis a AzaC para: tempo de evolução para LMA ou óbito; taxa de transformação para LMA; melhoria dos valores de sangue periférico; além da melhoria na qualidade de vida. **O Consórcio Canadense Baseado em Evidências sobre cuidados em SMD recomenda a utilização do IPSS para a tomada de decisão clínica quanto ao uso ou não da AzaC. A AzaC é preconizada como terapia de primeira linha em todos os pacientes com SMD com pontuação no escore**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

de risco IPSS de intermediária-alta a alta. Entretanto, não é recomendada como terapia de primeira linha em pacientes com SMD e escore IPSS de pontuação intermediária-baixa a baixa, pois não há evidências de que altere a história natural da doença nem seja superior à terapia padrão. Algumas alterações citogenéticas também parecem se relacionar com uma maior probabilidade de resposta terapêutica satisfatória. **A literatura recomenda o uso desta droga com evidências A/B em pacientes com IPPS intermediário-2 ou de alto risco; SMD dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB); leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem classificação da OMS e leucemia mielomonocítica crônica classificação FAB modificada.**

No Sistema Único de Saúde (SUS) o acesso a medicamentos antineoplásicos não se dá por meio de programas de medicamentos, como o da farmácia básica e ou do componente especializado da assistência farmacêutica, mas pelos estabelecimentos de saúde habilitados em oncologia. Estes estabelecimentos são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos liberados pelo SUS aos pacientes. Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da AzaC para o tratamento da SMD nos pacientes usuários SUS, nem tão pouco há pedidos de incorporação desta medicação, para o tratamento da SMD, feitos à CONITEC. Entretanto esta droga é recomendada como primeira linha no tratamento de SMD de alto risco em Nota técnica do Hospital IPSEMG, assim como no Protocolo do Hospital Albert Einstein para pacientes com SMD e IPPS intermediário-2 ou de alto risco. O Supremo Tribunal de Justiça também já apreciou o assunto e deu parecer favorável a liberação da medicação e fornecimento desta medicação a todos os pacientes que dela necessitem.

Conclusão: Diante do caso da paciente com 65 anos, com **mielodisplasia**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

com excesso de blastos, pancitopenia grave. Risco estratificado R-IPSS de alto risco, com mediana de sobrevida estimada de 1,6 anos e 25% de probabilidade de desenvolver leucemia mieloide aguda em 1,4 anos. Transfundindo no diagnóstico. Iniciado tratamento com AzaC sendo necessário 9 ciclos, por 7 dias consecutivos a cada 28 dias, visando modificar a evolução natural e melhorar a qualidade e quantidade de vida.

A SMD é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais neoplásicas que acometem preferencialmente indivíduos idosos. Geralmente resulta em uma pancitopenia com necessidade frequente de transfusões; aumento do risco de infecções ou hemorragias e aumento do risco de LMA como evolução natural da doença.

No tratamento SMD, as questões iniciais mais importantes são a definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. Pacientes de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) são tratados visando prolongar a vida, aumentando sua expectativa com o uso de tratamento que visa suprimir o clone leucêmico. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, é o único tratamento curativo, pode representar a melhor opção. A quimioterapia com de agentes hipometilantes AzaC e deoxicitidina é o tratamento de escolha para pacientes menores de 60 anos em bom estado geral, sem comorbidades importantes, e com doença de alto risco. Em relação ao tratamento em andamento, o paciente recebeu transfusões de sangue e iniciou o tratamento com 5-Aza medicamento este, não disponível no SUS. No SUS o acesso a medicamentos antineoplásicos se dá pelos estabelecimentos de saúde habilitados em oncologia que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos aos pacientes do SUS.

Na literatura há evidências que suportam o uso da AzaC para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

pacientes com perfil específico, sendo os pacientes com SMD de escore IPSS de risco intermediário 2 ou alto risco como este caso e os com com leucemia mielóide aguda segundo a OMS (20 a 30% de blastos na medula óssea). **Vale ressaltar que inclusive este medicamento é indicado pelo Hospital IPSEMG, Hospital Israelita Albert Einstein para tratamento de casos de SMD de alto risco, e o Supremo Tribunal de Justiça após avaliar o assunto deu parecer favorável a liberação da medicação e fornecimento desta medicação a todos os pacientes que dela necessitem.**

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria nº 113, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilo. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/10/PCDT-Anemia-aplastica-mielodisplasia—neutropenia.pdf>.
- 2) Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília, 2018. 421p. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/PCDT_2018_Completo.Pdf.
- 3) Fagundes EM Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2006;28(3):218-20. Disponível em: www.scielo.br/scielobn.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300014.
- 4) AgRg no AGRAVO EM RECURSO ESPECIAL Nº 614.132 - RS (2014/0295345-1). Brasília, 2015. 4p. Disponível em <https://www.conjur.com.br/dl/joinvilenses-sc-podem-receber-remedio.pdf>.
- 5) Gotze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lubbert M, Aul C, Ganser A, Germig U, Hofmann WK. Azacitidine for treatment of patients with



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of german MDS Study Group. **Ann Hemato**. 2010; 89(9): 841-50. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-010-1015-0>.

6) Vecina AFC, Lucena RV, Júnior WLP, Cliquet MG. Síndromes mielodisplásicas: aspectos clínicos, laboratoriais e classificação prognóstica. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**. 2013; 2(15):1 – 5. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/12984>.

7) PAPADAXIS MA & McPHEE SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

8) Protocolo Síndromes mielodisplásicas - Propostas para diagnóstico e tratamento (incluindo TCTH). Hospital Israelita Albert Einstein. 2012. São Paulo, 2012. 519p. Disponível em: https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf.

9) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al; International Vidaza. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. **Lancet Oncol** 2009;10:223–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086808/>

10) Nota técnica 48/2017 NATS-JUS Tribunal de Justiça do Ceará. Disponível em: <http://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2017/09/VIDAZA-PARATRATAMENTO-DE-SINDROME-MIELODISPL%C3%81SICA.pdf>.

11) Informação técnica nº 06/2015 Medicamento: Azacitidina Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG- Farmácia e Comissão de Farmácia e Terapêutica – CFT. Disponível em: file:///C:/Users/f0263285/Downloads/inf_06-15_-_azacitidina.pdf.

V – DATA:

28/02/2020 NATJUS – TJMG