



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Rafael Lopes Lorenzoni

PROCESSO Nº.: 50016173120198130704

SECRETARIA: 2ª vara cível

COMARCA: Unai

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. M. S. S.

IDADE: 76 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Lenalidomida

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 D 46

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de Mielodisplasia

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMDF14.216

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001838

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito análise acerca do uso do medicamento REVLIMID 10mg para tratamento de Mielodisplasia.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme relatório médico datado de 24/05/2019, trata-se AMSS, **75 anos, com diagnóstico de síndrome mielodisplasia não classificada - síndrome do 5q. Histórico de adinamia relacionada à anemia. Em suporte transfusional frequente, com necessidade cada vez maiores. Exames de abril/2019 mostram ferro medular sideroblastos 37% e em anel 2%. Ferro intersticial moderado. Cariótipo banda “G’- 46 XY, del (5) (q13)(20). BMO medula com hiper celularidade eritrocítica, megacariócitos displásicos. Mielograma hiper celularidade moderada para idade. Série eritrocítica com hiper celularidade moderada, diseritropoiese discreta. Série graulocítica com hiper celularidade moderada, maturação preservada. Série**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

megacariocítica com hipercelularidade moderada, dismegacariopoiese moderada. **Presença de 2% de células imaturas e indiferenciadas. IF de MO com predomínio de série granulocítica normomaturativa.** Monócitos normomaturativos. **Escassa representação linfócitos “B”.** Subpopulações linfocítica dentro da normalidade. **Presença de 1,28% de células imaturas CD34+.** Em uso de Eprex e Vidaza desde julho de 2018, cursou, em **23/05/2019, apresentando Hb 6,7g%,** leucocitos de 6.500 com 5.222 segmentados e plaquetas 295.000. **Necessidade de transfusão de CH a cada 60 dias,** tendo recebido 11 CH desde abril/2019. **Solicita** autorização para **uso de Revlimid 10mg/dia** por 21 dias em ciclos a cada 4 semanas.

A mielodisplasia também chamada de síndromes mielodisplásicas (SMD) é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais (neoplásicas) que acomete preferencialmente idosos. Caracterizam por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens das células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Geralmente resulta em pancitopenia 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 ocorrência natural da doença. **O paciente queixa de astenia, emagrecimento, febre de origem indeterminada e em alguns casos hepato-esplenomegalia.**

A doença pode ser de causa desconhecida, chamada de primária, ou ocorrer após tratamento radio ou quimioterapia, secundária. **Na 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

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 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 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 e prognóstico da SMD as questões iniciais mais importantes são a definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. A idade, a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

presença de comorbidades, o desejo do paciente são os aspectos que devem sempre ser considerados. Existem **3 categorias de opções de tratamento: cuidado suportivo, tratamento de baixa intensidade e o de alta intensidade**. O cuidado suportivo é uma parte importante do manejo de todos os pacientes, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida em todos os pacientes com SMD. Muitas vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. Transfusões de hemáceas são indicadas para alívio dos sintomas, principalmente nas anemias melhorando o cansaço e a fadiga. Também transfusão de plaquetas são usadas para prevenir e tratar os sangramentos causados por palquetopenia devendo ser oferecidas frequentemente. Antibioticoterapia é indicada em todos os pacientes que apresentem quadro de infecção bacteriana. A vacinação, com formas inativas, é especialmente importante nos pacientes que apresentam risco aumentado de infecções principalmente por influenza e pneumococcus. Pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário -1) que apresentam sobrevida prolongada se beneficiam da abordagem de baixa intensidade dirigida para qualidade de vida. Portanto, a melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, fatores de crescimento (FC) hematopoiéticos) garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. Baseia-se no uso de FC. O uso do FC hematopoiético, a eritopoetina, visa diminuir a necessidade de transfusão, estimulando a produção da medula de hemácias. O Fator recombinante estimulante de granulócitos (**G-CSF**), **Granulokine**, para **estimular a produção de leucócitos**, em casos de infecção severa.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Agentes com ação trombocipoiéticos são usados para melhorar o sangramento. Outras drogas/terapias que causam poucos efeitos colaterais e não requerem internação podem ser utilizadas. **Diferente da quimioterapia convencional, essas terapias atuam de maneira distinta nas células, sendo menos tóxicas e com menos efeitos colaterais,** permitindo uso continuado por mais tempo caso o paciente tenha benefício. Entre elas estão **os agentes hipometilantes, representados pela azacitidina e decitabina**) e o agente imunomodulador **(IMiD): lenalidomida.** **Tratamentos específicos são sugeridos em alguns tipos de SMD, já que algumas mutações genética/alterações cromossômicas respondem bem a certas drogas.** As drogas **IMiD** como a lenalidomida, podem ser **muito úteis em** pacientes com **SMD** que apresentem **alteração muito específica** no exame de citogenética, conhecido como **síndrome do 5q-**. **Nesses casos, é considerada terapia de primeira escolha. Esses medicamentos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas não são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).**

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 intenso 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. Este tratamento é a escolha para pacientes com bom estado geral, sem comorbidades importantes, idade menor que 75 anos e com doença de alto risco. Nos pacientes dos subtipos com elevado risco de desenvolver leucemia, drogas convencionais como a citarabina, idarubicina ou daunorubicina são utilizadas. Por



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

terem menos efeitos colaterais, **os hipometilantes são preferíveis, em pessoas de mais idade que tendem a não tolerar muito bem tratamentos mais agressivos.** A azacitidina ou a decitabina são consideradas drogas de primeira escolha em pacientes com SMD mais avançada que não candidatos a transplante de medula óssea, ou no preparo para o transplante de medula óssea. As drogas IMiD, lenalidomida, é reservada aos pacientes com menos de 75 anos, de elevado risco para leucemia, de acordo com a idade, estado geral. Entretanto vale destacar que o transplante e/ou a quimioterapia apresentam morbi-mortalidades elevadas. Pacientes sem doador ou com impossibilidade do alotransplante, a quimioterapia semelhante a do tratamento de LMA, é a alternativa. A quimioterapia apresenta benefício de 30-40% e visa a destruição das células displásicas.

Só existe um tratamento que cura da SMD, ou que realmente é associado a aumento da sobrevida dos paciente: o transplante de medula óssea. O problema é que o transplante de medula óssea é um procedimento de alto risco, não sendo seguro se paciente tem mais de 75 anos e/ou se seu estado geral não for muito bom. Em geral, o transplante só é indicado em casos graves, sem resposta aos tratamentos convencionais. Antes do transplante, o paciente é submetido a doses elevadas de quimioterapia, de forma a destruir todas as células da sua medula óssea. A medula e suas células displásicas são totalmente eliminadas do corpo. Nesta fase que **precede o transplante, o paciente fica completamente exposto a infecções, pois, sem medula, ele é incapaz de produzir leucócitos para sua defesa.** Quando toda a medula óssea está aniquilada, o paciente recebe uma transfusão com sangue rico em células-tronco de um doador compatível, que preenchem a medula destruída e passam a produzir células sanguíneas saudáveis. **Como a SMD**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

é uma doença que acomete predominantemente pessoas idosas, muitas delas não tem condições clínicas de se submeterem ao transplante de medula óssea.

A lenalidomida é um análogo da talidomida com propriedades antineoplásicas. Especificamente, lenalidomida inibe a proliferação de determinadas produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α e IL-6 pelos monócitos. Em SMD Del (5q), demonstrou-se que a lenalidomida inibe seletivamente o clone anormal, aumentando a apoptose de células com Del (5q). Têm indicações terapêuticas autorizadas pela Anvisa para o tratamento de Mieloma Múltiplo Refratário/Recidivado (MMRR) com ao menos um esquema prévio de tratamento; e para o tratamento de **pacientes com anemia dependente de transfusão decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5qb**, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. A lenalidomida é **um fármaco comprovadamente teratogênico; potencialmente tóxico** (toxicidade hematológica de graus 3 ou 4, podendo ocasionar neutropenia e trombocitopenia como reações adversas); **além de ser passível de desencadear reações alérgicas graves e potencialmente fatais**, como por exemplo, a Síndrome de Stevens-Johnson, a Necrólise Epidérmica Tóxica e a reação a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos. O estudo clínico apresentado para a indicação terapêutica SMD com deleção do cromossomo 5q, trata-se de um estudo de único braço, não comparativo, aberto e de fase II. **Os dados fornecidos pelo estudo não são suficientes para avaliar a segurança da lenalidomida para esta indicação terapêutica por não estabelecer comparação entre o medicamento e qualquer outro tratamento.** Considerando a perspectiva de **ganho marginal de sobrevida (se houver), prognóstico sombrio da doença na**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

fase avançado, e o elevado grau de toxicidade desta droga, ela não foi disponibilizada na saúde suplementar e nem no SUS.

Enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais.

Conclusão: Caso da paciente com **75 anos, com diagnóstico de SMD com 5q. Histórico de adinamia por anemia. Em suporte transfusional frequente, com necessidade cada vez maiores. Em uso de Eprex e Vidaza desde julho de 2018, cursou, em 23/05/2019, apresentando Hb 6,7g%, leucocitos de 6.500 com 5.222 segmentados e plaquetas 295.000. Necessidade de transfusão de CH a cada 60 dias, tendo recebido 11 CH desde abril/2019. Solicita autorização para uso de Revlimid 10mg/dia por 21 dias em ciclos a cada 4 semanas.**

A SMD é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais que acomete preferencialmente idosos, caracterizada por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens das células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Resulta em pancitopenia com anemia e necessidade frequente de transfusões; aumento do risco de infecções ou hemorragias e aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda. O paciente queixa de astenia, emagrecimento, febre de origem indeterminada.

Em relação ao tratamento é importante a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. O cuidado suportivo é importante do manejo de todos os pacientes com SMD, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Muitas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. A melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, FC hematopoéticos garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. Drogas como agentes hipometilante e IMiD lenalidomida são sugeridos em alguns casos por apresentarem pouco efeito colateral. **A lenalidomida, pode ser muito úteis em na SMD com síndrome do 5q-, sendo considerada terapia de primeira escolha.** Esta droga é comprovadamente teratogênico; potencialmente tóxica e passível de desencadear reações alérgicas graves e potencialmente fatais. O estudo clínico apresentado para a indicação terapêutica SMD com deleção do cromossomo 5q, é um estudo de único braço, não comparativo, aberto e de fase II, cujos dados não são suficientes para avaliar sua segurança em comparação a outros fármacos. Considerando a perspectiva de ganho marginal de sobrevida (se houver), prognóstico sombrio da doença na fase avançado, e o elevado grau de toxicidade desta droga, ela não foi disponibilizada nem na saúde suplementar e nem no SUS, a despeito de sua aprovação pela ANVISA.

O único tratamento capaz de suprimir o clone leucêmico e voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa e promover a cura da SMD é o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, associado a quimioterapia que pode incluir hipometilantes e IMiD, indicado para pacientes menores de 75 anos, com bom estado de saúde.

Enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais.

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) 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.
- 3) Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas – protocolo de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2004;26(44):263-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v26n4/v26n4a06.pdf>.
- 4) 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>.
- 5) Protocolo Síndromes mielodisplásicas- Propostas para diagnóstico e tratamento (incluindo TCTH). Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, 2012. Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340231153S%C3%ADndromes%20mielodisplásicas-%20Propostas%20para%20diagnóstico%20e%20tratamento%20\(incluindo%20TCTH\).pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340231153S%C3%ADndromes%20mielodisplásicas-%20Propostas%20para%20diagnóstico%20e%20tratamento%20(incluindo%20TCTH).pdf).
- 6) Esley EH, Sekeres MA, Patient education: Myelodysplastic syndromes (MDS) in adults (Beyond the Basics). In: Larson RA, Rosmarim AG. **UpToDate.** Revisto em Maio de 2020. Acessado em 02/06/2020.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/myelodysplastic-syndromes-mds-in-adults-beyond-the-basics#H4050311675>.

7) Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, Chevret S, Lejeune J, Raimbault A, Stamatoullas A, Rose C, Beyne-Rauzy O, Delaunay J, Solary E, Fenaux P, Dreyfus F, Preudhomme C, Kosmider O, Fontenay M; Groupe Francophone des Myélodysplasies. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. **Blood**. 2016;127(6):749-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937206/>.

8) Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. **Blood**. 2013;122(17):2943-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811170/>.

9) Sekeres MA, Steensma DP. Defining prior therapy in myelodysplastic syndromes and criteria for relapsed and refractory disease: implications for clinical trial design and enrollment. **Blood**. 2009;24;114(13):2575-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756119/>.

V - DATA:

04/06/2020 NATJUS - TJMG