



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. André Ricardo Botasso

PROCESSO Nº.: 50028896420208130271

SECRETARIA: 2 Vara Cível

COMARCA: Frutal

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: G. A. T.

IDADE: 59 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos DECITABINA 50MG

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C 92.5

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 179.359

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001927

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O uso de DECITABINA 50mg é indicado no caso de LEUCEMIA MIELOMOCITICA CRÔNICA?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme a documentação datada 02/07/2020, de trata-se de GAT, **59 anos, apresentando diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica, com componente de falência medular associado a displasia.** Em acompanhamento **no serviço de hematologia** no Hospital das Clínicas da UFTM, desde abril de 2020 e **exames mostrando anemia intensa, imunofenotipagem por citometria de fluxo compatível com leucemia mielonomocítica crônica.** Em uso de terapia transfusional, com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

necessidade de transfusões semanais. Ainda sem doador disponível, porém já necessita do uso de terapia com hipometilantes, medicação eficaz ao controle da doença, que melhora a dependência transfusional e a qualidade de vida, ponte para um possível transplante alogênico.

A leucemia mielomonocítica crônica (**LMMC**) é uma **desordem hematológica clonal das células tronco hematopoiéticas da medula óssea caracterizada por monocitose absoluta no sangue periférico, associada a sinais de displasia e proliferação célula. Assim apresenta aspectos característicos de neoplasias mieloproliferativas, (predomínio absoluto de monócitos e leucócitos acima de 13.000/mm³) e síndrome mielodisplásicas (SMD) (hematopoiese inefetiva, com leucócitos abaixo de 13.000/mm³). Por isso, desde 2001 a Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente à Sociedade de Hemopatologia e à Associação Europeia de Hematologia, publicou a que inseriu a LMMC no novo grupo das Doenças Mieloproliferativas/Mielodisplásicas, do qual fazem parte a leucemia mieloide crônica e mielomonocítica juvenil.**

A **OMS** define como **pré-requisitos para o diagnóstico de LMMC a presença, por pelo menos 3 meses, de: monocitose periférica persistente (> 1.000 mm³ e características mielodisplásicas, sendo na maioria dos casos, os monócitos representam > 10% dos leucócitos e variam de 2.000 a 5.000 mm³ mas também podem ocorrer valores altos em excesso de 8.000); coloração positiva para esterase não específica (NSE) tanto dos monócitos quanto dos monoblastos, ausência de cromossoma Filadelfia e reordenamento BCR-ABL, PDGFRA e PDGFRB, contagem de blastos e pro-monócitos < 20% no sangue periférico e na medula, presença de displasia em pelo menos uma das linhagens hematopoiéticas.**

O diagnóstico de LMMC é feito com estudo citomorfológico do



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

sangue periférico e da medula óssea que constitui ferramenta clássica básica para o diagnóstico, já que não existe nenhum marcador biológico que defina essa doença. Na citometria as células podem apresentar antígenos de membrana como o CD33 e o CD13, forte expressão de CD56 e CD2 e expressão variável de HLA-DR, CD36, CD14, CD15, CD36, CD68 e CD64, sendo que um aumento da expressão de CD34 pode estar associada a uma transformação para formas de leucemia aguda. Os achados citogenéticos são frequentes na LMMC e mutações moleculares como NRAS já foram identificadas. A LMMC tem uma gênese comum com outras enfermidades de carácter clonal com pouca frequência de alterações cromossômicas em torno de 27% e maior número de mutações genéticas (TET-2, ASXL1, CBL, NRAS, KRAS, RUNX1, UTX, EZH2, DNMT3, JAK2, IDH), cuja implicação, patogenia e prognóstico é ainda controversa. Quando nem displasia nem anormalidades citogenéticas clonais são evidentes, outras causas de monocitose persistente devem ser excluídas incluindo doenças benignas e malignas. O amplo espectro de tais doenças inclui infecções agudas e crônicas (vírus do herpes, tuberculose, endocardite bacteriana ou protozoários), processos inflamatórios crônicos (sarcoidose), bem como doenças malignas, como linfoma de Hodgkin e outras neoplasias mieloides, como a leucemia mieloide crônica.

A LMMC tem uma grande variabilidade clínica que compreende desde pacientes assintomáticos até os com muitas manifestações clínicas. Clinicamente as queixas são derivadas de manifestações de citopenias como anemia e plaquetopenia na variante mielodisplásicas e de leucocitose com acometimento medular (linfadenomegalia, lesões cutâneas, esplenomegalia e acometimento de serosas) na mieloproliferativa. A doença pode permanecer estável por anos ou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

progredir rapidamente. A progressão geralmente associa-se a leucocitose e esplenomegalia com diferenciação para LMA.

Classicamente a **LMMC** é classificada segundo o número de **blastos** em **LMMC - 1** (<5% de blastos periféricos, <10% de blastos de medula óssea) e **LMMC - 2** (5–19% de blastos periféricos e 10–19% de blastos na medula óssea), enquanto a **presença de ≥20% dos blastos** atribui casos à categoria de leucemia mieloide aguda (**LMA**). O **acúmulo focal de células imaturas e blastos, como ocorre normalmente na LMMC indica progressão para LMA, que pode ser difícil de reconhecer.** A diferenciação morfológica entre as categorias de LMA monocítica e LMMC pode ser difícil. Essas dificuldades podem surgir **devido ao espectro de maturação de monoblastos a promonócitos e monócitos**, pois quando as células monocitopoiéticas têm uma forma imatura, mas nenhuma 'aparência de blastos' ou quando a soma de blastos e promonócitos está em torno de 20% favorece a confusão.

A despeito do tratamento, essa doença tem prognóstico desfavorável com sobrevida média de 10-70 meses e índice de transformação leucêmica de 20–40% em 5 anos. O prognóstico varia com o risco citogenético. O percentual medular de blastos, a cifra de hemoglobina, leucócitos, linfócitos, neutrófilos, deshidrogenase, lactato, anomalias citogenéticas e moleculares, além a dependência transfusional são os factores prognósticos com maior influencia na evolução da doença. A presença de cariótipo monossômico parece influir negativamente na sobrevida. As anomalias citogenéticas complexas e do cromossoma 7 são fatores de risco adverso. Alguns genes se associam a pronóstico desfavorável, mas até agora apenas a mutação em ASXL1 tem mostrado ser um fator de risco adverso consistente. Há 3 categorias de risco citogenético estabelecidas sendo baixo, intermediário e alto risco. A



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

categoria de baixo risco incluí cariótipo normal ou perda do cromossomo Y como anomalia única; pacientes de alto risco trissomia 8, anormalidades do cromossomo 7 ou cariótipos complexos. Todas as outras anormalidades foram atribuídas à categoria de risco intermediário. Considera-se pacientes **de alto risco** aqueles que pertencem ao **grupo intermediário de risco-2** e com **índice prognóstico CPSS (427)**, cuja a **esperança de vida é inferior a 30 meses, pacientes com citogenética desfavorável ou citopenias graves** (plaquetas $<30.000/mm^3$, que **necessitam de transfusão de ≥ 2 concentrados de hemáceas/mês**, contagem de neutrófilos $500/mm^3$). A sobrevida global em 5 anos para pacientes nas categorias de risco citogenético **baixo, intermediário e alto risco são respectivamente de 35%, 26% e 4%**, respectivamente. A pontuação do MD Anderson parece útil para atribuições de grupos de risco. Em contraste com outros subtipos de SMD, contagens elevadas de linfócitos foram um parâmetro prognóstico adverso na LMMC. Em relação à definição de subgrupos definidos geneticamente, a presença de alterações cromossômicas parece ser prognosticamente adversa como as mutações JAK2 V617F, dos genes RAS e RUNX1 no terminal C.

Devido à sua rara ocorrência e sobreposição com outras doenças mielóides crônicas e agudas, o desenho de estudos diagnósticos e/ou terapêuticos específicos para LMMC é difícil. As decisões de tratamento atuais só podem ser baseadas nas pequenas séries de casos disponíveis ou na extrapolação de estratégias terapêuticas usadas em doenças malignas mielóides semelhantes. **O tratamento é baseado no estadiamento e risco da doença, idade e estado de saúde do paciente, além da presença de fatores associados ao mal prognóstico, valorizando, em primeiro lugar, se o paciente é candidato ao transplante.** Seu principal objetivo é adaptar-se ao risco individual e evitar os efeitos colaterais causados pela doença adaptando-se ao



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

risco convencional com intenção paliativa na LMMC de baixo risco e curativa na LMMC de alto risco. Muitos pacientes apresentam um curso favorável sem necessidade de tratamento durante um tempo prolongado. Quando recomendado o tratamento é altamente heterogêneo, variando da estratégia de observar e aguardar e/ou os melhores cuidados de suporte, até o transplante. Nos pacientes com LMMC de alto risco é razoável iniciar tratamento ativo assim como os que apresentam esplenomegalia sintomática, sintomas extra hematológica como infiltração cutânea ou leucocitose intensa. Nos pacientes assintomáticos não existe definição clara para indicar o tratamento, mas é aceitável iniciá-lo quando há leucocitose acima de 35.000/mm³, valor associado a dano orgânico. As opções terapêuticas são escassa e incluem: terapia de suporte; quimioterapia; fatores de crescimento; radioterapia; cirurgia e transplante de células tronco.

A terapia de suporte visa tratar apenas situações relacionadas aos efeitos da doença, melhorando a condição de vida do paciente, como nas anemias, sangramento e infecções. É o tratamento mais usual pois a maioria dos pacientes apresenta idade avançada, não sendo candidatos ao TCTH. Transfusões de sangue e/ou eritropoietina ajudam os pacientes a se sentirem melhor e mais ativos. Entretanto se recorrentes as transfusões podem levar a necessidade de uso de medicamentos que contém substâncias que se ligam ao ferro permitindo que o organismo possa se livrar tratar e prevenir esse excesso. Nesses casos o agente quelante, mais utilizado é o desferoxamine. Pacientes com LMMC que têm hemorragias devido a falta de plaquetas podem se beneficiar de transfusões de plaquetas. As infecções devem ser tratadas sem demora, sendo recomendado aos pacientes com LMMC cuidado especial para evitar cortes e arranhões, já que são mais



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

susceptíveis a infecção. Esses pacientes devem comunicar ao seu médico de imediato o aparecimento de febre, sinais de pneumonia (tosse, falta de ar), infecção urinária ou outros.

Na última década, vários compostos tem sido usados no tratamento de LMMC, como quimioterapia com agentes citotóxico e citorreduzores, desmetilantes, inibidores da topoisomerase e inibidores da farnesil transferase. **A quimioterapia é útil para o tratamento da LMMC que não está localizada em apenas uma parte do corpo.** O objetivo desse tratamento é eliminar as células anormais da medula óssea para permitir que células normais voltem a se produzir. **Não é curativa em proporção substancial de pacientes e nem é capaz de alterar a história natural da doença, mas pode controlar de forma temporal a esplenomegalia e hiperleucocitose. É usada em baixas doses com fármacos como a hidroxiurea, etopósido oral, citarabina e hipometilantes.**

A hidroxiurea, via oral diária, é um medicamento quimioterápico que aumenta a sobrevida de alguns pacientes com LMMC, considerado fármaco de eleição no subtipo mieloproliferativo. Pode reduzir a contagem de glóbulos brancos e de monócitos ao normal, além de ajudar a diminuir a esplenomagalia, tendo efeito superior ao etopósido.

A citarabina isolada ou associada a fármacos em quimioterapia convencional tem sido usada com base nos resultados nas SMD, porém seus resultados são incertos. Associada à idarrubicina, topotecano ou fludarabina pode ajudar alguns pacientes, mas é muito tóxico, levando a importantes efeitos colaterais, sendo recomendado geralmente em mulheres jovens e saudáveis.

Devido a existência de metilação aberrante de alguns genes, entre eles CDKN2B, existe evidência crescente de eficácia de quimioterapia que afeta a maneira como os genes são controlados,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

utilizando **fármacos hipometilantes, como azacitidina (AZA) e decitabina (DEC)**. O Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de hipometilantes no tratamento da LMMC e a União Europeia aprovou a AZA subcutânea, para uso em adultos que não eram elegíveis para transplante, sem distúrbio mieloproliferativo com 10-29% de blastos de medula, ou LMA com 20-30% de blastos e displasia multilinhagem de conforme a OMS. A taxa de resposta do tratamento com hipometilantes fica em torno de 40 a 70%. A evidência disponível não permite recomendar um hipometilante sobre o outro e não parece haver benefício no uso da DEC na falha da AZA. Parece menos razoável o uso da AZA na LMMC mieloproliferativa sem citopenias relevantes porque a dose que induz hipometilação e pouca citotoxicidade não é suficiente para impedir o traço mieloproliferativo. Muitos estudos tentam identificar marcadores clínicos e biológicos preditivos de aumento da taxa de resposta e sobrevivência nos pacientes com LMMC tratados com hipometilantes, porém os resultados são ainda controversos. **Estudos clínicos devem investigar melhor a aplicação dessas drogas antes do transplante alogênico com o objetivo de melhorar o estado de remissão.** Dois estudos retrospectivos demonstraram que o uso da AZA pre-TCTH alogênico em pacientes com LMMC apresentou resultados similares se comparado com a quimioterapia convencional intensiva. Entretanto como a taxa de remissão completa é geralmente maior com o quimio intensiva que com o uso de hipometilantes, a quimio convencional deve ser a melhor opção em pacientes seleccionados que apresentam alta carga tumoral. Os hipometilantes estariam indicados como ponte para o transplante alogênico em pacientes com comorbilidades, e naqueles sem doador disponível e na presença de mutação TET2 e ausência de ASXL1.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Dado a escassez de fármacos disponíveis e sua limitada eficácia **novos fármacos ou combinações tem sido investigadas, como os inibidores de farnesiltransferasa, inibidores de desacetilação de histonas (ácido valpróico), imunomoduladores, e inibidores de JAK2 sem muito sucesso.**

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) **o acesso a 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 Aza ou DEC para o tratamento da LMMC nos pacientes usuários SUS, nem tão pouco há pedidos de incorporação desta medicação, para o tratamento da SMD ou LMMC feitos à CONITEC.**

Até o momento o **transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a única opção terapêutica que possibilita a cura, mas tudo irá depender do quadro do paciente, da idade, se há um doador compatível ou riscos. Não há dúvida de que o TCTH alogênico é capaz de induzir sobrevida livre de doença de longo prazo > 30% em pacientes com LMMC e que resulta em uma fase de platô não alcançada com outras abordagens terapêuticas, podendo ser oferecidos a vários pacientes. Não surpreendentemente, os pacientes que recebem TCTH em uma fase relativamente inicial da doença e com poucas ou nenhuma comorbidade parecem ter melhores resultados.**

Conclusão trata-se de paciente de **59 anos, com LMMC, com componente de falência medular associado a displasia. Em acompanhamento pela hematologia apresentando anemia intensa, imunofenotipagem por**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

citometria de fluxo compatível com LMMC. Em uso de terapia transfusional, com transfusões semanais. Sem doador disponível, necessita do uso de hipometilantes, para controle da doença, melhora da dependência transfusional e da qualidade de vida, ponte para um possível transplante alogênico.

A **LMMC** é uma **desordem hematológica clonal** caracterizada por **monocitose absoluta no sangue periférico, com sinais de displasia (mielodisplásicas) e proliferação célula (mieloproliferativas)**, resultando em **grande variabilidade clínica**. Apesar do tratamento, **apresenta prognóstico desfavorável que varia com o risco citogenético. Sua sobrevida média é de 10-70 meses e o índice de transformação leucêmica de 20–40% em 5 anos. Os fatores prognósticos com maior influencia na evolução da doença são percentual medular de blastos; cifra de hemoglobina, leucócitos, linfócitos, neutrófilos, desidrogenase, lactato; anomalias citogenéticas e moleculares e a intensidade de dependência transfusional.**

Seu tratamento é baseado na idade e estado de saúde do paciente; no estadiamento e risco da doença e na presença de fatores associados ao mal prognóstico. O principal objetivo do tratamento é adaptar-se ao risco individual e evitar os efeitos colaterais causados pela doença tendo intenção paliativa na LMMC de baixo risco e curativa na de alto risco. As opções terapêuticas são **escassas e incluem principalmente terapia de suporte, quimioterapia, TCTH alogênio, sempre valorizando a possibilidade de TCTH. A terapia de suporte visa tratar apenas situações relacionadas aos efeitos da doença, melhorando a condição de vida do paciente, como nas anemias, sangramento e infecções. É o tratamento mais usual já que a maioria dos pacientes apresenta idade avançada, não sendo candidatos ao TCTH. As transfusões de sangue e/ou eritropoietina ajuda os**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

pacientes a se sentirem melhor e mais ativos, mas quando recorrentes as transfusões podem levar a necessidade de uso de agentes quelantes, como o desferoxamine.

A quimioterapia não é curativa na maioria dos casos e nem é capaz de alterar a história natural da doença. Pode controlar de forma temporal a esplenomegalia e hiperleucocitose. É usada em baixas doses com seguintes fármacos: hidroxiurea, etopósido, citarabina e hipometilantes. A hidroxiurea é a droga de eleição para a forma mieloproliferativa. A quimioterapia convencional com os esquemas de citarabina isolada ou associada a idarrubicina, topotecano ou fludarabina, pode ajudar alguns pacientes, mas é muito tóxico, levando a importantes efeitos colaterais, sendo recomendados geralmente em mulheres jovens e saudáveis.

Existe evidência crescente de eficácia dos hipometilantes, como AZA e DEC. O FDA e na União Europeia, aprovaram seu uso em adultos que não eram elegíveis para transplante, sem distúrbio mieloproliferativo com 10-29% de blastos de medula, ou LMA com 20-30% de blastos e displasia multilinhagem. Está indicada em pacientes com LMMC de alto risco com citopenias intensas que careçam de doador ou não são candidatos a TCHT, não sendo indicadas em LMMC mieloproliferativa ou de baixo risco. A evidência disponível não permite recomendar um hipometilante sobre o outro e não parece haver benefício no uso da DEC na falha da AZA. A taxa de resposta com esses fármacos é em torno de 40 a 70%. Estudos clínicos devem investigar melhor a aplicação dessas drogas antes do TCTH com o objetivo de melhorar o estado de remissão, já que a taxa de remissão completa é geralmente maior com o quimio intensiva do que com o uso de hipometilantes. Os hipometilantes estariam indicados como



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

ponte para o transplante alogênico em pacientes com comorbilidades, e naqueles sem doador disponível; na presença de mutação TET2 e ausência de ASXL1.

No **SUS** o acesso a antineoplásicos não se dá por meio de programas de medicamentos, mas pelos estabelecimentos de saúde habilitados em oncologia. Estes são os responsáveis por fornecer os medicamentos oncológicos liberados pelo SUS aos pacientes. Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da Aza ou DEC no tratamento da LMMC ou SMD nos pacientes usuários SUS, nem tão pouco há pedidos de incorporação desta medicação, para o tratamento da LMMC e SMD, feitos à CONITEC.

Até o momento o **TCTH** é a **única opção terapêutica que possibilita a cura**, sendo o tratamento de eleição para os pacientes de **alto risco e com doador disponível** mas tudo irá depender do quadro do paciente, da idade, e se há riscos. **É capaz de induzir sobrevida livre de doença de longo prazo > 30% em pacientes com LMMC e que resulta em uma fase de platô não alcançada com outras abordagens terapêuticas, podendo ser oferecidos a vários pacientes.**

IV – REFERÊNCIAS:

1) Xicoy B. Leucemia mielomonocítica crônica. IN: Bonanad S, Vicent Al. Guías Españolas de SMD y LMMC Barcelona 2020. 67p. Disponível em: secretariagesmd.es

2) Santos IM, Franzon CMR, Koga AH. Diagnóstico laboratorial de leucemia mielomonocítica crônica agudizada em associação com leucemia linfocítica crônica: aspectos morfológicos e imunofenotípicos. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2012;34(3):242-4. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v34n3/pt_v34n3a19.pdf



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment**

26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

4) Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. **BJH**. 2011;153(2):149-67 Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2011.08631.x>

V - DATA:

08/09/2020 NATJUS - TJMG