

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Isaías Caldeira Veloso
PROCESSO Nº.: 50036396020238130433
CÂMARA/VARA: 2ª Unidade jurisdicional do Sistema dos Juizados Especiais - 4º Juiz de Direito
COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: O. M.

IDADE: 69 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Mesilato de imatinibe complementação de 200mg/dia da medicação Mesilato de Imatinibe, de forma a retornar aos 600mg/dia

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C92.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: complementação de 200mg/dia

FINALIDADE/INDICAÇÃO: complementação de 200mg/dia da medicação Mesilato de Imatinibe, de forma a retornar aos 600mg/dias

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 30.727, 73.938

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003456

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações acerca do medicamento pretendido, sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico datado de 14/08/2012, 19/03/2013, 29/10/2013, 19/03/2014 e 17/01/2023, trata-se de OM, idade **69 anos**, em acompanhamento **hematológico**, apresentando **Leucemia Mieloide Crônica**. Em uso contínuo de Imatinibe (Glivec) desde 2011 com controle da doença. Inicialmente em uso de dose diária de 400mg, cursou com náuseas, vômitos, diarreia, perda ponderal (25 quilos), rash cutâneo, câimbras e artralguas secundária ao tratamento, tendo sido afastado do trabalho. Aumentado dose para 600mg com melhora dos

efeitos colaterais. Medicamento fornecido pelo SUS até julho de 2022, na dose de 600mg/dia, quanto foi subitamente reduzido o fornecimento para 400mg, ocorrendo recidiva dos sintomas e perda ponderal de 5 quilos em 30 dias. Necessita manter o uso do mesilato de imatinibe na dose de 600mg/dia, por tempo indeterminado, afim de preservar a saúde do paciente em quadro clínico de estabilidade.

Leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa, responsável por 15-20% das leucemias em adultos. A doença **origina-se a partir de única célula mãe hematopoiética pluripotente que adquire cromossomo Philadelphia (Ph), tornando-se anormal e sendo capaz de produzir a proliferação clonal de células progenitoras mielóide malignas e número excessivo de células mielóides em todos os estágios de maturação.** O cromossomo Ph é o encurtamento do cromossomo 22, resultante da translocação entre os braços longos dos cromossomos t(9;22) (q34;q11), que tem como consequência a fusão da proteína BCR-ABL. Essa **proteína BCR-ABL anômala protege as células hematopoiéticas da morte celular programada (apoptose), reduzindo a adesão celular à medula e aumentando a atividade citoplasmática da tirosinoquinase.** A proteção à apoptose leva ao aumento da sobrevivência celular e diminuição da adesão ao escape das células leucêmicas da influência regulatória das estromais, através do contato entre as células estromais e a célula mãe.

Pouco se sabe sobre a **etiologia da LMC**, sendo a **única relação causal conhecida**, a presença de aumento de chance de sua ocorrência na presença **exposição a radiação ionizante** (histórico de radioterapia, sobreviventes de bombas nucleares).

A LMC **caracteriza-se por três fases distintas: fase crônica, fase de transformação ou acelerada, e crise blástica.** Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da LMC do Sistema Único de Saúde (SUS) a fase **de transformação**, não tem definição clara, **dura 4 a 6 meses**, sendo **observado o agravamento da doença e o aumento das células progenitoras em relação às células diferenciadas.** Tem por

característica a presença de uma das seguintes condições: neutrofilia, esplenomegalia, trombocitose, trombocitopenia persistentes ou em elevação, sendo a esplenomegalia e trombocitose observada mesmo na vigência de tratamento; evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, com aparecimento de novas anomalias cromossômicas (além da translocação cromossômica 9;22); basofilia > a 20% no sangue periférico ou contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea. A fase conhecida como **crise blástica dura poucos meses e se caracteriza por rápida expansão das células blásticas mielóides ou linfóides-diferenciadas**. Nessa fase há presença de 30% ou mais de blastos no sangue periférico ou medula óssea ou pela presença de doença blástica extra-medular podendo haver transformação tumoral. **É usualmente fatal e pacientes que evoluem para essa fase tem mediana de sobrevida de 3 a 12 meses. A fase crônica dura vários anos e é caracterizado por um aumento de precursores mielóides e células maduras na medula óssea, sangue periférico e células extra-medulares.** Aproximadamente **85% dos pacientes com LMC são diagnosticados na fase crônica e até 40% destes são assintomáticos. A partir do diagnóstico a mediana de idade é entre 45 e 55 anos.** Os achados clínicos incluem fadiga, fraqueza, perda do apetite, febre, perda de peso, sudorese noturna, aumento do baço e/ou fígado, infecções freqüentes, sangramento, púrpuras. As alterações laboratoriais mais comuns são diminuição ou aumento na contagem de plaquetas, aumento na contagem de leucócitos.

O diagnóstico de LMC pode ser realizado com hemograma completo, aspiração e biópsia da medula óssea e pesquisa do cromossomo Ph. O diagnóstico genético requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes achados: cromossoma Ph em exame citogenético; translocação $t(9;22)(q34;q11)$ em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea – convencional ou por método molecular de hibridização *in situ* - ou produto do rearranjo BCR-ABL no

sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), Os testes atualmente disponíveis no SUS são: citogenética padrão. **A análise citogenética padrão é considerada padrão ouro, podendo revelar cromossomo Ph + em 90% dos pacientes.** No entanto, **nem sempre há associação entre achados da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCR-ABL1.**

O tratamento da LMC foi evoluindo ao longo dos séculos tendo passado pelo arsênico, radioterapia, agentes alquilante e interferon alfa, até que, em 1986, o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL) foi introduzido e reconhecido como o **único tratamento com possibilidade de cura.** Atualmente **as estratégias do tratamento da LMC incluem quimioterapia oral (busulfan e hidroxuréia), alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL.** O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, finalidade do tratamento e critérios objetivos de segurança e eficácia. O TCTH, a despeito de ser a **única terapêutica com possibilidade de cura, devido a sua morbimortalidade, alta toxicidade no idoso e limitação da disponibilidade de doadores tem sua indicação reservada** a falha do tratamento medicamentoso nas fases crônica ou de transformação, ou na reversão da fase blástica para uma das outras fases.

A LMC em sua fase crônica, marcada pela hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, **pode ser temporariamente controlada pelo uso de quimioterapia com bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferona, mas sem alterar sua evolução natural.** Sendo uma das poucas neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCR-ABL), a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQ), como mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, **permitiu melhor resultado terapêutico, com retardo duradouro na progressão da doença.**

O medicamento de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato

de imatinibe, ITQ seletivo da BCR-ABL-tirosino-cinase que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa-interferona. Esse medicamento foi incorporado ao SUS em 2001 e está disponível nos hospitais habilitados em oncologia do SUS, com dose recomendada de 400mg/dia, para uso na fase crônica. Estudos que avaliaram doses mais elevadas (600-800mg/dia) não comprovaram benefício a longo prazo. Os pacientes que usaram 800mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e suspensão do tratamento comparativamente ao grupo que usou dose maior. Também não se observou benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas. Já na fase de transformação blástica e ao primeiro diagnóstico a dose recomendada é de 300 a 800mg/dia. Apresenta vários efeitos adversos, dentre os quais os mais frequentes são: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náusea, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Em geral a incidência de todos os graus de reações adversas e a incidência de reações adversas graves foram similares entre os grupos de tratamento de 400 mg e 800 mg. Os outros medicamentos ITQ, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe. Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento. Vale ressaltar que na fase crônica, a taxa de sobrevida em 5 anos após TCTH-AL varia entre 25% e 70%, comparável à observada com uso de imatinibe (88% em 6 anos). No SUS a estratégia medicamentosa do tratamento da LMC consiste em:

- Hidroxiureia, para citorredução temporária, em todas as fases da LMC;
- Alfa interInterferona, para controle da doença na fase crônica, em doentes

que permanecem em remissão com o seu uso, na contra-indicação ao uso de ITQ (por exemplo na gravidez)., ou quando houver contra-indicação para uso de ITQ, ou na contra-indicação ou impossibilidade do TCTH-AL;

- **Imatinibe, no controle da doença nas fases crônica, de transformação ou blástica em pacientes sem tratamento prévio com ITQ;**

- Dasatinibe para controle da doença nas fases crônica, de transformação ou blástica em pacientes com intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;

- Nilotinibe para controle da doença nas fases crônica, de transformação ou blástica em pacientes com intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;

- Quimioterapia com outros antileucêmicos, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao ITQ e na impossibilidade ou não indicação de TCTH-AL.

Conforme nota da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), de 8 de março de 2022, desde outubro de 2021, pacientes com LMC, em tratamento no SUS, vinham sofrendo com a falta dos ITQ, em todo o Brasil. Começou faltando o Dasatinibe e Nilotinibe, e depois o Imatinibe, problema que persistiu até o início de fevereiro de 2022, mas a distribuição do Imatinibe vem acontecendo em grande parte dos hospitais do país incluindo em Minas Gerais o Hospital Dilson Godinho, local no qual a paciente faz seu tratamento.

Conclusão: o caso em tela trata-se de **paciente de idade 69 anos, em acompanhamento hematológico, apresentando Leucemia Mieloide Crônica. Em uso contínuo de Imatinibe (Glivec) desde 2011 com controle da doença. Inicialmente em uso de dose diária de 400mg, cursou com náuseas, vômitos, diarreia, perda ponderal (25 quilos), rash cutâneo, câimbras e artralguas secundária ao tratamento, tendo sido afastado do trabalho. Aumentado dose para 600mg com melhora dos efeitos colaterais. Medicamento fornecido pelo SUS até julho de 2022, na dose de 600mg/dia, quanto foi subitamente reduzido o fornecimento para 400mg, ocorrendo recidiva dos sintomas e perda ponderar de 5**

quilos em 30 dias. **Necessita manter o uso do mesilato de imatinibe na dose de 600mg/dia, por tempo indeterminado, afim de preservar a saúde do paciente em quadro clínico de estabilidade.**

A LMC é uma doença mieloproliferativa caracterizada por 3 fases, cujo tratamento de cura é o TCTH-AL, que por sua toxicidade não é indicado ao idoso. Segundo o PCDT da LMC a terapia de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato de imatinibe, indicado em todas as fases da doença na contra-indicação para o TCTH-AL e com destaque para controle da doença na fase crônica, de transformação ou blástica em pacientes sem tratamento prévio com ITQ. Esse medicamento foi incorporado ao SUS em 2001 e está disponível nos hospitais habilitados em oncologia do SUS, com dose recomendada de 400mg/dia, para uso na fase crônica. Estudos que avaliaram doses mais elevadas (600-800mg/dia) não comprovaram benefício a longo prazo. Os pacientes que usaram 800mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e suspensão do tratamento comparativamente ao grupo que usou dose maior. Também não se observou benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas. Já na fase de transformação blástica e ao primeiro diagnóstico a dose recomendada é de 300 a 800mg/dia. Apresenta vários efeitos adversos, dentre os quais os mais frequentes são: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náusea, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Em geral a incidência de todos os graus de reações adversas e a incidência de reações adversas graves foram similares entre os grupos de tratamento de 400 mg e 800 mg Foi incorporado ao SUS em 2001 e está disponível nos hospitais habilitados em oncologia do SUS.

Conforme nota da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

(ABRALE), de 8 de março de 2022, desde outubro de 2021, pacientes com LMC, em tratamento no SUS, vinham sofrendo com a falta dos ITQ, em todo o Brasil. Começou faltando o Dasatinibe e Nilotinibe, e depois o Imatinibe, problema que persistiu até o início de fevereiro de 2022, mas a distribuição do Imatinibe vem acontecendo em grande parte dos hospitais do país incluindo em Minas Gerais, Hospital Dilson Godinho, no qual a paciente faz seu tratamento. Assim não há solicitação de procedimento diverso, não contemplado pelo SUS, que requeira avaliação de imprescindibilidade, substituição ou não pelo NATJUS, mas necessidade melhor articulação de fluxos e justificativa fundamentada, já que a recomendação em bula do medicamento e as diretrizes não descrevem esta prática.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em saúde. Coordenação de Monitoramento e avaliação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Brasília, 2022. 99p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
2. Funke VM, Setubal DC, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, Kojo TK, Pasquini R O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. **Rev bras hematol Hemoter**. 2008; 30(Supl.1):27-31. Disponível em: http://www.Scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700008.
3. Dobinni JA, Gadelhaz MIP Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2002; 48(3): 429-38. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n48/v03/pdf/revisao4.pdf>.
4. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia ABRALE. Notícias. 8 de março de 2022. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/noticias/boas->

[noticia-imatinibe-volta-a-ser-distribuido-em-hospitais-de-todo-o-pais/](#)

5. Novartis Glivec® Mesilato de Imatinibe. Bula para profissional de saúde
Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/glivec.pdf>

6. de Souza CA, Pagnano KBB, Bendit I, Conchon M, Freitas CMBM, Coelho AM, Funke VAM, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes Leucemia Mieloide Crônica. 2012. 28p. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/leucemia_mieloide_cronica.pdf

V – DATA:

21/05/2023 NATJUS – TJMG