

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível, Criminal e de Execuções Penais

**COMARCA:** Crarangola

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005380

**IDADE:** 87 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C92.1

### **PEDIDO DA AÇÃO:**

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** para tratamento de leucemia mieloide crônica

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 41.647

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Prezado(a-s), por determinação da Dr<sup>a</sup>. Letícia Fontes Guedes, Juíza de Direito da 2ª Vara Cível, Criminal e de Execuções Penais da Comarca de Carangola/MG, a fim de instruir os autos nº 5004492-96.2023.8.13.0133, que versa sobre o fornecimento de medicamento antineoplásico para paciente idosa, solicito o envio, por e-mail, de nota técnica esclarecendo os questionamentos a seguir, formulados pela parte ré: 1. Queira o Ilustre Perito informar qual a patologia da Sra. ERM, sua idade e descrever o seu quadro geral? 2. O Ilustre perito confirma que a autora é portadora de Leucemia Mieloide Aguda? 3. O ilustre perito confirma que a autora, em seus relatos na inicial desse processo, disse estar em uso de GLIVEC 400 mg? 4. Queira comentar. 5. O medicamento GLIVEC 400 possui indicação em bula, devidamente registrada na ANVISA, para a patologia que acomete a autora? 6. Queira o órgão nos informar se existem genéricos do Medicamento Glivec 400? 7. Favor nos informar se a diferença de preço dos genéricos é considerável? 8. Há necessidade de que o paciente fique internado numa unidade hospitalar para seu uso? 9. Com a negativa ao quesito anterior podemos claramente afirmar que a medicação é de uso ambulatorial? Queira comentar. 10. Da mesma forma, consta também a informação de que, “mesmo que o paciente apresente melhoras com as doses iniciais de Glivec

o uso dispensa a necessidade de hospitalização, caso clinicamente justificada? 11. E de conhecimento desse órgão, que o Plano de Saúde não é obrigado a fornecer medicação para tratamento ambulatorial? 12. E de conhecimento do órgão que o fornecimento de medicamentos domiciliares está expressamente excluído da cobertura obrigatória do chamado 'plano-referência de assistência à saúde', conforme previsto no inciso VI, do artigo 10, da Lei nº 9.656/1998. 13. A ANS determina as coberturas obrigatórias para fornecimento de medicamentos pelos planos de saúde regulamentados, que NÃO é o caso da autora. Segundo essas normas, há previsão de obrigatoriedade de cobertura para medicamentos que preencham os seguintes critérios: sejam registrados na ANVISA; possuam indicação para o tratamento do câncer; que sejam utilizados para pacientes internados. 14. No caso da Autora em foco, seu Plano é Não regulamentado, favor confirmar. 15. Basicamente, o plano de saúde da Autora, em vigência foi firmado anteriormente à data de promulgação da Lei nº 9.656/98, toda a relação direitos beneficiário será entre o próprio beneficiário e a operadora, com a ANS não fazendo parte diretamente dessa equação. Favor comentar. 16. Queira o órgão fazer alguma colocação adicional que julgar necessário, para uma melhor compreensão dos fatos.

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme documentos médicos datado de 22/08/2023, 25/09/2023, 13/10/2023, 23/02/2024, 25/03/2024 trata-se de ERM, idade **87 anos**, em acompanhamento **hematológico**, apresentando **Leucemia Mieloide Crônica**. Apresentou **hemograma com leucocitose em ascensão com desvio para esquerda até meta mielocitos**, com forte suspeita da doença, realizando **exames: imunofetipagem, mutação de V617F no gene JAK2 -, translocação BCR/ABL que comprovaram o diagnostico em agosto/2023**. Em uso contínuo de **Imatinibe (Glivec) 1 comp 400mg/dia** evoluiu com **remissão da doença**. A paciente **não pode interromper o tratamento**, visto que a interrupção **pode causar resistência ao mesmo, retorno e piora progressiva da doença**, necessário de mudança para um

**medicamento de segunda linha e evolução para leucemia mielóide aguda. No momento no Hospital do Câncer de Muriaé, para os pacientes de medicina privada, só existe o Glivec, não existindo o genérico. O medicamento genérico, Imatinibe é fornecido diretamente pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. Na experiência da médica assistente o Glivec, medicamento produzido pelo laboratório Novartis, apresenta uma melhor sobre vida livre de doença, mantendo assim, os paciente em períodos maiores de remissão, maior remissão molecular, do que o Imatinib genérico.**

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 produz 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 sobrevida 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  $\geq$  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 mielóides, **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 Interferona, 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.

**Desde 2012 iniciou-se sua produção no Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Vital Brazil (IVB), além de quatro empresas privadas e os hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) começaram a receber o medicamento primeiro genérico nacional contra o câncer no Brasil. Ao contrario da experiencia da médica assistente, estudo comparativo entre o Glivec e o imatinibe genérico revelaram não existir diferença no sobrevida livre de doença e na sobrevida global (PFS e a OS respetivamente: 96% vs. 93%,  $p=0,09$  e 97% vs 96% ,  $p=0,41$ ). A medicação genérica se encontra de acordo com artigos 19 e 21 da RN ANS nº 428 e com delimitações estabelecidas nas Diretrizes de Utilização da ANS, não havendo evidências da ineficácia do medicamento. 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 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.

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. F

Desde 2012 iniciou-se sua produção no Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Vital Brazil (IVB), além de quatro empresas privadas e os hospitais do SUS começaram a receber o medicamento primeiro genérico nacional contra o câncer no Brasil. Ao contrario da experiencia da médica assistente, estudo comparativo entre o Glivec e o imatinibe genérico revelaram não existir diferença no sobrevida livre de doença e na sobrevida global (PFS e a OS respectivamente: 96% vs. 93%,  $p=0,09$  e 97% vs 96% ,  $p=0,41$ ). Na análise da intenção de tratar não houve diferença significativa no desfecho primário (MMR e segurança aos 12 meses). .A medicação genérica se encontra de acordo com artigos 19 e 21 da RN ANS nº 428 e com delimitações estabelecidas nas Diretrizes de Utilização da ANS, não havendo evidências da ineficácia do medicamento. Conforme busca em rede de noticias o imatiniba esteve em falta desde outubro de 2021 até fevereiro de 2022, mas a distribuição do Imatinibe foi reorganizada e dispensada em grande parte nos hospitais do país incluindo em Minas Gerais, não existindo no anos de 2024, noticias de desabastecimento do mesmo em Minas Gerais.

Vale ressaltar que o NATJUS confecciona notas técnicas para apoio as decisões judiciais avaliando se a doença em questão, apresentada pelo paciente faz jus as tecnologia demandada, não tendo

características de perícia. Informações demandas ao perito devem ser direcionadas a perícia médica que poderá esclarecer dúvidas periciais.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

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](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/revisao\\_4.pdf](https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n48/v03/pdf/revisao_4.pdf).

4. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia ABRALÉ. 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](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/leucemia_mieloide_cronica.pdf).

7. KBBPagnano, ECMMiranda, IBendit, FSeguro, MConchon, NNGonçalves,

GH Magalhães, N Clementino, D Borducchi, N Andari, A Coelho, I Luise, L Fogliatto, J Bortolini, R Centrone, C Boquimpani, CA Souza **Hematol Transfus Cell Ther.** 2021;43(S1):S1–S546. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921003606>

**V – DATA:**

29/04/2024 NATJUS – TJMG