

NOTA TÉCNICA 11061

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0011061

IDADE: 02 anos

SEXO: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): -

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento asparaginase derivada de Erwinia Chrysanthemi (Erwinase®).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento de medicação asparaginase derivada de Erwinia Chrysanthemi (Erwinase®) prescrita para paciente portadora de Leucemia Linfoblástica Aguda atendida pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O tratamento pleiteado, com ERWINASE® (asparaginase derivada de Erwinia chrysanthemi), possui eficácia e segurança cientificamente demonstradas para o quadro de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-B) em paciente pediátrica que apresentou reação anafilática grave à PEG-asparaginase?

R: Sim.

Há evidências científicas consolidadas (estudos clínicos, recomendações de sociedades médicas nacionais/internacionais) que suportem o uso desta terapia como substituição necessária no perfil clínico da autora?

R: Sim, conforme descrito no tópico seguinte.

O início do tratamento com ERWINASE® é considerado clinicamente urgente para manter a intensidade terapêutica planejada e não comprometer as chances de cura da paciente?

R: O quadro clínico descrito no presente auto não configura urgência conforme a Resolução CFM nº 1451/1995.

Quais as consequências clínicas e o prognóstico esperado para a paciente caso não inicie imediatamente a terapia substitutiva prescrita?

R: Um elevado tempo de espera para início da terapia com o medicamento prescrito pode expor a paciente ao risco de complicações como a recidiva da doença e a redução das chances de cura da paciente.

Existem outras alternativas terapêuticas disponíveis e eficazes para o caso específico da autora, considerando a contraindicação definitiva à PEG-asparaginase?

R: O medicamento prescrito é a única alternativa terapêutica viável, segura e cientificamente validada para dar continuidade ao tratamento com asparaginase no caso específico da autora.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 02 anos de idade, com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B confirmado por imunofenotipagem de medula óssea em agosto de 2026. A médica assistente prescreveu em setembro de 2026 o uso do o protocolo AIEOP-BFM ALL 2009, com finalidade curativa, porém, durante a primeira administração de PEG-asparaginase, a criança apresentou reação anafilática grave, caracterizada por tosse, prurido e vômitos durante a infusão, circunstância que exigiu interrupção imediata da medicação, administração de adrenalina e encaminhamento à Unidade de Terapia Intensiva. Contraindicada a reexposição à PEG-asparaginase, foi prescrita sua substituição pela asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* – Erwinase®, a fim de assegurar a exposição à asparaginase prevista no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda. A operadora do plano de saúde indeferiu o fornecimento da medicação alegando que o Erwinase® não possui registro na ANVISA.

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia mais comum da infância, categorizada pela *International Classification of Childhood Cancer*, em sua terceira edição, como neoplasia de células precursoras linfoides. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pode se apresentar como leucemia linfoblástica aguda (CID 10: C91.0) ou linfoma linfoblástico (CID 10: C83.5), de acordo com o grau de acometimento do sangue e da medula óssea. A LLA

apresenta uma sobrevida global de aproximadamente 80%, com certos subgrupos apresentando taxas de cura superiores a 98%.

O tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) recém-diagnosticada envolve quatro componentes principais, refletindo a dependência de regimes com múltiplos fármacos para evitar o desenvolvimento de resistência. A indução da remissão é o primeiro bloco de quimioterapia, com duração de 4 a 6 semanas. Os pacientes geralmente são internados para o tratamento inicial e avaliação, mas, uma vez estabilizadas as complicações, podem receber alta antes do término dessa fase, com acompanhamento ambulatorial rigoroso. O objetivo desse bloco de terapia é induzir a remissão completa ao seu término, com aproximadamente 95% dos pacientes atingindo esse objetivo. Os agentes utilizados durante a indução incluem vincristina, corticosteroides e asparaginase, sendo que a maioria dos regimes adiciona uma antraciclina.

A asparaginase é uma enzima bacteriana que atua por clivagem enzimática ao aminoácido asparagina. Os linfoblastos, dependentes de fontes extracelulares de asparagina, são considerados seletivamente vulneráveis à depleção de asparagina, com isso têm sua síntese proteica comprometida e, portanto, sua multiplicação fica prejudicada. Diversos estudos demonstram o benefício do uso deste medicamento no tratamento de pacientes pediátricos com LLA.¹

Embora a L-asparaginase seja um medicamento eficaz no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, seu uso pode ser limitado por eventos adversos graves, sendo a reação alérgica o mais frequente.²

O Erwinase® (asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*) é utilizado em associação com outros agentes antineoplásicos no tratamento de leucemia linfoblástica aguda. Pode também ser utilizado noutras situações neoplásicas em que se preveja que a depleção de asparagina possa ter um efeito útil. Os doentes que estejam a receber tratamento com Lasparaginase de *E. coli* e que desenvolvam hipersensibilidade a essa enzima, podem continuar o tratamento com Erwinase®, visto as enzimas serem imunologicamente distintas.

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que a asparaginase *Erwinia chrysanthemi* seja utilizada como agente de segunda linha em pacientes que desenvolveram reação alérgica sistêmica ou anafilaxia secundária à hipersensibilidade à pegaspargase. Reações anafiláticas ou alérgicas de grau 3-4 — como a descrita no caso do presente auto — justificam a descontinuação permanente definitiva do tipo de asparaginase que causou a reação, com troca para a formulação derivada de *Erwinia*.³

A eficácia e segurança da Erwinase após reação anafilática grave à PEG-asparaginase estão bem estabelecidas na literatura pediátrica de LLA-B, com dados consistentes de múltiplos estudos do *Children's Oncology Group* (COG) e de outros grupos cooperativos.

No estudo AALL07P2 do COG, a substituição da pegaspargase por *Erwinia* asparaginase (25.000 UI/m² IM, 6 doses às segundas/quartas/sextas) atingiu atividade sérica de asparaginase (NSAA) $\geq 0,1$ UI/mL em 92,7% dos pacientes em 48 horas e 88,4% em 72 horas no primeiro ciclo, com boa tolerabilidade — sem hemorragia, trombose ou óbito, e poucos casos de reação alérgica (grau 2-3, n=6), hiperglicemia (n=6) ou pancreatite (n=1). Esses dados embasaram a aprovação pela FDA da *Erwinia* asparaginase para uso após hipersensibilidade à pegaspargase.⁴

Um estudo prospectivo holandês mostrou resultado semelhante: apenas 3% dos 89 pacientes que trocaram para *Erwinia* asparaginase após alergia à PEGasparaginase desenvolveram nova reação alérgica, e 96% atingiram pelo menos um nível mínimo ≥ 100 U/L, confirmando a manutenção da eficácia farmacológica após a troca.⁵

Em termos de desfechos oncológicos, uma revisão aponta que pacientes que trocam para *Erwinia chrysanthemi* após hipersensibilidade à asparaginase derivada de *E. coli* apresentam desfechos leucêmicos semelhantes aos de pacientes que nunca desenvolveram hipersensibilidade clínica, reforçando que a mínima reatividade cruzada antigênica entre as duas formulações permite a continuidade segura do tratamento.⁶

A *American Society of Hematology* (ASH), em sua diretriz para

adolescentes e adultos jovens com LLA, reforça essa conduta: pacientes com reação alérgica/hipersensibilidade à pegaspargase devem ser trocados para uma formulação baseada em Erwinia, em vez de descontinuar a asparaginase, por recomendação forte (ainda que com certeza de evidência muito baixa), considerando que os benefícios em sobrevida e controle da doença superam os custos e a complexidade logística do tratamento.⁷

O Consenso Internacional de Manejo de Hipersensibilidade à Asparaginase orienta que, após uma reação alérgica clínica evidente ou na detecção de inativação silenciosa (anticorpos que neutralizam a medicação sem causar sintomas externos), a conduta mandatória é a substituição pela enzima derivada de Erwinia.⁸

No Brasil, a SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica), a ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) e o GBTLI (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância) definem que a monitorização da atividade da enzima deve guiar a conduta clínica e que o desenvolvimento de anticorpos e reações de hipersensibilidade à cepa de E. coli (PEG-asparaginase) exige a substituição imediata por preparações alternativas sem reação cruzada, destacando especificamente a asparaginase de Erwinia. A publicação reforça que a troca de linha melhora os desfechos de sobrevida livre de eventos e sobrevida global do paciente pediátrico.⁹

Não existe um único Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que aborde a linha de cuidado para Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) no SUS. O tratamento da LLA é definido pelo protocolo terapêutico adotado internamente pelo hospital (CACON ou UNACON) em que o paciente realiza o acompanhamento.

Na saúde suplementar, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS prevê a cobertura obrigatória da PEG-asparaginase para o tratamento de LLA pediátrica, por meio de Diretrizes de Utilização (DUT). Contudo, a asparaginase de Erwinia não consta expressamente listada no Rol.

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021 da ANVISA, é o principal instrumento regulatório utilizado para viabilizar o

acesso ao ERWINASE® (ou asparaginase de Erwinia) no Brasil, pois estabelece o procedimento para a importação em caráter excepcional por unidades de saúde (hospitais, clínicas, secretarias de saúde ou o próprio Ministério da Saúde) para uso exclusivo hospitalar, sem fins de comercialização.^{10,11,12}

O quadro clínico descrito no presente auto não configura urgência conforme a Resolução CFM nº 1451/1995. No entanto, um elevado tempo de espera para início da terapia com o medicamento proposto pode expor a paciente ao risco de complicações como a recidiva da doença e a redução das chances de cura da paciente.

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 02 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B que apresentou reação anafilática grave após administração de PEG-asparaginase;

Considerando que o medicamento Erwinase® (asparaginase derivada de Erwinia chrysanthemi) possui autorização de importação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado em bula para o manejo do quadro clínico apresentado, conforme relatório médico;

Considerando que existem evidências científicas confiáveis que sustentam a indicação do tratamento proposto com Erwinase® para o quadro clínico descrito com eficácia e segurança aceitáveis;

Este NATJUS considera a presente demanda como justificada.

V – REFERÊNCIAS:

1) Cooper SL, Brown PA. **Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia.** Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):61-73. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.006. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25435112; PMCID: PMC4366417.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4366417/#S3>

2) Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K,

Vaitkeviciene G, Jónsson ÓG, Schmiegelow K, Heyman M, Schrøder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. **PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol.** *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Mar;62(3):427-33. doi: 10.1002/pbc.25319. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25418987.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418987/>

3) NCCN. **Acute Lymphoblastic Leukemia.**

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf?utm_source=open_evidence#page=26

4) Salzer WL, Asselin B, Supko JG, Devidas M, Kaiser NA, Plourde P, Winick NJ, Reaman GH, Raetz E, Carroll WL, Hunger SP. **Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group.** *Blood.* 2013 Jul 25;122(4):507-14. doi: 10.1182/blood-2013-01-480822. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23741010; PMCID: PMC3724190.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741010/>

5) Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, Kollen WJ, Hop WC, Lanvers-Kaminsky C, Relling MV, Tissing WJ, van der Sluis IM. **A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia.** *Blood.* 2014 Mar 27;123(13):2026-33. doi: 10.1182/blood-2013-10-534347. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24449211; PMCID: PMC3968389.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449211/>

6) David A. Khan, Aleena Banerji, Kimberly G. Blumenthal, David R. Stukus, Dana Wallace, Julie Wang. **Drug allergy: A 2022 practice parameter update.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022; 150, 1333-1393.

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(22\)01186-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(22)01186-1/fulltext)

7) ASH. **Clinical Practice Guidelines on Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults.** American Society of Hematology (2024).

2024.

<https://www.hematology.org/-/media/hematology/files/clinicians/guidelines/all-in-aya-frontline-management-public-comment-supplementary-file-20240925.pdf>

8) van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, Mondelaers V, Sanchez de Toledo J, Rizzari C, Silverman LB, Whitlock JA. **Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation.**

Haematologica. 2016 Mar;101(3):279-85. doi:

10.3324/haematol.2015.137380. PMID: 26928249; PMCID: PMC4815719.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4815719/>

9) Cecconello DK, Magalhães MRd, Werlang ICR, Lee MLdM, Michalowski MB, Daudt LE. **Asparaginase: an old drug with new questions.** Hematol Transfus Cell Ther. 2020;42:275-82.

<https://www.htct.com.br/en-asparaginase-an-old-drug-with-articulo-S2531137919301427>

10) ANVISA. RESOLUÇÃO RDC Nº 488, DE 7 DE ABRIL DE 2021.

https://anvisa.gov.br/legis/datalegis/net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAta&link=S&tipo=RDC&numeroAto=00000488&seqAto=000&valorAno=2021&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&cod_modulo=310&cod_menu=8542

11) ANVISA. VOTO Nº 140/2023/SEI/DIRE5. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos-dos-circuitos-deliberativos-1/2023/cd-816-2023-voto.pdf/@@display-file/file>

12) ANVISA. VOTO Nº 22/2024/SEI/DIRE5.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos-dos-circuitos-deliberativos-1/2024/cd-88-2024-voto.pdf/@@display-file/file>

VI – DATA:

05/10/2026

NATJUS – TJMG