



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0216/2021

Rio de Janeiro, 18 de março de 2021.

Processo nº 5007994-87.2021.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento Ponatinibe 45mg.

I – RELATÓRIO

1. Em Evento 15_PARECER1_Páginas 1/6 encontra-se o PARECER TÉCNICO Nº 0140/2021 de 23 de fevereiro de 2021, no qual foram esclarecidos aspectos relativos às legislações vigentes e ao fornecimento do medicamento pleiteado Ponatinibe.
2. Após a emissão do supradito Parecer, foram acostados ao Processo, documentos médicos em impresso do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE (Evento 21_ANEXO2/5_Página 1), emitidos em 03 de março de 2021 e 11 de janeiro de 2021, pelas médicas , respectivamente, informando que a Autora, 27 anos, apresenta diagnóstico de **leucemia linfoblástica aguda**, secundária a **leucemia mielóide crônica**. Iniciou tratamento com **Imatinibe** (inibidor de tirosina quinase de 1ª linha) em 2018, entretanto, o tratamento foi suspenso por hepatotoxicidade. Posteriormente, iniciou tratamento com **Nilotinibe** (inibidor de tirosina quinase de 2ª linha), mas evoluiu com progressão de doença e transformação para **fase blástica** (leucemia linfoblástica aguda). Nesse contexto, foi solicitada pesquisa de mutação T315I, com resultado positivo. Foi participado pelas médicas assistentes que **tal mutação confere resistência e ineficácia aos inibidores de tirosina quinase de 1ª e 2ª linhas**.
3. A única possibilidade de cura apontada para a Autora é o tratamento quimioterápico/TCTH alogênico associado ao inibidor de tirosina quinase de 3ª linha – **Ponatinibe**. Assim, foi prescrito à Autora:
 - **Ponatinibe 45mg/dia** por via oral, uso contínuo (enquanto houver controle da doença).
4. Foi mencionado que o **Ponatinibe** não está disponível no HUPE e seu fornecimento não está contemplado pelo Ministério da Saúde, Secretaria Estadual de Saúde ou via Apac (autorização de medicamentos de alta complexidade). Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): C91.0 – **Leucemia linfoblástica aguda** e C92.1 – **Leucemia mielóide crônica**.
5. Em Evento 21_ANEXO3/4_Página 1, encontram-se os resultados do exame realizado pela Autora – ASO-PCR específico para mutação T315I no domínio tirosina quinase do gene ABL, com resultado positivo para a referida mutação.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO/DO PLEITO

Conforme abordado no PARECER TÉCNICO Nº 0140/2021, emitido em 23 de fevereiro de 2021 (Evento 15_PARECER1 Páginas 1/6).

DO QUADRO CLÍNICO

1. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença maligna derivada das células linfóides indiferenciadas (linfoblastos) que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Acumula-se grande quantidade de linfoblastos em diferentes etapas da maturação, pois os mesmos mantêm capacidade de multiplicação, mas não de diferenciação até formas maduras e normais. Embora a LLA possa ocorrer em qualquer idade, sua incidência é maior entre crianças de 2 a 5 anos, numa porcentagem de cerca de 70%. A doença é associada a uma anormalidade citogenética específica, o Cromossoma Philadelphia (Ph), que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22, isto é, a t(9;22) e leva à formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL, detectável por *polymerase-chain-reaction assay* (PCR)¹.

2. A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica que corresponde de 15% a 20% de todas as leucemias. Na maioria dos casos, há expressão do cromossomo Filadélfia e a produção de uma oncoproteína com atividade tirosina-quinase aumentada. O curso clínico da doença é caracterizado por três fases: crônica, acelerada e crise blástica. O diagnóstico é estabelecido por aspectos clínicos e hematológicos. Entre os principais métodos diagnósticos pode-se citar o hemograma, o mielograma e as análises citogenéticas e moleculares. Em meio às metodologias cada vez mais sensíveis e específicas, o hemograma se constitui numa ferramenta de elevada importância como método de triagem para novos casos, principalmente quando não há sintomatologia característica. Algumas alterações típicas podem ser evidenciadas no hemograma, como o aumento significativo na contagem de leucócitos, acompanhado do aumento de basófilos e do aparecimento de células imaturas. O tratamento de primeira escolha indicado atualmente é o quimioterápico Mesilato de Imatinibe, que vêm apresentando sucesso terapêutico, acarretando na diminuição do número de casos de evolução da fase crônica para a fase acelerada. Quanto às formas de tratamento, o Mesilato de Imatinibe continua sendo a terapia de primeira escolha. Nos casos de resistência ao Imatinibe, surgem como alternativa os inibidores da tirosina-quinase de segunda geração².

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a a Autora, 27 anos, com leucemia linfoblástica aguda, secundária a leucemia mieloide crônica já tendo efetuado tratamento prévio com Imatinibe – suspenso por hepatotoxicidade e Nilotinibe com progressão de doença e transformação para fase blástica (leucemia linfoblástica aguda). Com resultado positivo em ASO-PCR específico para

¹ FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n.2, p.91-98, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v40n2/a08v40n2.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

² SOSSEIRA, F.R. et al. Chronic Myeloid Leukemia: clinical aspects, diagnosis and main changes observed in complete blood count. *SBAC. Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/leucemia-mieloide-cronica-aspectos-clinicos-diagnostico-e-principais-alteracoes-observadas-no-hemograma/>>. Acesso em: 17 mar. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

mutação T315I no domínio tirosina quinase do gene ABL, apresenta solicitação médica de tratamento com Ponatinibe 45mg/dia por via oral, uso contínuo (enquanto houver controle da doença).

2. Isto posto, resgata-se o abordado no PARECER TÉCNICO N° 0140/2021, emitido em 23 de fevereiro de 2021 (Evento 15 PARECER1 Páginas 1/6), referente à indicação do medicamento pleiteado – Ponatinibe:

- O Ponatinibe está indicado em adultos com diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica (LMC-FC), de fase acelerada (LMC – FA) ou de fase blástica (LMC – FB) que são resistentes ao Dasatinibe ou Nilotinibe; que são intolerantes ao Dasatinibe ou Nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com Imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I. Também está indicado para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) que são resistentes ao Dasatinibe; que são intolerantes ao Dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com Imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I³.

3. Nesse sentido, informa-se que o medicamento Ponatinibe apresenta indicação prevista em bula² para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – leucemia linfoblástica aguda, secundária a leucemia mielóide crônica resistente ao Dasatinibe ou Nilotinibe; intolerante ao Dasatinibe ou Nilotinibe para os quais o tratamento subsequente com Imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I, conforme descrito em documento médico (Evento 21_ANEXO2/5_Página 1).

4. Impende informar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto⁴ disposto pela Portaria SAS/MS N° 1.219, de 4 de novembro de 2013, propõe, como linhas terapêuticas, os medicamentos Hidroxiureia, Alfa-Interferona, Imatinibe (1ª linha), Nilotinibe (2ª linha) e Dasatinibe (2ª linha).

5. Desse modo, para a fase blástica da doença – quadro apresentado pela Autora (Evento 21_ANEXO2/5_Página 1), o referido Protocolo menciona, que pacientes portadores da mutação T315I podem ser tratados com Alfa-Interferona até a realização do transplante de medula óssea. Neste caso deverá ser utilizado adicionalmente Citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 horas⁴.

6. Entre os pacientes com leucemia mieloide crônica de fase de transformação e blástica que são candidatos ao transplante de medula óssea alogênico, recomenda-se como terapia inicial um inibidor de tirosina quinase (Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe) seguido do transplante de medula óssea alogênico, em vez de iniciar com transplante de medula óssea alogênico. Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o transplante de medula óssea alogênico é potencialmente curativo em fase de transformação e blástica. Sugere-se realizar o transplante de medula óssea uma vez que uma resposta máxima a um inibidor de tirosina quinase foi obtida⁴.

7. Cabe ressaltar que a Autora já fez uso de dois medicamentos inibidores de tirosinoquinase (Mesilato de Imatinibe e Nilotinibe), tendo apresentado falha terapêutica a

³ Bula do medicamento Ponatinibe (Iclusig®) por Pint Pharma. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351750852201820/?substancia=26318>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

⁴ BRASIL. 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 Mielóide Crônica do Adulto. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_LeucemiaMieloidesCronicaAdulto_CP_02_2020.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

ambos os fármacos. Dessa forma, o uso alternativo do terceiro inibidor de tirosinquinase – Ponatinibe, para o tratamento da Autora não é citado no referido Protocolo⁴.

8. O medicamento Ponatinibe não foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda⁵.

9. Destaca-se o relato médico de que o Ponatinibe não está disponível no Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE e seu fornecimento não está contemplado pelo Ministério da Saúde, Secretaria Estadual de Saúde ou via Apac (autorização de medicamentos de alta complexidade) (Evento 21_ANEXO2/5_Página 1).

10. Por fim, reiteram-se as demais informações abordadas no teor conclusivo do PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0140/2021, emitido em 23 de fevereiro de 2021 (Evento 15_PARECER1_Páginas 1/6), referente ao medicamento pleiteado Ponatinibe.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ 21047

ALINE PEREIRA DA SILVA
Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao/#B>>. Acesso em: 17 mar. 2021.