

Nota Técnica 27881

Data de criação: 02/03/2021 11:46:16

Data de conclusão: 02/03/2021 11:53:31

Paciente

Idade:

24 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Santa Rosa/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santa Rosa

Diagnóstico

Diagnóstico:

Leucemia linfoblástica aguda.

CID:

C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*

Via de administração:

Não Informado

Posologia:

Asparaginase 10.000u/frasco - caixa com 5 frascos. Aplicar 40 mil unidades 3x/semana, num total de 36 aplicações (29 caixas).

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Não

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Asparaginase derivada de *Escherichia coli*.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

O medicamento pleiteado não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares disponíveis na lista supracitada.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*

Laboratório:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* 10.000UI/frasco

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-
Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

ORÇAMENTO JUNTADO AO PROCESSO

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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 (10). Trata-se de parte integral dos regimes de quimioterapia de indução na leucemia linfóide aguda.

Esta enzima bacteriana é comumente derivada de *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Erwinia chrysanthemi*. As preparações derivadas de *E. coli* incluem asparaginase de *E. coli* nativa, não mais disponível nos Estados Unidos, e formulações peguiladas (pegaspargase), nas quais a enzima derivada de *E. coli* é modificada pela ligação covalente de polietilenoglicol, sendo esta última aquela utilizada pela parte autora. *Erwinia* asparaginase é uma preparação alternativa de asparaginase, antigenicamente distinta das formas de asparaginase derivadas de *E. coli* (11).

Embora eficaz, uma limitação importante ao uso da asparaginase é a alta taxa de ocorrência de reações de hipersensibilidade, relatadas em até 30% dos pacientes que recebem asparaginase derivada de *E. coli* (11,12). Neste cenário, a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* apresenta-se como uma alternativa com menor potencial de desencadeamento de reações de hipersensibilidade.

Recuperamos um ensaio clínico que avaliou a segurança no uso da asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* em uma população de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda. Foram incluídos 1368 indivíduos que apresentaram reação de hipersensibilidade (grau ≥ 2) a uma asparaginase derivada de *E. coli*. A dose recomendada de asparaginase *Erwinia chrysanthemi* foi de 25.000 UI/m três dias por semana (segunda, quarta, sexta-feira) durante

duas semanas consecutivas para cada dose de asparaginase derivada de *E. coli* peguilada perdida e 25.000 UI/m ara cada dose de asparaginase não peguilada perdida para a conclusão do tratamento planejado com asparaginase. Ao final do tratamento, 940 pacientes apresentaram algum evento adverso. Entretanto, a maioria (77,6%) completou seu tratamento com a asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*. O evento adverso (EA) mais comum foi hipersensibilidade (13,6%). Dezoito pacientes (1,9%) morreram durante o estudo. Não houve diferença aparente na incidência dos EAs mais comumente relatados com o tratamento com asparaginase por idade, administração ou estado de doença (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Apesar do reconhecido valor terapêutico no uso da asparaginase no tratamento da leucemia linfóide aguda, e do diminuto potencial de hiperssensibilidade limitante ao tratamento apresentado pela arparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi*, quando considerados aqueles que apresentaram reação ao uso da asparaginase derivada de *E. coli*, há que se considerar seu alto custo. Tal impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Geierman L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. 2019. Disponível em <https://scholarworks.gvsu.edu/honorsprojects/750/> Acesso em 16/03/2020.
2. Ries LAG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.
3. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population—biological and clinical implications. *Blood Rev.* 2019;33:98–105.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children’s oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663.
5. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205–17.
6. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.*

2012;366(15):1371–81.

7. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580–e170580.

8. [Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. 2018.](#)

9. [Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf\)](#)

10. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26(4):217-226

11. Appel IM, Kazemier KM, Boos J. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia.* 2008; 22(9):1665-1679.

12. Muller HJ, Beier R, Loning L. Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol.* 2001; 114(4):794-799.

13. Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, Dreyer ZE, Dahl GV, Mercedes T, Lai C, Corn T. Safety profile of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* in a large compassionate-use trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jul;61(7):1232-8. Epub 2014 Jan 16.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em junho de 2020, quando iniciou tratamento com o protocolo de indução, apresentando reação adversa ao uso da pegasparaginase, motivo pelo qual pleiteia acesso à erwinia asparaginase, medicamento com a mesma atividade terapêutica e menor chance de reações alérgicas graves, de acordo com a médica prescritora.

A leucemia está relacionada ao processo de formação celular na medula óssea, órgão no qual as células hematopoiéticas diferenciam-se em duas linhagens principais: mielocítica e linfocítica (1). Por sua vez, as células linfocíticas imaturas, chamadas de linfoblastos, transformam-se em linfócitos B e T. Na LLA ocorre proliferação de linfoblastos que, disfuncionais, acumulam-se causando insuficiência da medula óssea (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos (dor óssea, esplenomegalia, hepatomegalia). A LLA é a neoplasia maligna mais comum entre crianças: representa 25% dos cânceres antes dos 15 anos de idade (2). Ainda assim, trata-se de uma doença rara que acomete 18 a cada milhão de latinos (3). A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 90% (4). Contudo, diversas variáveis interferem significativamente no prognóstico, em especial, a idade de diagnóstico e a falha na resposta ao tratamento inicial são determinantes para um pior prognóstico (5). A falha em alcançar remissão da doença com a primeira linha de quimioterapia ocorre em 2,4% dos pacientes (6). Entre eles, a taxa de sobrevida global, após cerca de dez anos de seguimento, é de 33% (6).

Em linhas gerais, o tratamento organiza-se ao longo de três anos e divide-se em três etapas.

Na primeira etapa, chamada indução, busca-se a remissão completa da doença - ou seja, presença de menos de 5% de células imaturas na medula óssea do paciente (1). A indução dura entre quatro e seis semanas e consiste no uso de quimioterápicos, como a vincristina, antraciclina (doxorrubicina), asparaginase e corticosteróides. A seguir, realiza-se a consolidação e a manutenção nos pacientes que atingiram a remissão completa. No caso da autora foi atingida remissão morfológica em medula óssea, porém permanecendo com doença residual mínima (DRM). DRM consiste na presença de doença em casos onde se esperaria a remissão completa pela análise patológica convencional (7). A presença de DRM está associada à pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença (7). Atualmente, segundo protocolos internacionais, o objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA é atingir remissão completa da doença permitindo ao paciente realizar transplante de medula óssea alogênico (8,9).