Nota Técnica 91332

Data de conclusão: 22/08/2022 15:20:01

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Nova Santa Rita/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 91332

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Erwinia L-asparaginase

Via de administração: IM

Posologia: Erwinia asparaginase 10.000 UI/m² (12.000 UI por aplicação) por 20 doses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Erwinia L-asparaginase

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está prevista apenas Asparaginase derivada de E. coli.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Erwinia L-asparaginase

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 58.780,00

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Erwinia L-asparaginase

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Erwinia L-asparaginase

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 fica prejudicada (6). Trata-se de parte integral dos regimes de quimioterapia de indução na LLA.

O uso de alguma das formas de asparaginase é um dos pilares no tratamento da LLA (7). Diversos estudos demonstram o benefício do uso deste medicamento no tratamento de pacientes pediátricos com LLA, inclusive, com demonstração de maior benefício do tratamento intensivo com asparaginase em comparação com regimes menos intensivos (8–10).

Esta enzima bacteriana é comumente derivada de *Escherichia coli* (*E. coli*) ou alternativamente *Erwinia chrysanthemi*. As preparações derivadas de *E. coli* incluem asparaginase de *E. coli* nativa, não mais disponível atualmente, e as formulações peguiladas (peg-aspargase), nas quais a enzima derivada de *E. coli* é modificada pela ligação covalente ao polietilenoglicol. *Erwinia* asparaginase é uma preparação alternativa de asparaginase, antígenicamente distinta das formas de asparaginase derivadas de *E. coli* (11,12). Embora eficaz, uma limitação importante ao uso da asparaginase é a ocorrência de reações de hipersensibilidade de grau 3 a 4, estas variam de 0,5% a 14% (13), ou inativação da medicação mediada por anticorpos, ainda que esta tenha frequência extremamente rara (14–16). 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 LLA (17). Foram incluídos 1.368 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/m² 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/m² para 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 (17).

A asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* não tem registro na ANVISA e, portanto, sua aquisição só é possível via importação. De acordo com orçamento juntado aos autos do processo, emitido em 11/02/2021 (Evento 1, INIC1, Página 35), consta o valor de R\$ 352.680,00 para um total de 30 ampolas (o medicamento é vendido em conjuntos de 5 ampolas, logo foram orçados 6 conjuntos).

Não encontramos estudos de custo-efetividade desta tecnologia no contexto do sistema de saúde do Brasil. Da mesma forma, não foram localizadas avaliações da agência nacional (CONITEC) ou de agências internacionais (NICE e CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: substituição da asparaginase disponível no SUS, uma vez que a paciente apresenta contraindicações ao seu uso.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Erwinia L-asparaginase

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade de que o uso da asparaginase no tratamento da LLA aumenta as taxas de cura destes pacientes, fazendo parte do esquema de tratamento padrão, com taxas de cura que podem chegar a cerca de 90%. A asparaginase derivada de *Erwinia chrysanthemi* tem menor potencial de hipersensibilidade, quando considerados aqueles que apresentaram reação ao uso da asparaginase derivada de *E. coli* permitindo a conclusão do tratamento em cerca de 80% dos casos.

Há de se considerar o alto custo do medicamento e o fato de não haver aprovação da ANVISA, porém trata-se de uma doença com alta chance de cura e no qual o uso da tecnologia pleiteada tem alto impacto no sucesso do tratamento. Além disso, por tratar-se de paciente em faixa etária pediátrica este custo será diluído em função do longo tempo de sobrevida que possivelmente será alcançado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

- [1. Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)
- [2. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents - UpToDate \[Internet\]. \[citado 8 de novembro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=ALL%20children%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=ALL%20children%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [3. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 15 de outubro de 2015;373\(16\):1541–52.](https://doi.org/10.1016/j.nejm.2015.08.010)
- [4. Biondi A, Conter V, Chandu M, Ewald P, Lucia de Martino Lee M, Radhakrishnan VS, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia-a global view. Br J Haematol. 20 de dezembro de 2021;](https://doi.org/10.1182/brj-haematol-2021-101611)
- [5. Brandalise SR, Viana MB, Pinheiro VRP, Mendonça N, Lopes LF, Pereira WV, et al. Shorter Maintenance Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The Experience of the Prospective, Randomized Brazilian GBTLI ALL-93 Protocol. Front Pediatr. 2016;4:110.](https://doi.org/10.3389/fped.2016.00110)
- [6. Erwinia asparaginase: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 22 de junho de 2022\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/erwinia-asparaginase-drug-information?search=erwinia%20asparaginase&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/erwinia-asparaginase-drug-information?search=erwinia%20asparaginase&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
- [7. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. fevereiro de 2015;62\(1\):61–73.](https://doi.org/10.1182/clin.2014.12.4711)
- [8. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 1o de março de 2001;97\(5\):1211–8.](https://doi.org/10.1182/blood-2001-02-0471)
- [9. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.28.1231)

[Group study. Leukemia. março de 1999;13\(3\):335–42.](#)

[10. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de outubro de 2005;23\(28\):7161–7.](#)

[11. Appel IM, Kazemier KM, Boos J, Lanvers C, Huijmans J, Veerman AJP, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. Leukemia. setembro de 2008;22\(9\):1665–79.](#)

[12. Lin T, Hernandez-Illas M, Rey A, Jenkins J, Chandula R, Silverman JA, et al. A Randomized Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Erwinia Asparaginase \(JZP-458\) in Healthy Adult Volunteers. Clin Transl Sci. maio de 2021;14\(3\):870–9.](#)

[13. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. março de 2017;58\(3\):540–51.](#)

[14. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. Haematologica. março de 2016;101\(3\):279–85.](#)

[15. Sidhu J, Masurekar AN, Gogoi MP, Fong C, Ioannou T, Lodhi T, et al. Activity and toxicity of intramuscular 1000 iu/m² polyethylene glycol-E. coli L-asparaginase in the UKALL 2003 and UKALL 2011 clinical trials. Br J Haematol. 29 de março de 2022;](#)

[16. Müller HJ, Beier R, Löning L, Blütters-Sawatzki R, Dörffel W, Maass E, et al. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase \(Asparaginase medac\) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. Br J Haematol. setembro de 2001;114\(4\):794–9.](#)

[17. Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, et al. Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial. Pediatr Blood Cancer. julho de 2014;61\(7\):1232–8.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é de paciente de 10 anos de idade diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B) em agosto de 2021. Desde então recebe tratamento através do protocolo ESPHALL. Em fase avançada do tratamento, este paciente apresentou reação anafilática a PEG-asparaginase, adicionalmente monitoramento da atividade desta medicação demonstrou atividade insuficiente. Neste contexto, pleiteia o tratamento com asparaginase Erwinia L-Asparaginase.

Em 2020, no Brasil, estima-se que ocorreram 5.920 novos casos de LLA em homens, o que representará 2,6% do total de cânceres (1). É uma neoplasia das células progenitoras hematopoiéticas que resulta na infiltração da medula óssea e outros tecidos (como sistema nervoso central e testículos). O tratamento da LLA em crianças em primeira linha consiste usualmente na realização de uma indução de remissão (IR), seguida de consolidação (C), intensificação tardia (IT) e terapia de manutenção (2). As taxas de cura entre pacientes < 10 anos são extremamente altas em primeira linha com índices de sobrevida livre de progressão e

sobrevida geral de 85% e 90% em 3 anos (3), segundo literatura internacional. Resultados em realidade brasileiros estão aquém dos dados reportados internacionalmente, as taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida geral são de 66,1% +/- 1,7% e 70% +/- 1,6% em 15 anos de seguimento, de acordo com os dados mais recentes do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias da Infância (GBTLI LLA 93) (4,5). A taxa de mortalidade em remissão do último reporte do GBTLI LLA 93 foi de 6,8%, sendo a principal causa de óbito identificada as infecções, embora a natureza da infecção (bacteriana ou fúngica) não tenha sido reportada no artigo aqui citado (5). A duração do tratamento da LLA varia em torno de 18 a 24 meses a depender do protocolo preconizado.

Entre pacientes que apresentam recaída (15-20%), as células leucêmicas apresentam mutações que conferem resistência ao tratamento com quimioterapia, sendo as taxas de cura maiores entre pacientes que apresentaram recaída após o término do tratamento do que entre pacientes que apresentaram progressão durante o tratamento (50% vs 20-30%) (3). Em primeira resposta completa, uma minoria dos casos infantis são indicados para transplante de medula óssea, já para pacientes com doença recaída constitui para a maioria deles como a única alternativa para cura (3).