Nota Técnica 348501

Data de conclusão: 15/05/2025 18:21:17

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Campo Bom/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348501

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: C91.0 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: ASPARAGINASE

Via de administração: asparaginase administrar 1 ampola EV por dose em intervalo conforme protocolo ALL-REZ BFM 2002

Posologia: asparaginase administrar 1 ampola EV por dose em intervalo conforme protocolo ALL-REZ BFM 2002

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: ASPARAGINASE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não há

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ASPARAGINASE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ASPARAGINASE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: 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 (9). Trata-se de parte integral dos regimes de quimioterapia de indução na LLA e o uso de alguma das formas de asparaginase é um dos pilares no tratamento da LLA (10). 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 (11-13).
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 (PEG asparginase), nas quais a enzima derivada de E. coli é modificada pela ligação covalente ao polietilenoglicol (PEG). Erwinia asparaginase é uma preparação alternativa de asparaginase, antigenicamente distinta das formas de asparaginase derivadas de E. coli (14). 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 (10,15). 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 (16). 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 mais comum foi hipersensibilidade (13,6%). Dezoito pacientes (1,9%) morreram durante o estudo.
Custo:
A asparaginase derivada de Erwinia chrysanthemi não tem registro na ANVISA e, portanto, sua aquisição só é possível via importação. De acordo com o menor valor de orçamento juntado aos autos do processo, emitido em abril de 2025 (Evento 1, ORÇAM14, Página 1), consta o valor de R$ 272.000,00 para um total de 25 ampolas (o medicamento é vendido em conjuntos de 5 ampolas, logo foram orçados 5 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: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: a asparaginase derivada de Erwinia chrysanthemi é a única alternativa de

substituição disponível à PEG asparginase para aqueles pacientes com reações adversas graves (como anafilaxia), com evidências de que a reatividade cruzada entre os fármacos é baixa; visto que seus sítios antigênicos são distintos. O benefício dessa classe de quimioterápicos já é bem estabelecido nos estudos que avaliaram tratamento da LLA em população pediátrica. Dessa forma, não há estudos que comparem os protocolos quimioterápicos com e sem a asparaginase. Sendo assim, há evidências de que o não uso deste medicamento possa trazer prejuízo na chance de cura.

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

Conclusão

Tecnologia: 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.
Colocando-se estas informações sob a luz do caso em tela, temos um paciente em faixa etária pediátrica e com doença com alta chance de cura e no qual o uso da tecnologia pleiteada tem alto impacto no sucesso do tratamento. Ainda que tenha alta custo, deve-se ponderar que este custo será diluído em função do longo tempo de sobrevida com que o medicamento pode estar associado.

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. Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. 2018

8. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf

9. 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

10. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015 Feb;62(1):61-73.

11. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001 Mar 1; 97(5):1211-8.

12. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, Katz J, Yu A, Laver J, Ravindranath Y, Kurtzberg J, Desai S, Camitta B, Murphy SB. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999 Mar;13(3):335-42.

13. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, van Wering ER, Lo Nigro L, van der Does A, Locatelli F, Basso G, Aricò M. 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. 2005 Oct 1;23(28):7161-7.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, OUT8, Página 1), a parte autora, atualmente com 8 anos de idade, foi diagnosticada com Leucemia Linfoblástica Aguda (CID10: C91.0) em 2020. Na ocasião, realizou tratamento quimioterápico, tendo apresentado recidiva da doença em março de 2025. Durante o tratamento, foi administrada PEG-asparaginase, entretanto, houve ocorrência de reação adversa grave relacionada ao uso do referido medicamento. O tratamento atual da recidiva está sendo conduzido conforme o protocolo de recaída de leucemia linfoblástica aguda BFM ALL-REZ 2002. Diante do quadro clínico e da contraindicação à continuidade do uso da PEG-asparaginase, pleiteia-se a administração de Erwinase (Erwinia L-asparaginase), a ser iniciada de forma imediata, conforme preconizado para manutenção do tratamento proposto.
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 linfócitos T. Na leucemia linfoblástica aguda (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 sobrevida em cinco anos é de 90% (4). Contudo, diversas variáveis interferem significativamente no prognóstico, em especial, a idade no 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). Para essa população, 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 basicamente. A maioria dos protocolos pediátricos empregados no tratamento da LLA está estruturado por fases: indução, consolidação e manutenção. 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 (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 naqueles que atingiram a remissão completa. Atualmente, segundo protocolos internacionais, o objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA é atingir remissão completa da doença permitindo, assim, que o paciente realize o transplante de medula óssea alogênico quando houver indicação (7,8).