Nota Técnica 351416

Data de conclusão: 21/05/2025 18:18:00

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: C do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351416

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? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ASPARAGINASE

Via de administração: subcutâneo

Posologia: PEG-Asparaginase 3750 unidades/ml IM 14/14 dias por 8x

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ASPARAGINASE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: indeterminado. Para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS

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).

A incidência de recidiva testicular isolada (RTI) de leucemia linfoblástica aguda (LLA) diminuiu com as estratégias de tratamento contemporâneas, mas os desfechos são abaixo do ideal, com uma sobrevida global (OS) de 58% em 5 anos.

Estudo de braço único pelo protocolo do Children's Oncology Group (COG) AALL02P2 foi projetado com o objetivo principal de reduzir a radiação testicular, intensificando ainda mais a quimioterapia com agentes comprovados que entram no interstício testicular. Tal protocolo inclui PEG-asparaginase na fase de manutenção. Os desfechos primários foram sobrevida livre de eventos (EFS) e sobrevida global (OS) desde o momento da inscrição, em comparação com os desfechos históricos. Quarenta pacientes no primeiro ITR de LLA-B foram incluídos no estudo. Após a indução, 25 dos 26 pacientes que tiveram aumento testicular persistente foram submetidos a biópsia testicular. Onze tinham doença comprovada por biópsia e receberam radiação testicular bilateral (24 Gy), enquanto 29 não. A sobrevida livre de eventos (EFS)/sobrevida global em 5 anos foi de 65,0 ± 8,8%/73,1 ± 8,3%, com EFS em 5 anos 62,1±11,0% vs. 72,7±14,4% para pacientes que não receberam radioterapia (XRT) (n=29) em comparação com aqueles que receberam (n = 11), respectivamente (P = 0,64). No entanto, a SG de 5 anos foi semelhante para pacientes que não receberam XRT (72,6 ± 10,2%) em comparação com aqueles que receberam (72,7 ± 14,4%) (P = 0,85). Os dados demonstram que o tratamento bem-sucedido do primeiro ITR de LLA-B e uma remissão clínica ?18 meses com quimioterapia multiagente intensiva produziu EFS e OS de 5 anos melhorados em comparação com controles históricos e permitiu evitar a radiação testicular em um subgrupo de pacientes que demonstrou resolução da leucemia testicular após terapia de indução.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total

PEG-asparaginase	750 U/ML SOL INJ8 CT 1 FA VD INC X 5 ML	R$ 7.324,57	R$ 58.596,56

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Com base na prescrição médica fornecida e pelo preço do medicamento conforme consulta ao índice PMVG da tabela CMED em outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando-se o custo do tratamento prescrito.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico considera o uso de PEG-asparaginase, como parte da terapia combinada antineoplásica, e recomenda como uma opção para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças, jovens e adultos apenas em doença recém diagnosticada. Os protocolos clínicos UKALL, utilizados no Reino Unido, não prevêem o uso da PEG-asparaginase em recidivas ou em pacientes com mais de 65 anos, motivo pelo qual não foi avaliada nestes cenários (15).
Não encontramos estudos de custo-efetividade desta tecnologia no contexto do caso em tela no sistema de saúde do Brasil. Da mesma forma, não foram localizadas avaliações da agência nacional (CONITEC) ou de agências internacionais como o CADTH.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de eventos e menor necessidade de radiação testicular.

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. Seu uso é recomendado também em diversos protocolos de recaída.
Colocando-se estas informações sob a luz do caso em tela, temos um paciente em faixa etária pediátrica com recidiva extramedular com indicação de protocolo quimioterápico de alta intensidade. Ainda que a tecnologia pleiteada tenha alta custo, deve-se ponderar que 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. 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. Barredo JC, Hastings C, Lu X,et al. Isolated late testicular relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and response-based testicular radiation: A Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer. 2018 May;65(5):e26928. doi: 10.1002/pbc.26928. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29286562; PMCID: PMC6136835.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta408/documents/final-appraisal-determination-document.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 11 anos com diagnóstico de Leucemia Linfocítica aguda (CID 91.0) em dezembro de 2018 segundo laudo médico (EVENTO1-LAUDO5). À época apresentava estadiamento de risco intermediário. Realizou tratamento quimioterápico padrão até 2021. A doença entrou em remissão, permanecendo assim até novembro de 2023 quando recaiu isoladamente em testículo. Dessa forma iniciou protocolo quimioterápico conforme Children's Oncology Group AALLP2 - treatment of late isolated extramedullary relapse from acute lymphoblastic leukemia. Nesse contexto, pleiteia PEG-Asparaginase como parte do tratamento.

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 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 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. 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).