

Data: 04/12/2016

NT 51/2016

Solicitante: Desembargador Marco Aurélio Ferenzini

14ª Câmara Cível da Comarca de Belo Horizonte

Número do processo: 1.0024.13. 309712-1/002

Autor: E.P.S.

Ré: Unimed Belo Horizonte Cooperativa de Trabalho Médico

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

ERWINASE® PARA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

Sumário

1. Demanda 2

2. Contexto 2

3. Relatório Médico 3

3. Pergunta estruturada 5

4. Descrição da tecnologia solicitada 5

5. Revisão da literatura 5

6. Recomendação 6

Referências 6

1. Demanda

De: **Kelen Cristina - Ass. Des. José Affonso C. Cortes - URG**<kelen.cristina@tjmg.jus.br>

Data: 1 de dezembro de 2016 15:32

Assunto: ASSISTÊNCIA TÉCNICA A MAGISTRADO

Para: natssaude@gmail.com

PROCESSO N.º 1.0024.13.[309712-1/002](#)

AUTOR: E.P.S.

RÉ: UNIMED BELO HORIZONTE COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO LTDA.

Diante da assinatura de contrato entre o IBEDESS e o NATS com a intermediação deste TJMG, solicito informação técnica para fins de auxiliar no prolação de decisão em processo judicial acima descrito no qual se discute a utilização de medicamento "Ewinia L-asparaginase", de nome comercial "Erwinase.

No caso, houve prescrição por profissional que acompanha o paciente, contudo a operadora de plano de saúde se nega à cobertura aduzindo que não possui registro na Anvisa, de forma que não pode ser consumido no Brasil, bem como não consta incluído no rol de procedimentos médicos adotados pela ANS, pelo que não há como custear o procedimento..

Depreende-se dos autos que o autor, E.P.S., foi diagnosticado em outubro de 2012 como portador de Leucemia Linfócita Aguda (LLA), tipo "B", identificado pelo CID – C910, sendo que esta doença é classificada como "alto risco respondedor rápido, já tendo sido utilizado com quimioterápicos, incluindo o tratamento com o "L Aspaginase" contudo, causou-lhe reações alérgicas, sendo então prescrito pela médica que assiste a parte autora, Dra. Andrea Wandalsen Arndt de Almeida, o tratamento com o medicamento "Ewinia L-asparaginase", de nome comercial "Erwinase.

Assim, solicitamos a V. Sas. informar se o fornecimento do medicamento "Ewinia L-asparaginase", de nome comercial "Erwinase é indiciado para o tratamento da moléstia apresentada pelo autor, em casos tais.

Aguardo a devida informação para que se possa dar andamento à ação a qual se discute as questões postas.

Atenciosamente,

MARCO AURELIO FERENZINI
Des. 14ª Câmara Cível do TJMG

2. Contexto

Trata-se de paciente de 16 anos, portador de leucemia linfocítica aguda, em tratamento com o esquema quimioterápico GBTLI-2009. Evoluiu com reação alérgica grave a uma das drogas do esquema, a L-

asparaginase, mesmo após esquema de dessensibilização, de maneira que a médica assistente solicita substituí-la pela L-asparaginase de Erwinia.

3. Relatório Médico

O paciente [] 16 anos, faz acompanhamento regular no setor de hematologia desde outubro/2012, pois apresenta LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA ("LLA"), TIPO "B" – CID - C910. O mesmo encontra-se em tratamento quimioterápico segundo as diretrizes do protocolo GBTLI LLA – 2009.

O protocolo contempla várias fases de tratamento e cada uma delas com uma associação de diferentes drogas quimioterápicas que visam à indução da remissão e em seguida a consolidação e manutenção da remissão alcançada.

As fases de indução da remissão, consolidação, intensificação e interfase já foram realizadas e atualmente o paciente encontra-se na fase de consolidação tardia (em anexo).

Na fase atual em que o paciente se encontra a droga quimioterápica L Asparaginase está prescrita, no total de 6 doses.

No dia 18/10/2012 antes de receber a medicação L Asparaginase, uma dose teste foi realizada, o que já é realizado na rotina devido ao alto potencial alergênico da medicação. O paciente apresentou uma pequena reação local. Diante desta reação, foi realizado um preparo com corticóide e difenidramina antes de administrar a medicação. Recebeu primeira dose sem intercorrências. No dia 22/10/12, apesar do preparo antialérgico, o paciente ainda apresentou uma reação alérgica intensa com rash cutâneo generalizado (vermelhidão da pele) assim que a medicação foi iniciada. A medicação foi suspensa e outras medidas de contenção do processo alérgico foram realizadas.

Em 29/10/2012 foi tentada mais uma vez a infusão da Lasparaginase com um preparo de difenidramina e hidrocortisona em doses máximas utilizadas. Assim que a LASPARAGINASE foi iniciada, nos primeiros segundos, o paciente apresentou novamente uma reação alérgica ainda mais intensa, com rash cutâneo, prurido generalizado e edema facial. Novamente foi necessário suspender o medicamento e realizar medidas de contenção do processo alérgico pela equipe médica.

Devido à persistência de reações alérgicas graves nas 2 administrações anteriores, realizado protocolo de dessensibilização conforme orientação da bula, com sucesso no momento, porém na administração da 4ª dose subsequente à dessensibilização paciente apresentou novamente reação alérgica grave, com dispnéia e urticária extensa, sendo imediatamente suspensa.

Tentar a Lasparaginase mais uma vez não será possível pelo risco de desenvolver uma anafilaxia já que apresentou três episódios de alergia anteriormente.

Sabe-se que a resposta satisfatória ao tratamento ocorre com a associação de drogas quimioterápicas, uma vez que cada uma delas age em uma fase da multiplicação celular. Sabe-se também que L asparaginase é uma importante medicação do protocolo que inibe células normais e células leucêmicas em divisão, provocando alterações irreversíveis que levam à morte celular.

Como efeito adverso, a L asparaginase pode provocar urticária e outras reações de hipersensibilidade graves incluindo o choque anafilático. E de acordo com o protocolo de tratamento para leucemia linfocítica, diante de uma reação alérgica, a medicação deverá ser suspensa e substituída pela Erwinase (Lasparaginase de Erwinia).

Para continuidade do tratamento, o paciente Emanuel Pacheco Schuchter necessitará de dose equivalente a 20000 UI/m²/dose, (38000 UI/dose) uma vez que não há outro medicamento que substitua a Lasparaginase no momento.

- intensificação: 6 doses de 38.000 UI

- interfase: 3 doses de 38.000 UI

- consolidação tardia: 6 doses de 38.000 UI

Total 15 doses de 38.000 UI ou seja 30 frascos de 20.000 UI

Diante do exposto e considerando a gravidade do quadro caracterizado por uma doença muito agressiva e de risco de recidiva principalmente se deixarmos de oferecer algum dos quimioterápicos prescritos no protocolo de tratamento, solicitamos com a máxima urgência a liberação do medicamento ERWINIA L-ASPARAGINASE cujo nome comercial é ERWINASE®.

Este medicamento já foi aprovado pelas agências reguladoras Americana (FDA) e Europeia (EMA) para o tratamento de LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA.

Belo Horizonte, 07 de agosto de 2013.


Dr. Andrea Wandalsen Arndt de Almeida
CRM MG 25.511

005.1.1.23511-7
Esp. 12

Dr. Andrea Wandalsen A. Almeida
CRM:MG 25.511

Dr. Andrea Wandalsen A. Almeida
CRM:MG 25.511

3. Pergunta estruturada

A medicação asparaginase de Erwinia oferece benefícios no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda que tiveram alergia a L-asparaginase em termos de ter menor potencial alergênico?

P: pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda e alergia a L-asparaginase (*E. Coli* L- asparaginase)

I: L- asparaginase de Erwinia

C: quimioterapia sem qualquer asparaginase

D: eventos adversos, eficácia (sobrevida global)

4. Descrição da tecnologia solicitada

Asparaginase é uma enzima (proteína que acelera as reações químicas) que transforma a asparagina em ácido aspártico e amônia. As células brancas cancerosas (leucócitos) dependem da asparagina para sobreviver. Assim, quando se esgotam as reservas de asparagina, por meio da reação catalisada pela enzima asparaginase, as células cancerosas morrem. Dessa maneira, a asparaginase é utilizada nos protocolos de tratamento da leucemia linfocítica aguda.

Há três preparações ativas de asparaginase: a asparaginase nativa derivada da bactéria *Escherichia coli* (*E. Coli* L- asparaginase), a asparaginase peguilhada (PEG-asparaginase) e a asparaginase isolada da bactéria *Erwinia chrysanthemi* (Erwinia asparaginase).¹ No Brasil, está disponível a asparaginase derivada da *E.coli*, comercializada com o nome de ELSPAR®. Quando há reação de hipersensibilidade a mesma (alergia), deve-se tentar fazer a dessensibilização com a mesma droga. Na Europa e Estados Unidos, quando há alergia a *E. coli*-asparaginase, utiliza-se a Erwinia asparaginase.¹

5. Revisão da literatura

A leucemia linfocítica aguda (LLA), também denominada de leucemia linfoblástica aguda, é um câncer que se origina de células brancas imaturas da medula óssea, denominadas linfócitos. Afeta, sobretudo, crianças, com pico de incidência entre 2 a 5 anos. Com o tratamento, a taxa de sobrevivência na população pediátrica é de cerca de 90%.²

O tratamento é realizado com medicações quimioterápicas e tipicamente dura de 2 a 2,5 anos, compreendendo três fases: indução da remissão, intensificação ou consolidação e continuação ou manutenção.² A asparaginase é droga chave no tratamento, utilizada na indução da remissão e na intensificação.^{1,2}

A *E.coli* L- asparaginase tem sido usada como primeira linha de tratamento. Pode causar eventos adversos, incluindo hipoalbuminemia, reações alérgicas, pancreatite aguda, trombose, hiperglicemia, hiperlipidemia e convulsões devido trombose cerebral. O evento adverso mais comum é a reação alérgica, que pode manifestar-se por inativação silenciosa da *E.coli* L-asparaginase por anticorpos (o que comprometeria a eficácia do tratamento), rash cutâneo generalizado, urticária e anafilaxia. A anafilaxia determina a descontinuidade da *E.coli* L-asparaginase. Quando não é mais possível usar a *E.coli* L-asparaginase devido

reação alérgica grave, tem sido recomendado o uso da Erwinia L-asparaginase porque não há reação cruzada entre essas duas asparaginases.³ A substituição da E.coli L-asparaginase pela Erwinia L-asparaginase parece não afetar a eficácia do tratamento³⁻⁵.

6. Recomendação

Nesse caso específico, em que o paciente teve reação alérgica grave com a E.coli L-asparaginase, mesmo após procedimento de dessensibilização, a alternativa é mesmo o uso da Erwinia L-asparaginase, visto que o uso de uma asparaginase tem sido descrita como fundamental no tratamento da LLA em crianças. Portanto, o NATS recomenda o uso da Erwinia L-asparaginase nesse caso.

Referências

1. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011;117(2):238-249. doi:10.1002/cncr.25489.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9881):1943-1955. doi:10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
3. Yen H-J, Chang W-H, Liu H-C, et al. Outcomes Following Discontinuation of E. coli l -Asparaginase Upon Severe Allergic Reactions in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(4):665-670. doi:10.1002/pbc.25869.
4. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):199-205. doi:10.1002/pbc.22225.
5. Wacker P, Land VJ, Camitta BM, et al. Allergic reactions to E. coli L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(9):627-632. doi:10.1097/MPH.0b013e3181483df1.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al