Nota do Ministério da Saúde em relação ao estudo sobre o medicamento l-asparaginase

O Ministério da Saúde informa que desde 2017 não adquire o medicamento oncológico L´asparaginase, já que o medicamento não faz mais parte do rol de medicamentos oncológicos de compra centralizada da Pasta, que atualmente engloba sete produtos: Talidomida, Mesilato de Imatinibe, Dasatinibe, Cloridrato de Nilotinibe, Rituximabe, Trastuzumabe e Dactinomicina. É importante lembrar que a pasta repassa mensalmente recursos para os hospitais habilitados em Oncologia, denominados CACONs e UNACONs, que têm a responsabilidade de realizar a aquisição de todos os medicamentos utilizados nos tratamentos e procedimentos dos pacientes com câncer.

É importante ressaltar que no início do ano o Ministério da Saúde adequou o valor de tabela de procedimentos de quimioterapia para Leucemia Linfóide/Lifoblástica Aguda (LLA). O novo modelo é dividido por fases (indução, consolidação, intensificação e manutenção) e retornou a responsabilidade de compra aos hospitais oncológicos do medicamento utilizado no tratamento de crianças com LLA. Com o novo modelo, o pagamento corresponde a cada etapa desse tratamento, em geral mais caro nas fases iniciais. O cálculo leva em conta o valor dos medicamentos utilizados e o custo do atendimento realizado e compatível com o preço registrado do medicamento Peg-asparaginase, que obteve registro, na Anvisa, e precificação pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no segundo semestre de 2017.

Em seis anos mais que dobraram os recursos destinados para tratamentos oncológicos, passando de R$ 2,2 bilhões em 2010 para R$ 4,6 bilhões em 2017. Somados a esses valores, há ainda os recursos relacionados as ações de média complexidade, como consulta com especialista e realização de exames, além dos medicamentos oncológicos. Para mais informações sugerimos o release: http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42285-ministerio-passara-a-pagar-hospitais-por-fases-da-quimioterapia-de-leucemia-lla

É importante destacar que o produto adquirido pela pasta contém o princípio ativo L–asparaginase, com atividade enzimática (ação esperada) comprovada por seis diferentes laboratórios (LNbio, INCQS/Fiocruz, MS bioworks, Bioduro, USP e Butantan).

Sobre o texto “Monitoring asparaginase activity in middle-income countries”, publicado on line no Lancet Oncol, na avaliação do Ministério, os resultados relatados no texto não são suficientes para afirmar que o nível sérico de L-asparaginase (tomado como “atividade da asparaginase”) no grupo tratado com Leuginase foi menor quando comparado ao grupo tratado com Aginasa, tendo em vista que este estudo apresenta várias e relevantes limitações metodológicas, as quais afetam o nível de evidência científica. Recomenda-se a elaboração de estudos prospectivos, experimentais e observacionais, que realizem o monitoramento da atividade enzimática da asparaginase durante o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, para que quaisquer conclusões sólidas sejam tomadas a respeito.

Para uma análise sobre o estudo, deve ser observado que:

a. Quanto à metodologia: Primeiramente, a descrição do contexto dos participantes do estudo, como critérios de inclusão e exclusão e grupo de expostos e não expostos, não foi apresentada; Informações sobre plano amostral e estratégias para minimizar possíveis vieses, como perda de seguimento e confundimento, não estão presentes no

relato. Também foi observada que a configuração do estudo inclui adultos e crianças no mesmo grupo, bem como de pacientes em 1ª e 2ª linha de tratamento, e estas características podem ter influenciado nos resultados obtidos, tendo em vista que a eficácia do medicamento pode depender de estado nutricional, idade, presença de comorbidades e tratamento prévio, por exemplo.

b. Quanto ao delineamento do estudo: não ficou claro que o estudo em questão trata-se de pesquisa experimental ou observacional, já que não foram descritos critérios de avaliação por grupo independente ao que realizou a intervenção. Para um estudo observacional, a exposição não deve estar sobre o controle do grupo de pesquisadores, o que o transformaria em um estudo experimental. Esta característica é determinante e crucial para a correta interpretação e aplicabilidade dos resultados, sobretudo em relação ao nível de evidência dessas informações.

c. Quanto aos medicamentos utilizados: No que tange à coleta de amostras sanguíneas, não há na publicação detalhes sobre diferenças de tempos de meia vida para cada medicamento recebido pelos pacientes envolvidos. Esta informação é importante na avaliação dos desfechos, tendo em vista que cada tipo de asparaginase apresenta um tempo de meia vida específico. A quantidade de pacientes que utilizaram leuginase ou aginase deve estar descrita, e os dois grupos devem ser semelhantes nas suas características (pareamento). O estudo utiliza a concentração sérica de 0,1 UI/ml como ponto de corte para atividade da asparaginase; entretanto, o nível de atividade de asparaginase para garantir completa depleção de asparagina é incerto (3). O comentário publicado no Lancet Oncol valoriza a informação sobre o número de óbitos no grupo tratado com leuginase, entretanto, a análise estatística realizada (teste Qui-quadrado) não possui poder estatístico suficiente para evidenciar esta associação. Ademais, observou-se que, apesar de ser descrito que foram feitas coletas pré, 24 horas e 48 horas após as infusões de asparaginase, nas análises apresentadas não constam informações sobre amostras coletadas antes das infusões, bem como aquelas coletadas 24 horas após.

A asparaginase, bem como outros medicamentos biológicos, possui características intrínsecas que afetam sua avaliação clínica, regulação, incorporação e farmacovigilância. Para tal, a Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS está em fase de formulação, inclusive com a intensa atividade do grupo de trabalho instituído nos termos da Portaria GM/MS 1.160/2018 (4).

Diante do exposto, novamente: os resultados apresentados no estudo avaliado não são suficientes para afirmar que o nível de atividade da asparaginase no grupo tratado com leuginase foi menor quando comparado ao grupo tratado com aginase, tendo em vista que este estudo apresenta importantes limitações metodológicas, as quais afetam o nível de evidência. Recomenda-se a elaboração de estudos prospectivos, experimentais e observacionais, que realizem o monitoramento da atividade enzimática da asparaginase durante o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, para quaisquer conclusões sólidas que visem à tomada de decisão no âmbito do SUS.