

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Pegaspargase

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5674031		1 Frasco para injetáveis 5 ml / Solução injetável ou para perfusão / 750 U/ml	
5735808	Oncaspar	1 Frasco para injetáveis / Pó para solução injetável ou para perfusão / 3750 U	Baxalta Innovations GmbH

**Data de autorização:** 27/07/2018

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** \_\_\_\_\_

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Oncaspar é indicado como um componente da terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfocítica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em doentes adultos.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Em primeira linha, indicado como componente da terapêutica combinada antineoplásica em leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos e em adultos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação do medicamento Oncaspar (pegaspargase) concluiu pelo Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) não quantificável face ao comparador selecionado, asparaginase nativa de *E. coli* em primeira linha, em doentes pediátricos, sendo presumida a comparabilidade em doentes adultos. A Pegaspargase (Oncaspar) é uma opção terapêutica para o tratamento da leucemia linfoblástica da criança e do adulto. Em relação às formas nativas da L-asparaginase apresenta semivida mais longa, pelo que permite administrações menos frequentes.

Na avaliação económica, os valores associados à introdução do medicamento Oncaspar

(pegaspargase) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O mecanismo de ação de L-asparaginase é a clivagem enzimática do aminoácido L-asparagina em ácido aspártico e amónia. A depleção de L-asparagina no soro resulta na inibição da síntese da proteína, da síntese do ADN e da síntese do ARN, sobretudo em blastos leucémicos que não são capazes de sintetizar a L-asparagina, sofrendo apoptose.</p> <p>As células normais, por outro lado, são capazes de sintetizar a L-asparagina e são, por isso, menos afetadas pela sua rápida privação durante o tratamento com a enzima L-asparaginase. A peguilação não altera as propriedades enzimáticas da L-asparaginase, mas influencia a farmacocinética e a imunogenicidade da enzima.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i>, na dose de 5000U/m<sup>2</sup> a cada 3 dias, em associação a esquemas de poliquimioterapia (variáveis), nas fases de indução e consolidação.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>A avaliação sugere valor terapêutico acrescentado não quantificável da Oncaspar® face ao comparador selecionado, asparaginase nativa de E.Coli. em doentes pediátricos.</p> <p>Esta conclusão baseia-se na relevância particular de endpoints não críticos e indiretos para uma população pediátrica.</p> <p>Em doentes adultos pode ser presumida comparabilidade com asparaginase nativa de E.Coli.</p> <p>Em segunda linha (doentes pediátricos e adultos) não existe evidência.</p> <p>O estudo do Dana Farber DFCI 05 001 comparou, em primeira linha, a eficácia da Pegaspargase com a L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i> (Lancet Oncol 2015; 16: 1677-90) no tratamento de doentes com leucemia linfoblástica com idade entre 1 e 18 anos. O estudo incluiu 551 doentes que foram randomizados entre o tratamento com Pegaspargase (232) ou L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i> (231). A frequência de efeitos adversos foi idêntica nos dois grupos com 28% na Pegaspargase e 26% na L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i>. Aos 5 anos a DFS foi de 90% (95% CI 86 – 94) nos doentes tratados com a Pegaspargase e 89% (95% CI 85 – 93) no grupo tratado com L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i> (p=0,58).</p>

No estudo do Children`s Cancer Group (Blood. 2002;99:1986-1994) foi avaliada a incidência de anticorpos anti asparaginase durante o tratamento de primeira linha em crianças com o diagnóstico de leucemia linfoblástica. Os doentes foram randomizados para tratamento com L-asparaginase peguilada versus L-asparaginase nativa de *E. coli*. Nos doentes tratados no ramo da L-asparaginase peguilada a incidência de anticorpos anti L-asparaginase foi de 2% versus 26% nos doentes tratados com a L-asparaginase nativa de *E. coli*. A presença de anticorpos traduziu-se em menor atividade da L-asparaginase, no entanto, a sobrevivência livre de eventos foi igual aos três anos.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	L-asparaginase nativa de <i>E. coli</i> , na dose de 5000U/m <sup>2</sup> a cada 3 dias, em associação a esquemas de poliquimioterapia (variáveis), nas fases de indução e consolidação.
Tipo de análise	Análise de custos
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados da análise de custo e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia Wing H. Tong et al, Blood. 2014;123(13):2026-2033
3. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial, Andrew E Place et al, Lancet Oncol 2015; 16: 1677–90
4. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children`s Cancer Group study

- 
5. Vassilios I. Avramis, Blood. 2002;99:1986-1994)
  6. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leucemia, Dan Douer, Blood. 2007;109: 2744-2750
  7. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leucemia, Lewis B. Silverman, Blood. 2010;115:1351-1353