

Hérica Núbia Cardoso Cirilo<sup>1</sup>  
Amanda Ribeiro Feitosa<sup>2</sup>  
Gabriela Soares da Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

✉ **Hérica Núbia Cirilo**

R. 235, Qd. 68 lote área, n. 285, s/n,  
Setor Leste Universitário, Goiânia, Goiás  
CEP: 74605-050

✉ hericacardoso@gmail.com

Submetido: 05/01/2024

Aceito: 15/02/2024

## RESUMO

**Introdução:** O tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) é relacionado a eventos adversos (EA) e mortalidade por toxicidade dos medicamentos utilizados. Protocolos com L-asparaginase (L-Asp) têm demonstrado melhor prognóstico, porém podem causar hipersensibilidade e desenvolvimento de anticorpos neutralizantes por ser produzida a partir da *Escherichia coli*. A conjugação de *E. coli* L-Asp com monometoxipoli(etil)eno glicol resulta na PEG-Asp, com menor imunogenicidade e maior meia-vida. **Objetivo:** Avaliar eficácia e segurança da PEG-Asp, em comparação à L-Asp, no tratamento de LLA, e sua viabilidade econômica para subsidiar a tomada de decisão quanto à sua incorporação. **Material e Métodos:** Estudo descritivo de síntese de evidências e avaliação econômica. Busca de evidências foi realizada no MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Epistemonikos, e agências de avaliação de tecnologias em saúde. Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais, publicados em inglês, espanhol e português, independente da data. Viabilidade econômica foi calculada a partir do custo do uso da PEG-Asp no protocolo GRAALL – 2003 frente ao valor faturado via Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade. **Resultados:** As evidências demonstraram eficácia semelhante entre PEG-Asp e L-Asp para maioria dos desfechos de interesse, com superioridade na prevenção de leucemia no sistema nervoso central em adultos e comodidade posológica. PEG-Asp demonstrou maior frequência de EA em adultos recém diagnosticados, e ausência de diferença na toxicidade e mortalidade nos recidivados. A incorporação da PEG-Asp se mostrou economicamente viável para pacientes adultos, e desvantajosa naqueles com 18 e 19 anos incompletos, considerando superfície corpórea média de 1,7m<sup>2</sup>. **Conclusão:** Recomendou-se a incorporação de PEG-Asp para tratamento de LLA em pacientes acima de 18 anos e naqueles com 18 a 19 anos incompletos, deve-se avaliar a viabilidade econômica em função da superfície corpórea. Além do perfil de eficácia e segurança da PEG-Asp, não há medicamentos dessa classe terapêutica com registro para adultos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**Palavras-chave:** Leucemia-linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Asparaginase; Avaliação de Eficácia-efetividade de Intervenções; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Avaliação em Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is associated with adverse events (AEs) and mortality due to toxicity of drugs used. Protocols with L-asparaginase (L-Asp) have shown improved prognosis, but can cause hypersensitivity and development of neutralizing antibodies, as L-Asp is produced from *Escherichia coli*. The conjugation of *E. coli* L-Asp with monomethoxypolyethylene glycol results in PEG-Asp, with lower immunogenicity and longer half-life. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of PEG-Asp, compared to L-Asp, in ALL treatment, and its economic viability in order to subsidize decision making regarding its incorporation. **Material and Methods:** Descriptive study of evidence synthesis and economic evaluation. Evidence was searched in MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Epistemonikos, and Health technology assessment agencies. Systematic reviews, clinical trials and observational studies published in English, Spanish and Portuguese, regardless of date, were considered eligible. Economic viability was calculated based on the cost of using PEG-Asp in GRAALL - 2003 protocol compared to the amount billed via High-complexity Procedures Authorization. **Results:** Evidence showed similar efficacy between PEG-Asp and L-Asp for most of the outcomes of interest, with superiority in prevention of Central Nervous System leukemia in adults and in dosage convenience. PEG-Asp showed a higher frequency of AEs in newly diagnosed adults, and no difference in toxicity and mortality in relapsed adults. The incorporation of PEG-Asp proved to be economically viable for adult patients, and disadvantageous for patients between 18 and 19 years of age, considering a mean body surface area of 1.7m<sup>2</sup>. **Conclusion:** Incorporation of PEG-Asp for the treatment of ALL in patients over 18 years was recommended, and in those aged 18 to 19 years incomplete, the economic viability should be assessed according to body surface area. In addition to the efficacy and safety profile of PEG-Asp, there are no drugs in this therapeutic class for adults registered within ANVISA.

**Key-words:** Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-lymphoma; Asparaginase; Evaluation of the Efficacy-effectiveness of Interventions; Drug-related Side Effects and Adverse Reactions; Health Evaluation.

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença onco-hematológica com origem nos linfoblastos da medula óssea.<sup>1,2</sup> Apesar de apresentar maior incidência em crianças e adolescentes, corresponde a cerca de 20% dos casos de leucemia em adultos.<sup>1</sup>

O tratamento típico da LLA em adultos consiste em esquema quimioterápico multiagente contendo vincristina, antraciclinas e esteroides, podendo também incluir ciclofosfamida e asparaginase.<sup>3</sup> Atualmente, não há um protocolo terapêutico estabelecido para o tratamento da LLA no Sistema Único de Saúde (SUS), assim cada instituição de saúde estabelece a conduta a ser adotada.

L-asparaginase (L-Asp) tem sido componente chave para o sucesso do tratamento de LLA na população pediátrica. Em crianças, a sobrevida global em 5 anos é de 86%-89%, enquanto em adultos é de aproximadamente 41%, refletindo piora do prognóstico com o aumento da idade.<sup>1,4-6</sup> Evidências recentes sugerem que pacientes adolescentes e adultos jovens apresentam resultados melhores com protocolos baseados nos regimes pediátricos contendo L-Asp, em comparação aos protocolos tradicionalmente empregados.

A L-asparagina é um aminoácido essencial para os linfoblastos leucêmicos. A L-Asp esgota a L-asparagina sérica e leva à inibição da síntese de proteínas nos linfoblastos e eventual apoptose dessas células malignas.<sup>7,8</sup>

Em termos globais, há três formulações de asparaginase, que são produzidas a partir de duas bactérias, *Escherichia coli* e *Erwinia chrysanthemi*. As produzidas por *E. coli* correspondem à *E. coli* L-Asp e à sua versão pegilada, a PEG-Asparaginase (PEG-Asp). Já a formulação derivada de *E. chrysanthemi* (Erwinaze) é indicada para pacientes com LLA que desenvolveram hipersensibilidade às formulações derivadas de *E. coli* L-Asp, e ainda não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).<sup>3,9</sup>

O medicamento biológico PEG-Asp ou Pegaspargase é uma versão modificada de *E. coli* L-Asp.<sup>7,10</sup> Frequentemente, *E. coli* L-Asp não pode ser administrada conforme prescrito, devido a reações de hipersensibilidade às preparações bacterianas e ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-asparaginase, que levam a uma depuração acelerada da asparaginase e atividade sistêmica subterapêutica.<sup>7,11</sup> A PEG-Asp é o resultado da conjugação de *E. coli* L-Asp com monometoxipolietilenoglicol (PEG) e essa modificação resulta em um produto com imunogenicidade diminuída e meia-vida prolongada.<sup>8</sup>

No entanto, o uso de formulações contendo L-Asp em adultos requer prevenção e monitoramento quanto à toxicidade, mais frequente com o aumento da idade.<sup>3</sup> Apesar dos benefícios alcançados com a

PEG-Asp, eventos adversos estão relacionados a esse medicamento, incluindo alterações nos parâmetros hepáticos, coagulopatia, eventos trombóticos, hiperglicemia, reações de hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e pancreatite.<sup>8</sup>

No processo de tomada de decisão sobre a incorporação de medicamentos para uso hospitalar, é crucial identificar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre os medicamentos de interesse. Dessa forma, o estudo objetivou sintetizar as evidências de eficácia e a segurança de PEG-Asp, em comparação à *E. coli* L-Asp, no tratamento de indivíduos com LLA, e também avaliar sua viabilidade econômica, para subsidiar a tomada de decisão quanto à sua incorporação em uma instituição hospitalar.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Tipo de estudo

Estudo descritivo de síntese de evidências e avaliação econômica. Por ser um estudo realizado a partir da literatura disponível sobre o tema, de domínio público, a pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### Caracterização da instituição

O estudo foi conduzido considerando as características da instituição na qual se pretende incorporar o medicamento sob avaliação. Trata-se de um hospital escola, público, vinculado a uma universidade federal e sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh). Presta atendimento de média e alta complexidade, e é uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), que realiza tratamento hematológico de pacientes adultos. O processo de decisão quanto à incorporação e desincorporação de medicamentos na instituição se dá mediante estudos de síntese de evidências e de viabilidade econômica, conduzidos pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS).

### Pergunta de pesquisa

A síntese de evidências foi conduzida a partir da pergunta norteadora "qual é a eficácia e segurança de Pegaspargase, comparada à L-Asparaginase, no tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda?". Para a construção dessa pergunta de pesquisa, adotou-se a estratégia PICO (paciente, intervenção, comparador e *outcome*), correspondente a: P – pacientes com LLA; I – PEG-Asp; C – *E. coli* L-Asp; O – qualquer desfecho de eficácia e segurança avaliado nos estudos, com foco em taxa de remissão completa, sobrevida global, sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de eventos, atividade de asparaginase, incidência e

grau de toxicidade de eventos adversos e mortalidade.

### Critérios de elegibilidade

Considerou-se todos os estudos publicados em inglês, espanhol e português, independente da data de publicação. Quanto ao delineamento, foram considerados elegíveis estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos (randomizados ou não) e estudos observacionais. Apesar da instituição não oferecer tratamento hematológico em pediatria, optou-se por não restringir a idade da população de interesse. Pacientes a partir de 18 anos são tratados na instituição, e, na busca preliminar por evidências, verificou-se que essa faixa etária é contemplada em estudos que avaliam populações pediátricas, os quais não seriam resgatados em busca com restrição a esse grupo. Foram excluídos estudos que abordassem outros tipos de leucemia; avaliação de medicamento diferente do definido na PICO; outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas, relatos de caso, resumos apresentados em congressos, estudos pré-clínicos, cartas ao editor e editoriais; estudos publicados em caracteres não-romanos.

### Busca de evidências

A busca por evidências foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Embase e Epistemonikos, no mês de junho de 2021. A partir dos termos empregados na formulação da pergunta de pesquisa, foram construídas estratégias de busca empregando vocabulário controlado e não controlado, conforme apresentado no Apêndice A.

Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), da Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (Brisa) e do *National Institute for Health and Care Excellence* (Nice) em busca de relatórios de recomendações para a tecnologia em questão, empregando para isso o termo "leucemia linfoblástica aguda" ou seu correspondente na língua inglesa para a busca no NICE.

### Seleção de estudos e extração de dados

A partir dos critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, com triagem por leitura dos títulos e resumos na primeira etapa, e dos textos completos na segunda. As listas de referências desses estudos foram avaliadas manualmente em busca de estudos potencialmente elegíveis. Em ambas as etapas, a seleção foi executada por dois avaliadores independentes (mediante combinações dos três pesquisadores envolvidos), e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou pelo terceiro avaliador.

Quanto aos relatórios de recomendação, a seleção se deu por um único pesquisador, mediante leitura do texto completo.

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois pesquisadores independentes, empregando formulário padronizado para extração das informações de interesse.

### Análise econômica

Os custos diretos de aquisição de PEG-Asp e *E. coli* L-Asp foram consultados no Painel de Preços do Ministério da Economia, considerando todas as compras públicas realizadas nos anos de 2020 e 2021, para os códigos do Catálogo de Materiais (CATMATs) relacionados a cada uma dessas tecnologias: código 443435 – pegaspargase, concentração – 750 U/mL, forma farmacêutica – solução injetável; código 305252 – asparaginase, dosagem – 10.000UI, forma farmacêutica – pó líofilo p/ injetável.

Para avaliação da viabilidade econômica da incorporação da PEG-Asp, foi realizado cálculo para estimar o custo do seu uso frente ao valor reembolsado pelo SUS. A partir de discussão junto ao serviço de Hematologia da instituição, foram definidos os seguintes parâmetros:

- a) protocolo de tratamento: GRAALL – 2003 (Apêndice B);
- b) previsão anual de 8 pacientes adultos (a partir de 18 anos);
- c) superfície corpórea (SC) média estimada de 1,7 m<sup>2</sup>;
- d) considerou-se a posologia descrita em bula. Para pacientes pediátricos e adultos ≤21 anos de idade e SC ≥0,6 m<sup>2</sup>, a dose recomendada é de 2500 U/m<sup>2</sup> a cada 14 dias. Em adultos com idade superior a 21 anos, a posologia recomendada é de 2000 U/m<sup>2</sup> a cada 14 dias;
- e) impossibilidade de compartilhamento de dose – devido ao número reduzido de pacientes, consideramos não ser possível otimização de uso com agendamento de administração de PEG-Asp para mais de um paciente no mesmo dia.

Para o custo total com medicamentos nas fases terapêuticas iniciais (6 primeiros meses de tratamento), foram considerados todos os medicamentos empregados no protocolo GRAALL-2003, com exceção do Filgrastim, que é reembolsado pelo SUS de forma separada. O custo desses medicamentos foi obtido a partir do valor de aquisição praticado pela instituição no momento da análise, considerando-se o reaproveitamento, uma vez que são utilizados em diversos protocolos oncológicos. Para PEG-Asp, consideramos o custo de 1 frasco a cada dose com volume inferior a 5mL. Considerou-se ainda o pior cenário, com pacientes maus respondedores, e profilaxia do sistema nervoso central (SNC), por ser a

conduta mais frequentemente empregada no Serviço de Hematologia.

Para estimar o faturamento com o tratamento proposto, considerou-se os seguintes procedimentos, e seus respectivos valores de reembolso via Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e materiais especiais (OPM) do SUS (SIGTAP):

- a) código 03.04.06.023-2 – quimioterapia de leucemia linfóide/linfoblástica aguda e de linfoma linfoblástico – 1ª linha – fases terapêuticas iniciais – R\$ 11.644,00;
- b) código 03.04.06.024-0 – quimioterapia de leucemia linfóide/linfoblástica aguda e de linfoma linfoblástico – 1ª linha – fase de manutenção – R\$ 431,20;
- c) código 03.04.07.0006-8 – quimioterapia de leucemia linfóide/linfoblástica aguda e de linfoma linfoblástico na infância e adolescência – 1ª linha – fases terapêuticas iniciais – R\$ 8.689,65;
- d) código 03.04.07.0007-6 – quimioterapia de leucemia linfóide/linfoblástica aguda e de linfoma linfoblástico na infância e adolescência – 1ª linha – fase de manutenção – R\$ 302,07.

## RESULTADOS

### Seleção das evidências

A Figura 1 demonstra o processo de seleção de estudos a partir das publicações potencialmente relevantes encontradas nas bases de dados.

### Caracterização dos estudos incluídos

Foram selecionados três estudos de revisão sistemática, seis ensaios clínicos e cinco estudos observacionais. A caracterização desses estudos é apresentada nas Tabelas 1 e 2.

Meta-análise conduzida por Dai et al<sup>10</sup> demonstrou que não houve diferença significativa de resposta completa entre os grupos PEG-Asp e *E. coli* L-Asp, assim como para taxa de resposta geral. Quanto à segurança, os resultados mostraram que houve uma menor taxa de lesão hepática e de hipersensibilidade no grupo PEG-Asp. Sintomas gastrointestinais e anormalidades de coagulação foram semelhantes entre os grupos. A frequência de administração e tempo de internação no grupo PEG-Asp foram significativamente menores.

Outra revisão sistemática demonstrou maior número de pacientes com remissão completa entre os tratados com PEG-Asp, com taxas de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global elevadas em ambas as formulações, comparáveis entre si.<sup>12</sup> Com relação à

segurança, observou-se tendência de aumento de reações de hipersensibilidade, sem diferença significativa,<sup>12</sup> e um aumento estatisticamente significativo na frequência de pancreatite no grupo PEG-Asp, o que foi atribuído à meia-vida mais longa de PEG-Asp.<sup>9</sup>

Em ensaio clínico conduzido por Place et al<sup>13</sup> pacientes que alcançaram remissão completa após terapia de indução contendo PEG-Asp foram randomizados para receber PEG-Asp e L-Asp na pós-indução. Não se observou diferença na sobrevida global e sobrevida livre da doença em 6 anos de acompanhamento, na frequência de eventos adversos gerais e específicos, inclusive os de grau 3 ou superior. PEG-Asp apresentou níveis mais altos de atividade de asparaginase sérica, em todos os tempos testados ( $P < 0,0001$ ).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para nenhum desfecho de eficácia avaliado por Ribera et al<sup>14</sup> e por Kurtzberg et al<sup>7</sup>. Quanto à segurança, observou-se aumento significativo de toxicidade hepática e distúrbios de coagulação no grupo PEG-Asp, além de uma tendência a mais reações de hipersensibilidade grau 2 com *E. coli* L-Asp,<sup>14</sup> enquanto Kurtzberg et al<sup>7</sup> não observaram diferença na incidência e grau de toxicidade de eventos adversos.

Já o estudo de Faderl et al<sup>15</sup> não encontrou diferença significativa quanto à remissão completa, à sobrevida livre de progressão e à sobrevida global mediana, porém observou uma maior resposta geral e remissão completa com plaquetas incompletas no grupo PEG-Asp. Quanto à segurança, não foram observadas diferenças de toxicidade e de taxa de mortalidade na indução, sendo reação anafilática o evento adverso mais comum em ambos os grupos.

Avramis et al<sup>16</sup> identificaram valores superiores de razão de anticorpos para Asp na primeira fase da intensificação tardia e proporção máxima de anticorpos, independentemente do ciclo, no grupo *E. coli* L-Asp. Atividade de asparaginase adequada para depletar asparagina foi encontrada em maior proporção no grupo PEG-Asp. Com relação à segurança, a incidência e o tipo de eventos tóxicos foram muito semelhantes entre os grupos, com ausência de mortes relacionadas à toxicidade.

Hak et al<sup>17</sup> avaliaram pacientes que receberam *E. coli* L-Asp na indução, e PEG-Asp ou *E. coli* L-Asp na reindução. Ao final da reindução I, a asparagina no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi significativamente menor no grupo *E. coli* L-Asp nos pacientes que não tinham alergia e eram negativos para anticorpos. Entre os pacientes que não tinham alergia, mas eram positivos para anticorpos (hipersensibilidade silenciosa), a asparagina no LCR foi comparável entre os grupos. Ao final da reindução II, pacientes que não tinham alergia e eram negativos ou positivos para anticorpos foram comparáveis entre si. Os dados não permitiram avaliar benefício do uso de PEG-Asp em pacientes com ou sem hipersensibilidade clínica ou anticorpos silenciosos, e

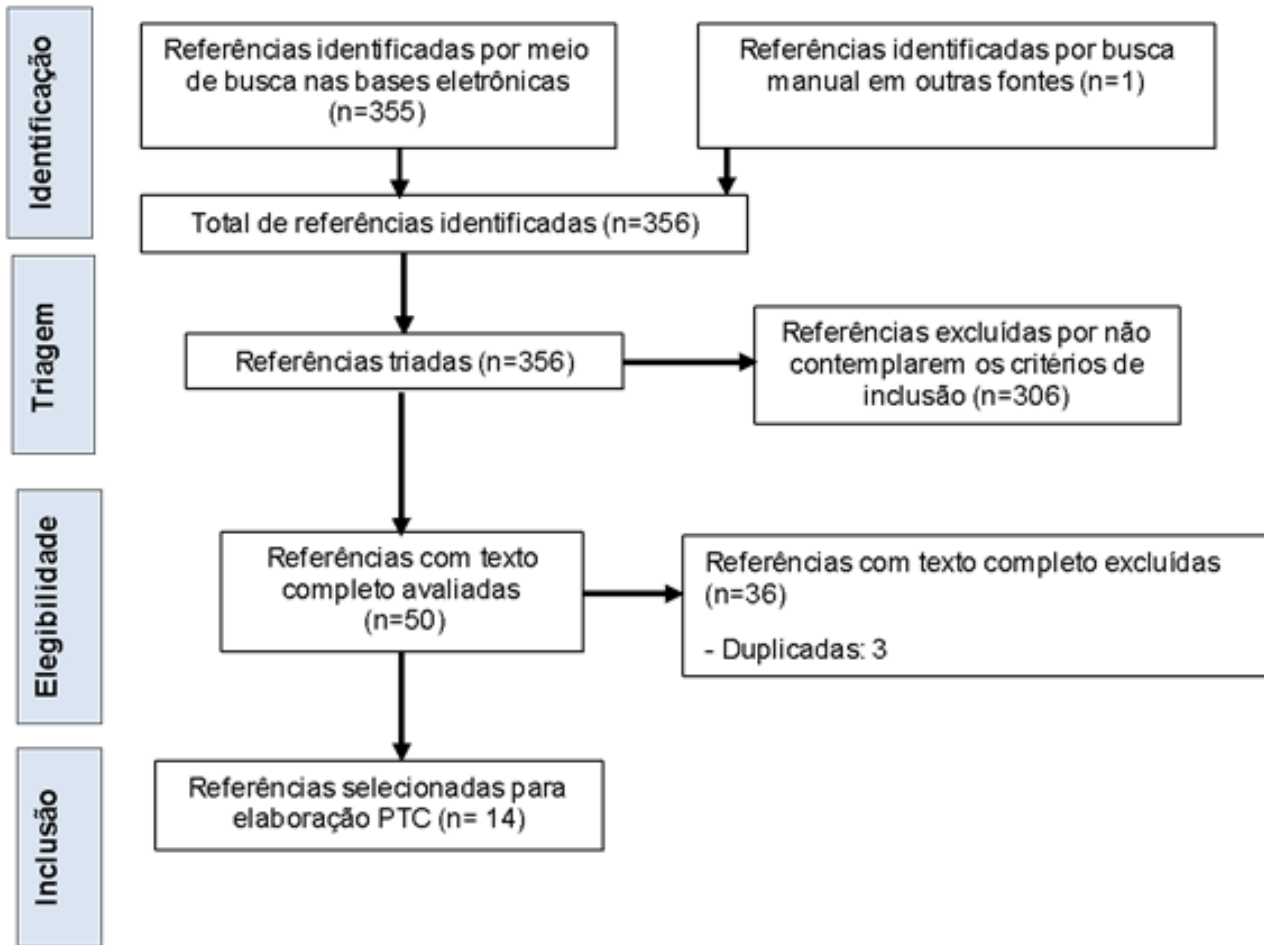


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Tabela 1: Caracterização das revisões sistemáticas incluídas.

Autor (ano)	Número de estudos incluídos	População (n)	Principais resultados
Dai <sup>10</sup> (2021)	15	Crianças e adolescentes (4,5±1,1 a 14,09±1,25 anos) (n= 11974)	Resposta completa: RR= 1,01; IC95% 0,96-1,08; P= 0,64; n= 1194. Taxa de resposta geral: RR= 1,03; IC95% 1,00-1,06; P= 0,06; n= 1.099. Taxa de hipersensibilidade: RR= 0,63, IC95% 0,40-1,01; P= 0,05; n= 715. Taxa de lesão hepática: RR= 0,45; IC95% 0,27-0,75; P= 0,002; n= 239. Sintomas gastrointestinais: RR= 0,95; IC95% 0,75-1,20; P= 0,65; n= 809. Anormalidades de coagulação: RR= 0,87; IC95% 0,74-1,03; P= 0,11; n= 753. Frequência de administração: MD= -5,58, IC95% -5,92 a -5,24; P<0,00001; n= 407. Tempo de internação hospitalar: MD= -7,04, IC95% -8,06 a -6,02; P<0,00001; n= 407
Medawar <sup>12</sup> (2020)	5	Crianças e adolescentes (0-19 anos) (n= 1400)	Remissão completa da doença: P= 0,05. Sobrevida livre de eventos: P= 0,53. Sobrevida global: P= 0,13. Hipersensibilidade: P= 0,32
Oparaji <sup>9</sup> (2017)	1*	Não descrito (n= 102)	Frequência de pancreatite associada à asparaginase: 18% PEG-Asp vs. 1,9% L-Asp; P= 0,007)

\*Ao total foram incluídos 10 estudos na revisão sistemática, dos quais apenas 1 avaliou as intervenções de interesse.

**Tabela 2:** Caracterização dos ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos.

<b>Autor (ano)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>População (n)</b>	<b>Principais resultados</b>
Place <sup>13</sup> (2015)	Ensaio clínico aberto de fase 3, randomizado, multicêntrico	Crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos com LLA recém-diagnosticada (231 grupo <i>E. coli</i> L-Asp e 232 grupo PEG-Asp)	Sobrevida livre da doença: 89% L-Asp vs 90% PEG-Asp, P= 0,58. Sobrevida global: P= 0,30. Frequência de eventos adversos: gerais 26% L-Asp vs 28% PEG-Asp, P= 0,60; pancreatite 10% L-Asp vs 12% PEG-Asp P= 0,55; alergia 9% L-Asp vs 12% PEG-Asp, P= 0,36; trombose ou sangramento 10% L-Asp vs 7% PEG-Asp P= 0,26; eventos adversos de grau 3 ou superior – infecções bacterianas ou fúngicas 22% L-Asp vs 20% PEG-Asp, P= 0,65; reações alérgicas 3% L-Asp vs 6% PEG-Asp, P= 0,10
Ribera <sup>14</sup> (2018)	Ensaio clínico aberto não randomizado	Adultos com idade entre 18-60 anos recentemente diagnosticados com LLA Ph- e com alto risco (35 grupo PEG-Asp e 91 grupo <i>E. coli</i> L-Asp)	Resposta completa após indução-1: 86% em ambos os grupos, P= 1,000. Toxicidade hepática: 21% L-Asp vs 38% PEG-Asp, P= 0,055 na indução; 3% L-Asp vs 11% PEG-Asp, P= 0,009 na consolidação. Distúrbios de coagulação: 0,4% L-Asp vs 5% PEG-Asp, P= 0,014 na consolidação
Kurtzberg <sup>7</sup> (2011)	Ensaio clínico randomizado de fase II	Crianças (1-18 anos) com LLA na segunda recidiva de medula óssea em terapia de reindução (17 grupo PEG-Asp e 17 grupo <i>E. coli</i> L-Asp – estrato 1; 42 grupo PEG-Asp estrato 2)	Toxicidade: reação alérgica de grau 3/4 em 2/17 L-Asp vs 0/17 PEG-Asp, P= 0,49
Faderl <sup>15</sup> (2011)	Ensaio clínico de fase II, aberto, de braço único	Adultos com LLA recidivada ou refratária (62 grupo L-Asp e 28 grupo PEG-Asp)	Remissão completa: 47% L-Asp vs 46% PEG-Asp P= 0,984. Resposta geral: 57% L-Asp vs 79% PEG-Asp P= 0,047. Remissão completa com plaquetas incompletas: 7% L-Asp vs 25% PEG-Asp, P= 0,019
Avramis <sup>16</sup> (2002)	Ensaio clínico randomizado	Crianças recém-diagnosticadas com LLA de risco padrão (59 grupo PEG-Asp e 59 grupo <i>E. coli</i> L-Asp)	Razão de anticorpos para Asp na primeira fase da intensificação tardia: 3,0±0,7 L-Asp vs 1,9±0,8 PEG-Asp P= 0,001. Proporção máxima de anticorpos, independentemente do ciclo: P= 0,0009
Hak <sup>17</sup> (2004)	Ensaio clínico aberto não randomizado	Crianças com diagnóstico recente de LLA	Concentração asparagina no líquido cefalorraquidiano nos pacientes: (1) sem alergia, negativos para anticorpos na reindução I: 0,29±0,63µM L-Asp vs 0,77±0,82µM PEG-Asp, P= 0,007; (2) sem alergia, positivos para anticorpos na reindução I: 1,75±1,94µM L-Asp vs 7,39±7,66µM PEG-Asp, P= 0,20; (3) sem alergia, negativos para anticorpos ao final da reindução II: 0,15±0,21µM L-Asp vs 0,55±0,41µM PEG-Asp, P= 0,15; (4) sem alergia, positivos para anticorpos ao final da reindução II: 1,11±0,17µM L-Asp vs 2,46±2,09µM PEG-Asp, P= 0,79

Liu <sup>11</sup> (2016)	Estudo observacional retrospectivo	Adultos, com idade entre 18-35 anos, com LLA Ph- de risco padrão recém diagnosticada (50 grupo <i>E. coli</i> L-Asp e 72 grupo PEG- Asp)	Remissão completa no dia 14: 44% L-Asp vs. 66,7% PEG-Asp, P= 0,016. Recidiva: 44% L-Asp vs 45,8% PEG-Asp, P= 0,856. Sobrevida global em 5 anos: 46,2% L-Asp vs. 48,1% PEG-Asp, P= 0,769. Sobrevida livre de eventos em 5 anos: 43,6% L-Asp vs. 46,9% PEG-Asp, P= 0,632. Reações alérgicas de grau 1/2: P<0,001
Vyas <sup>18</sup> (2018)	Estudo observacional prospectivo	Crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos recém-diagnosticados com LLA (52 grupo <i>E. coli</i> L-Asp e 54 grupo PEG-Asp)	Sobrevida global: 84% L-Asp vs 93,7% PEG-Asp, P= 0,82. Sobrevida livre de eventos em 2 anos: 80,7% L-Asp vs. 86,9% PEG-Asp, P= 0,85. Incidência de eventos adversos de grau 3/4 na indução – hospitalização por causas não infecciosas: 0/54 L-Asp vs. 7/54 PEG-Asp, P= 0,01
Rozen <sup>19</sup> (2017)	Estudo de coorte	Crianças e adolescentes com idade entre 1 e 14 anos (36 grupo <i>E. coli</i> L-Asp e 20 grupo PEG- Asp)	Remissão citológica após a indução: 86% L-Asp vs. 100% PEG-Asp, P= 0,1438
Lowas <sup>20</sup> (2009)	Estudo observacional retrospectivo	Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 18 anos de idade com LLA (83 grupo L-Asp e 79 grupo PEG-Asp)	Hiperglicemia transitória: OR 2,23, IC 95% 1,00–4,97, P= 0,047
Liang <sup>21</sup> (2018)	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes adolescentes e adultos com idade $\geq 14$ anos recentemente diagnosticados com LLA (46 grupo PEG-Asp e 76 grupo <i>E. coli</i> L-Asp)	Remissão completa: 90,79% L-Asp vs 95,65% PEG-Asp, P= 0,481. Leucemia no SNC: 27,63% L-Asp vs. 10,87% PEG-Asp P= 0,028. Sobrevida global: 16,29 meses L-Asp vs. 14,07 meses PEG-Asp, P= 0,972. Sobrevida livre de recidiva em pacientes com idade inferior a 35 anos: 8,97 meses L-Asp vs. 10,93 meses PEG-Asp, P= 0,037. Sobrevida livre de recidiva em pacientes com idade superior a 35 anos: 6,73 meses L-Asp vs. 6,32 meses PEG-Asp, P= 0,597. Duração de disfunção da coagulação: 6,80 dias L-Asp vs. 9,80 dias PEG-Asp, P= 0,002. Sangramento: 3,95% L-Asp vs. 8,7% PEG-Asp, P= 0,424. Duração de agranulocitose: 12,03 dias L-Asp vs. 18,89 dias PEG-Asp, P<0,001. Incidência de infecção de grau 4/5: 7,25% L-Asp vs. 22,73% PEG-Asp, P= 0,018. Mortalidade associada a infecção: 0% L-Asp vs. 2,27% PEG-Asp, P= 0,389.

não podem ser extrapolados a um cenário de uso de PEG-Asp desde o início do protocolo.

Liu et al<sup>11</sup> identificaram remissão completa significativamente superior no grupo PEG-Asp, sem diferença quanto a recidivas, sobrevida global, sobrevida livre de eventos em 5 anos, e eventos tóxicos de grau 1/2 e 3/4, com exceção de reações alérgicas de grau 1/2 que foram superiores no grupo *E. coli* L-Asp. Vyas et al<sup>18</sup> observaram atividade terapêutica da Asp (>100 UI/L) em ambos os grupos e nenhum apresentou hipersensibilidade clínica ou inativação silenciosa

durante a indução, com níveis médios significativamente superiores para PEG-Asp (156,87±22.35 UI/L versus 216,03±73,40 UI/L, P<0,001). Não foram observadas diferenças de sobrevida global e livre de eventos em 2 anos entre os grupos. Na indução, a incidência de eventos adversos de grau 3/4 foi semelhante nos dois grupos, com uma significativa maior hospitalização por causas não infecciosas no grupo PEG-Asp, enquanto na reindução não foram observadas diferenças.

Rozen et al<sup>19</sup> avaliaram o fenótipo hemostático de pacientes com LLA em uso de L-Asp ou PEG-Asp,

uma vez que o tratamento com Asp, principalmente em combinação com corticoesteróides, leva a um estado hipercoagulável. Todos os pacientes alcançaram remissão citológica após a indução, sem diferença significativa entre os grupos. Potencial de trombina endógena elevado e pico de geração de trombina foram significativamente menores com PEG ( $P < 0,001$ ), enquanto a idade, sexo ou tipo de corticoesteróides usado durante a indução não tiveram impacto.

Lowas et al<sup>20</sup> identificaram número significativamente maior de casos de hiperglicemia transitória nos indivíduos que receberam L-Asp, em estudo com limitações importantes. No estudo de Liang et al<sup>21</sup>, a resposta à terapia de indução, caracterizada por remissão completa, foi semelhante entre os grupos, assim como o tempo necessário para atingi-la. Na fase de consolidação, leucemia no SNC ocorreu em número significativamente maior de pacientes do grupo L-Asp, demonstrando superioridade de PEG-Asp em prevenir esse evento. Não houve diferença significativa quanto ao tempo de sobrevida global, independente da faixa etária. A sobrevida livre de recidiva apresentou diferença significativa apenas para os pacientes com idade inferior a 35 anos, com maior sobrevida para os indivíduos que receberam PEG-Asp. A incidência de alergia, disfunção hepática grau 3/4, dano renal, lesão pancreática e sangramento foram semelhantes entre os dois grupos. O grau de mielossupressão foi semelhante entre os grupos para os pacientes que alcançaram remissão completa, com maior duração de agranulocitose e maior incidência de infecção de grau 4/5 no grupo PEG-Asp, sem, no entanto, aumentar a mortalidade associada à infecção.

### Relatórios de recomendação das agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram encontrados 03 relatórios de recomendação para LLA na Conitec, sendo nenhum deles elegível, uma vez que se referem a outros medicamentos e a métodos diagnósticos. Na base Brisa, foram identificados 2 relatórios que avaliaram *Erwinia* L-Asparaginase e PEG L-Asp no tratamento de LLA em pacientes com hipersensibilidade à *E. coli* L-Asp, considerados não elegíveis por se tratar de um contexto (hipersensibilidade prévia à *E. coli* L-Asp) e de tecnologias sob comparação não compatíveis com o objetivo do estudo. No Nice, foi identificado e selecionado um guia de avaliação de tecnologia referente à pegaspargase no tratamento de LLA, que recomenda seu uso na terapia antineoplásica combinada, como uma opção para o tratamento da LLA em crianças, jovens e adultos, desde que recentemente diagnosticados e não tratados previamente.<sup>22</sup>

### Análise econômica

Pegaspargase apresentou um custo mediano de

R\$ 5.514,02 por frasco, e *E. coli* - Asp de R\$ 1.256,44 por frasco. Apesar de apresentar custo unitário superior, as evidências apontam que 1 dose de PEG-Asp pode substituir de 6 a 9 doses de *E. coli* L-Asp, sendo necessárias menos administrações para atingir o efeito terapêutico desejado.<sup>3,23</sup> Dessa forma, para verificar a viabilidade econômica da incorporação da PEG-Asp, não basta comparar o custo unitário de aquisição dos medicamentos. A estratégia adotada foi então avaliar se os valores reembolsados pelo SUS cobrem os custos do tratamento com PEG-Asp.

De acordo com os parâmetros adotados, o custo com todos os medicamentos empregados no protocolo GRAALL-2003, incluindo PEG-Asp, nas fases terapêuticas iniciais (6 primeiros meses de tratamento) é apresentado na Tabela 3.

O valor total faturado via APAC para pacientes adultos nos seis meses da fase terapêutica inicial, considerando apenas o código 03.04.06.023-2, é de R\$ 69.864,00. O custo com medicamentos nessa mesma fase da terapia é de R\$ 69.364,28, conforme apresentado na Tabela 3. Demonstra-se a viabilidade econômica do uso da PEG-Asp nessa população, reforçada pela possibilidade de faturamento de outros códigos secundários, que aumentam o reembolso à instituição.

Para pacientes com idade entre 18 e 19 anos incompletos, considera-se um valor total faturado via APAC, durante os seis meses da fase terapêutica inicial (código 03.04.07.0006-8), de R\$ 52.137,90. Nesse caso, o reembolso é inferior ao custo com os medicamentos empregados, e cada paciente precisa ser analisado individualmente, uma vez que a superfície corpórea pode ser inferior à média empregada nos cálculos ( $1,7m^2$ ), e com isso levar à redução do custo com medicamentos.

## DISCUSSÃO

A PEG-Asp é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1994 para o uso em pacientes com LLA com hipersensibilidade às formas nativas da L-Asp, e, em 2006, foi aprovada para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLA em protocolos quimioterápicos combinados.<sup>3,23</sup> *E. coli* L-Asp não é comercialmente disponível nos Estados Unidos da América (EUA) desde 2012.<sup>3,8,9</sup> A agência regulatória europeia (*European Medicines Agency*) aprovou a Pegaspargase em 2016, com indicação de uso em terapia antineoplásica combinada para LLA em pacientes pediátricos e adultos.<sup>24,25</sup>

No Brasil, Pegaspargase foi aprovada pela Anvisa em 2017, com indicação de uso em terapia antineoplásica combinada para LLA em pacientes pediátricos e adultos.<sup>26</sup> *E. coli* L-Asp, por sua vez, tem registro apenas para uso pediátrico (até 18 anos).<sup>27</sup> PEG-Asp é a única formulação derivada da asparaginase com registro na Anvisa para uso em pacientes com idade



**Tabela 3:** Custo de todos os medicamentos do protocolo GRAALL-2003, excetuando-se Filgrastim, nas fases iniciais de tratamento (6 meses iniciais), em pacientes adultos com superfície corpórea de 1,7 m<sup>2</sup>.

Fase do ciclo	Custo com medicamentos (R\$)
Indução (pré-fase, indução e reindução de salvamento)	16.979,70
Consolidação (primeira fase)	12.324,13
Consolidação (segunda fase)	12.324,13
Intensificação tardia (CR após 1ª indução)	11.605,27
Intensificação tardia (CR após reindução de salvamento)	3.740,92
Consolidação (terceira fase)	12.324,13
Profilaxia de SNC	66,00
Valor total	69.364,28

CR= resposta completa.

superior a 18 anos, e apesar disso sua incorporação ao SUS para tratamento de LLA ainda não foi avaliada pela Conitec.

As evidências identificadas na literatura suportam o emprego de PEG-Asp nos protocolos de tratamento para LLA. As revisões sistemáticas apontaram para a igualdade do perfil de eficácia e segurança entre PEG-Asp e *E. coli* L-Asp em crianças e adolescentes.<sup>10,12</sup> No entanto, verificou-se uma maior frequência de pancreatite com PEG-Asp, atribuída à sua meia-vida mais longa, e depleção prolongada de asparagina.<sup>9</sup> PEG-Asp se mostrou mais vantajosa em relação à frequência de administração e o tempo de internação.<sup>10</sup>

Diversos tipos de pacientes e fases de tratamento estão contemplados nos ensaios clínicos selecionados, com crianças, adolescentes e adultos recém-diagnosticados, de risco alto e padrão, ou em recidiva, sendo avaliados quanto ao uso da asparaginase nas fases de indução, consolidação, intensificação tardia, pós-indução e reindução. PEG-Asp apresentou níveis mais altos de atividade de asparaginase sérica, com perfil de toxicidade igual.<sup>13,16,18</sup> Nos pacientes adultos, PEG-Asp e *E. coli* L-Asp apresentaram desfechos de eficácia semelhante, com exceção de maior resposta geral e remissão completa com plaquetas incompletas no grupo PEG-Asp.<sup>14,15</sup> Quanto à toxicidade, PEG-Asp apresentou um perfil de segurança inferior (maior incidência de toxicidade hepática e distúrbios da coagulação) nos recém diagnosticados, enquanto nos pacientes em recidiva não foi observada diferença significativa quanto à toxicidade e mortalidade.<sup>7,14,15</sup> Faz-se necessário destacar que se trata de ensaios clínicos abertos, alguns não-randomizados, e conseqüentemente com risco de viés importante a ser considerado. Além desses fatores, o desequilíbrio no número de pacientes nos grupos comparados reduz o poder estatístico das análises realizadas.<sup>14,15</sup>

Nos estudos observacionais, a população é predominantemente composta por crianças e adolescentes, e a maioria dos estudos são análises retrospectivas de registros médicos de pacientes, com limitações importantes inerentes à essa metodologia. O uso de PEG-Asp foi associado a níveis de atividade

terapêutica de Asp e prevenção de leucemia no SNC superiores, sem diferença quanto à remissão citológica após a indução, recidivas, sobrevida global e sobrevida livre de eventos.<sup>11,18,19,21</sup> Os pacientes adultos recém diagnosticados apresentaram resultados inconclusivos quanto à remissão completa, com 1 estudo relatando semelhança entre as intervenções e outro estudo demonstrando superioridade de PEG-Asp.<sup>11,21</sup> Quanto à segurança, PEG-Asp apresentou menos reações alérgicas que *E. coli* L-Asp, porém com maior duração da agranulocitose e de incidência de infecção.<sup>11,21</sup> Desfechos de segurança específicos foram avaliados, como hiperglicemia transitória, em um estudo com várias limitações relacionadas à não consideração de fatores de risco pré-existentes e ao processo de coleta de amostras e análise da glicemia, com resultados que podem subestimar a prevalência real de hiperglicemia transitória no grupo PEG-Asp.<sup>20</sup>

A pegaspargase foi considerada uma opção custo-efetiva em comparação à *E. coli* L-Asp para o tratamento de primeira linha de LLA em pacientes pediátricos e adultos.<sup>1</sup> O relatório de avaliação da tecnologia conduzido pelo Nice recomenda a PEG-Asp como uma terapia custo-efetiva para o tratamento de LLA em crianças, jovens e adultos com doença recém-diagnosticada não tratada, sob a perspectiva dos recursos do sistema público de saúde do Reino Unido.<sup>22</sup>

De modo geral, a identificação, avaliação e síntese de evidências conduzidas no presente estudo permitiram traçar o perfil comparativo de eficácia e segurança do uso de PEG-Asp *versus* *E. coli* L-Asp em LLA. Adicionalmente, a análise da viabilidade econômica de PEG-Asp fornece aos gestores informações essenciais para subsidiar a tomada de decisão quanto à sua incorporação. Como limitações, apontamos a definição de idiomas para a seleção dos artigos. Destaca-se ainda a inclusão de estudos independente da qualidade metodológica, uma vez que o risco de viés não foi avaliado. Outro aspecto importante é a superfície corpórea empregada nos cálculos, que foi definida arbitrariamente, e por sua vez apresenta grande influência no custo do tratamento e na definição da população economicamente viável para receber PEG-

Asp.

up. *Annals of Oncology*. 2016; 27:v69-82.

## CONCLUSÃO

A análise das evidências científicas demonstrou que, em protocolos multiagentes para LLA, PEG-Asp apresenta perfil de eficácia semelhante à *E. coli* L-Asp para a maioria dos desfechos avaliados, com vantagens pontuais quanto à prevenção de leucemia no SNC em adultos e conveniência posológica. No entanto, há preocupações relacionadas à segurança, com maior frequência de pancreatite em crianças e adolescentes, maior toxicidade hepática, distúrbios da coagulação, agranulocitose e infecções em adultos recém-diagnosticados. Já nos adultos em recidiva, não houve diferença quanto à toxicidade e mortalidade. A incorporação da PEG-Asp se mostrou economicamente viável para pacientes adultos e desvantajosa para os pacientes entre 18 e 19 anos incompletos, considerando uma superfície corpórea de 1,7m<sup>2</sup>.

Diante desses achados, recomendou-se a incorporação de PEG-Asp para tratamento de LLA em pacientes acima de 18 anos e naqueles com 18 a 19 anos incompletos, deve-se avaliar a viabilidade econômica em função da superfície corpórea. Não foram sugeridas restrições à sua incorporação pela instituição, visto que as evidências trazem resultados de eficácia e segurança tanto em pacientes recém diagnosticados quanto em recidiva.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Heo Young-A, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: a review in acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs*. 2019; 79(7):767-77.
2. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): health professional version [Internet]. 2019 [citado em 2024 jan. 3]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>
3. Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY et al. Optimizing pegylated asparaginase use: an institutional guideline for dosing, monitoring, and management. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020; 26(1):74-92.
4. Rytting M. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010; 10(5):833-9.
5. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

6. Aldoss I, Douer D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2020; 135(13):987-995.
7. Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, Buchanan GR, Pollock BH, Camitta BM. Polyethylene glycol-conjugated l-asparaginase versus native l-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011; 33(8):610-6.
8. Daley RJ, Rajeeve S, Kabel CC, Pappacena JJ, Stump SE, Lavery JA et al. Tolerability and toxicity of pegaspargase in adults 40 years and older with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021; 62(1):176-84.
9. Oparaji JA, Rose F, Okafor D, Howard A, Turner RL, Orabi AI et al. Risk factors for asparaginase-associated pancreatitis: a systematic review. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017; 51(10):907-13.
10. Dai ZJ, Huang YQ, Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus *E. coli* L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Translational Pediatrics*. 2021; 10(2):244-55.
11. Liu W, Wang H, Wang W, Zhu M, Liu C, Wang J et al. Use of PEG-asparaginase in newly diagnosed adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia compared with *E. coli*-asparaginase: a retrospective single-center study. *Scientific Reports*. 2016; 6(1).
12. Medawar CV, Mosegui GBG, Vianna CMM, Costa TMA. PEG-asparaginase and native *Escherichia coli* L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a systematic review. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020; 42(1):54-61.
13. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(16):1677-90.
14. Ribera J, Morgades M, Montesinos P, Martino R, Barba P, Yolanda B et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2018; 59(7):1634-43.
15. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clinical*

Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2011; 11(1):54-9.

16. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ et al. 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. *Blood*. 2002; 99(6):1986-94.

17. Hak LJ, Relling MV, Cheng C, Pei D, Wang B, Sandlund JT et al. Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004; 18(6):1072-7.

18. Vyas C, Jain S, Kapoor G, Mehta A, Takkar Chugh P. Experience with generic pegylated L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of serum asparaginase activity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 35(5-6):331-40.

19. Rozen L, Noubouossie D, Dedeken L, Huybrechts S, Lê PQ, Ferster A et al. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: a cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(2):294-301.

20. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(7):814-8.

21. Liang J, Shi P, Guo X, Li J, He L, Wang Y et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett*. 2018; 15(1):75-82.

22. National Institute for Health and Care Excellence. Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia-technology appraisal guidance [Internet]. 2016 [citado em 2024 jan. 3]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta408>.

23. Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(12):1977-84.

24. Electronic Medicines Compendium. Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion: summary of product characteristics (SmPC) (EMC) [Internet]. 2023 [citado em 2024 jan. 3]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10824/smpc#about-medicine>.

25. European Medicines Agency. Oncaspar: EMA [Internet]. 2016 [citado em 2024 jan. 3]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar#ema-inpage-item-product-info>.

26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta produtos regularizados [Internet]. 2023 [citado em 2024 jan. 3]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>