Custo-efetividade de axicabatageno ciloleucel versus tisagenlecleucel para o tratamento de terceira linha do linfoma de grandes células B recidivado ou refratário

Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for third-line treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma

Vanderson Rocha[1, 2], Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira[3], Enzo Waiti Asano[3], Jessika Bridi[4], Cinthia Nakada[5]

[1] Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
[2] Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
[3] ORIGIN Health, São Paulo, SP, Brasil
[4] Departamento Médico, Gilead Sciences Brasil, São Paulo, SP, Brasil
[5] Market Access – Cell Therapy, Gilead Sciences Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Instituição onde o trabalho foi executado: ORIGIN Health, São Paulo, SP, Brazil
Congressos onde o estudo foi apresentado: O trabalho foi apresentado na ISPOR Europe 2026.

Objetivo: *Avaliar a custo-utilidade de axicabatageno ciloleucel (axi-cel) versus tisagenlecleucel (tisa-cel) no tratamento do LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas terapêuticas, sob a perspectiva da saúde suplementar (SS) brasileira.* ***Métodos:*** *Um modelo de sobrevida particionada com três estados de saúde, livre de progressão, progressão da doença e morte, foi desenvolvido para a perspectiva dos Estados Unidos e adaptado para o cenário brasileiro. Para o caso base, foi adotado modelo de cura misto para extrapolação dos desfechos de longo prazo. A permanência dos pacientes em cada estado de saúde foi utilizada para estimar os custos e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Foram utilizados dados de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) provenientes de uma Comparação Indireta Ajustada por Correspondência (MAIC, do inglês Matching-adjusted indirect comparison). Apenas custos diretos foram considerados, levantados de acordo com as fontes oficiais de preço. Os custos foram expressos em reais brasileiros (BRL).* ***Resultados:*** *Quando comparado ao tisa-cel, axi-cel demonstrou ganhos incrementais de 2,55 anos de vida (7,94 versus 5,38), 2,30 AVAQ (6,28 versus 3,98) e um incremento de custo de 272.215,43 BRL (2.472.218,30 BRL versus 2.200.002,87 BRL). O axi-cel apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de 118.315,00 BRL por AVAQ ganho, enquanto a curva de aceitabilidade demonstrou que 56,20% das simulações foram consideradas custo-efetivas utilizando como referência exploratória o valor de 120.000,00 BRL por AVAQ discutido em diretrizes metodológicas nacionais.* ***Conclusões:*** *Os resultados sugerem que axi-cel pode representar alternativa potencialmente custo-efetiva para o manejo do LGCB recidivado ou refratário, sob a perspectiva da SS brasileira.*

Palavras-chave: *Linfoma não Hodgkin; Custos e Análise de Custo; Imunoterapia Adotiva; Axicabatageno ciloleucel; Tisagenlecleucel; Saúde Suplementar.*

Recebido: 10/08/2026 **Aprovado:** 19/11/2026 **Publicado:** 26/11/2026

Conflitos de interesse: Vanderson Rocha declara não apresentar conflitos de interesse. Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira e Enzo Waiti Asano trabalham em uma consultoria que presta serviços para diferentes indústrias farmacêuticas. Jessika Bridi e Cinthia Nakada possuem vínculo empregatício formal com a Gilead.

Financiamento: Este estudo foi patrocinado pela Gilead.

Autor correspondente: Jessika Bridi - Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240 – 14 andar (11) 98182-3992 jessika.bridi@gilead.com

ABSTRACT

Objective: *To evaluate the cost-utility of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus tisagenlecleucel (tisa-cel) for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma (R/R LBCL) after two or more lines of therapy, from the perspective of the Brazilian supplementary healthcare system.* ***Methods:*** *A partitioned survival model with three health states, progression-free, disease progression, and death, was developed for the United States perspective and adapted to the Brazilian setting. For the base-case analysis, a mixture cure model was adopted for long-term survival extrapolation. The time patients remained in each health state was used to estimate costs and quality-adjusted life years (QALYs). Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) data were obtained from a matching-adjusted indirect comparison (MAIC). Only direct costs were considered, based on official pricing sources. Costs were expressed in Brazilian reais (BRL).* ***Results:*** *Compared with tisa-cel, axi-cel demonstrated incremental gains of 2.55 life years (7.94 vs. 5.38), 2.30 QALYs (6.28 vs. 3.98), and an incremental cost of BRL 272,215.43 (BRL 2,472,218.30 vs. BRL 2,200,002.87). Axi-cel presented an incremental cost-utility ratio of BRL 118,315.00 per QALY gained, while the cost-effectiveness acceptability curve demonstrated that 56.20% of simulations were considered cost-effective using, as an exploratory reference, the value of BRL 120,000.00 per QALY discussed in national methodological guidelines.* ***Conclusions:*** *The results suggest that axi-cel may represent a potentially cost-effective alternative for the management of relapsed or refractory LBCL from the perspective of the Brazilian supplementary healthcare system.*

Keywords: *Non-Hodgkin Lymphoma; Costs and Cost Analysis; Adoptive Immunotherapy; Axicabtagene Ciloleucel; Tisagenlecleucel; Supplementary Healthcare.*

Introdução

O linfoma não Hodgkin (LNH), corresponde à grande maioria dos casos de linfoma, uma neoplasia maligna linfoproliferativa que pode acometer além de vasos linfáticos e linfonodos, outros órgãos do sistema imune.[1] Dentro desse contexto, o subtipo do linfoma de grandes células B (LGCB) compreende um amplo espectro de tumores de células B maduras, sendo o tipo mais comum o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), que representa aproximadamente 30% de todos os casos de LNH.[2]

Estatísticas mundiais indicam a ocorrência de 553.389 novos casos de LNH em 2022, enquanto no Brasil, a estimativa de casos novos da doença, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 12.040 casos (5,57/100.000).[3,4] Em termos de mortalidade, foram observados 250.679 óbitos por LNH ao redor do mundo em 2022 e 4.357 óbitos (2,06 por 100 mil) no Brasil em 2020.[3,4] Quanto a ocorrência do LDGCB, dados do Observatório de Oncologia, demonstram que dentre 91.468 casos de linfomas que realizaram procedimentos de alta complexidade em ambulatórios do Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2010 e 2020, a maioria era portador de LNH (74%), dos quais 72% correspondiam a este subtipo.[5]

Apesar dos avanços significativos na terapia de primeira linha, entre 20% e 50% dos pacientes apresentam resistência ou recaída após o tratamento inicial.[6,7] Belesso e colaboradores (2021) descreveram dados de 809 pacientes com diagnóstico de LDGCB no período entre 2009 e 2020, acompanhados em uma instituição da cidade de São Paulo. Após tratamento de primeira linha, 67,2% dos pacientes atingiram resposta completa, contudo, as estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em 4 anos foram de 65,3% e 60,4%, respectivamente.[8]

O advento da terapia CAR-T revolucionou o manejo do LGCB. Utilizado como estratégia de terceira linha, as estimativas de resposta global e resposta completa alcançam até 83% e 58%, respectivamente, dependendo da estratégia de tratamento considerada. Apesar dos resultados satisfatórios, a escolha entre as estratégias disponíveis representa um desafio em função da ausência de estudos de comparação direta.[9]

No Brasil, duas terapias CAR-T estão disponíveis para tratamento do LGCB em terceira linha: axicabatageno ciloleucel (axi-cel) e tisagenlecleucel (tisa-cel). Bachy et al. (2022) conduziram uma análise pareada de dados de um registro francês e ao comparar axi-cel e tisa-cel para tratamento de terceira linha do LGCB, uma maior eficácia foi observada com o uso do Axi-cel.[10] Em termos de impacto econômico, axi-cel demonstrou ser custo-efetivo, em comparação com tisa-cel, sob a perspectiva do sistema de saúde de diferentes países como Estados Unidos, Canadá e Espanha.[11–14]

O LNH impõe um importante impacto econômico no Brasil. Estima-se que no período entre 2013 e 2023 foram gastos mais de 300 milhões de reais em internações

hospitalares, apenas no contexto do SUS.[15] Em um contexto de inovação tecnológica, é fundamental que se entenda o impacto econômico das decisões tomadas na prática clínica. Considerando a disponibilidade de mais de uma terapia CAR-T para o tratamento do LGCB recidivado ou refratário no contexto brasileiro, a avaliação da eficiência relativa entre essas tecnologias torna-se relevante para apoiar decisões relacionadas ao posicionamento terapêutico no contexto da saúde suplementar. Com isso, este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a custo-utilidade de axi-cel versus tisa-cel no tratamento do LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas terapêuticas, sob a perspectiva da saúde suplementar (SS) brasileira.

Métodos

Modelo econômico

Para avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de axi-cel versus tisa-cel no tratamento de LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapêuticas, um modelo econômico, desenvolvido em Microsoft Excel® para a perspectiva dos Estados Unidos da América (EUA), foi adaptado para a perspectiva da SS brasileira. A estrutura do modelo original desenvolvido para os Estados Unidos foi mantida, incluindo estados de saúde, horizonte temporal, duração dos ciclos e abordagem analítica. Para adaptação ao contexto brasileiro, foram atualizados parâmetros clínicos e econômicos relacionados a custos, utilização de recursos, taxa de desconto e valores unitários, utilizando fontes nacionais.[13,14]

Em linha com a metodologia adotada em modelos de custo-efetividade previamente publicados, um modelo de sobrevida particionada com três estados de saúde, livre de progressão, progressão da doença e morte, foi utilizado para avaliar o uso de axi-cel ou tisa-cel em pacientes com LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas terapêuticas. A comparação entre axi-cel e tisa-cel foi considerada relevante por representar alternativas terapêuticas da mesma classe disponíveis para tratamento do LGCB recidivado ou refratário no contexto brasileiro, permitindo avaliar a eficiência relativa entre tecnologias potencialmente elegíveis na saúde suplementar. A permanência dos pacientes em cada estado de saúde foi utilizada para estimar os custos e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).[13,14,16]

O modelo adotou o horizonte de tempo suficientemente longo para acompanhar o paciente durante a expectativa de vida esperada. O paciente foi acompanhado até uma idade máxima de 100 anos, ao considerar uma idade inicial média de 56 anos, proveniente do estudo JULIET, o horizonte temporal foi de 44 anos.[17] Consistente com as análises prévias comparando axi-cel e tisa-cel, ciclos mensais (30,4375 dias) foram considerados.[13,14,16]

Para o caso base, foi adotado um modelo de cura misto, no qual se assume que uma proporção dos pacientes pode atingir remissão da doença a longo prazo ("potencial cura") após o tratamento com CAR-T. A adoção dessa abordagem foi considerada apropriada devido à presença de platô sustentado nas curvas de sobrevida observadas em seguimentos de longo prazo de estudos com terapia CAR-T em LGCB recidivado ou refratário, sugerindo benefício clínico prolongado em uma parcela dos pacientes.[18,19]

No modelo, pacientes classificados como "potencialmente curados" foram assumidos como apresentando expectativa de vida semelhante à população geral ajustada por idade, enquanto os demais pacientes ("não curados") permaneceram sujeitos a uma taxa adicional de mortalidade relacionada à doença.

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, todos os desfechos clínicos e econômicos foram sujeitos a taxa de desconto anual de 5%.[20]

Dados de eficácia

Foram utilizados dados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) provenientes de uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, do inglês *matching-adjusted indirect comparison*). A comparação utilizou dados individuais de pacientes (*individual patient data* – IPD) do estudo ZUMA-1, referente ao axi-cel, e dados agregados publicados do estudo JULIET, referente ao tisa-cel, com o objetivo de reduzir diferenças basais entre as populações dos estudos. A análise considerou desfechos avaliados a partir da infusão da terapia CAR-T em ambos os estudos, buscando maior comparabilidade entre as populações analisadas. [21]

O ajuste da MAIC foi conduzido por meio da ponderação dos pacientes do estudo ZUMA-1 para alinhamento das características basais reportadas no estudo JULIET. As variáveis consideradas no ajuste incluíram histologia, presença de *double/triple hit*, estágio da doença, *International Prognostic Index* (IPI), *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG), doença recidivada ou refratária e número de linhas terapêuticas prévias. Após ponderação, o tamanho amostral efetivo (*effective sample size* – ESS) foi de 39,59 pacientes. Em função da indisponibilidade de dados individuais do estudo JULIET, o ajuste foi realizado de forma unilateral, característica inerente a esse tipo de comparação indireta.[21]

As curvas paramétricas de SG e SLP foram ajustadas utilizando as estimativas derivadas da MAIC. Para extrapolação dos desfechos de longo prazo, foram avaliadas distribuições paramétricas convencionais frequentemente utilizadas em modelos de sobrevida em oncologia, incluindo exponencial, gama, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull. A seleção das distribuições finais considerou

inspeção visual das curvas ajustadas, critérios estatísticos de ajuste — incluindo o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério de Informação Bayesiano (BIC) — além da plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo.

Para axi-cel, considerando a adoção do modelo de cura misto, foram selecionadas as distribuições exponencial para SG e Weibull para SLP. Para tisa-cel, foram selecionadas as distribuições log-normal para SG e gama generalizada para SLP. As curvas de SG e SLP foram extrapoladas de forma independente, sendo aplicadas regras condicionais para garantir coerência interna do modelo (SLP ≤ SG).

Em termos de eventos adversos, apenas a ocorrência e o custo da aplasia de células B, grau 3 e 4, foram contabilizadas no modelo. Para os demais eventos adversos de interesse, síndrome de liberação de citocinas (SLC) e relacionados a neurotoxicidade, assumiu-se que seriam tratados durante a hospitalização relacionada ao tratamento com CAR-T (Tabela 1).[21]

Tabela 1. Parâmetros do modelo.

Variável	Caso base	Distribuição para análise de sensibilidade	Referência
Características do paciente			
Mulheres (%)	64,5	-	Oluwole et al (2020)[21]
Idade média (anos)	56	-	Oluwole et al (2020)[21]
Peso médio (kg)	78,7	Normal	Oluwole et al (2020)[21]
Superfície corporal média (m²)	1,92	Normal	Oluwole et al (2020)[21]
Utilidade			
Livre de progressão (1° mês)	0,740	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Livre de progressão (até 24 meses)	0,782	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Livre de progressão (após 24 meses)	0,820	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Progressão da doença	0,390	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Terapia com CAR-T			
Axi-cel (custo em reais brasileiros)	2.304.449,3	-	CMED
Tisa-cel (custo em reais brasileiros)	2.022.192,87	-	CMED
Leucaférese (custo em reais brasileiros)	6.707,41	Gama	CBHPM
Administração (custo em reais brasileiros)	1.472,14	Gama	CBHPM

Quimioterapia condicionadora			
Doses para axi-cel: fludarabina 30 mg/m²	3	-	Oluwole et al (2020)[21]
Doses para axi-cel: ciclofosfamida 500 mg/m²	3	-	Oluwole et al (2020)[21]
Doses para tisa-cel: fludarabina 25 mg/m²	3	-	Oluwole et al (2020)[21]
Doses para tisa-cel: ciclofosfamida 250 mg/m²	3	-	Oluwole et al (2020)[21]
Fludarabina 50 mg (custo em reais brasileiros)	1.297,46	Gama	CMED
Ciclofosfamida 1.000 mg (custo em reais brasileiros)	74,37	Gama	CMED
Acompanhamento			
PET/CT - por evento (custo em reais brasileiros)	4.464,16	Gama	CBHPM
Consulta - por evento (custo em reais brasileiros)	134,21	Gama	CBHPM
Custo mensal de acompanhamento			
Livre de progressão (custo em reais brasileiros)	345,79	-	CBHPM
Progressão da doença (custo em reais brasileiros)	460,28	-	CBHPM
TCTH alogênico			
% com axi-cel	7,9	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
% com tisa-cel	5,4	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Custo de TCTH alogênico (custo em reais brasileiros)	466.714,80	Gama	CBHPM
Custo de internação			
% de hospitalização com axi-cel	100	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
% de hospitalização com tisa-cel	93,9	Beta	Oluwole et al (2020)[21]
Tempo de internação sem UTI com axi-cel	13,9	Gama	Oluwole et al (2020)[21]
Tempo de internação em UTI com axi-cel	3,7	Gama	Oluwole et al (2020)[21]
Tempo de internação sem UTI com tisa-cel	27,89	Gama	Oluwole et al (2020)[21]
Tempo de internação em UTI com tisa-cel	0,90	Gama	Oluwole et al (2020)[21]
Custo diário de internação com/sem UTI (custo em reais brasileiros)	4.546,13	Gama	UNIDAS
Custo de cuidado paliativo (custo em reais brasileiros)	460,28	Gama	CBHPM

CAR-T: *Chimeric antigen receptor T cell*; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. CMED - Lista de Preços de Medicamentos. 2025.); CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM 2024: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2024.); PET/CT: Tomografia computadorizada com a tomografia por emissão de pósitron; TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas; UNIDAS: União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional Unidas 2024. São Paulo: UNIDAS; 2024; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Utilidade

Os valores de utilidade utilizados no modelo, apresentado na Tabela 1, foram baseados nos dados do estudo ZUMA-1, sendo considerado uma utilidade para o primeiro mês de tratamento, até 24 meses e após 24 meses.[22] Os dados relativos à progressão da doença foram consultados na literatura. [23]

Dados de custo

Ao considerar a perspectiva da SS brasileira, o desfecho econômico avaliado envolveu apenas custos médicos diretos, como por exemplo consultas, exames, internações, medicamentos e procedimentos. Os itens de custos foram levantados de acordo com as fontes oficiais de preço, sendo considerado: a lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED - Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. CMED - Lista de Preços de Medicamentos. 2025.) para medicamentos, a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM - Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM 2024: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2024.) para procedimentos, a revista SIMPRO para materiais hospitalares e a Pesquisa UNIDAS (União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional Unidas 2024. São Paulo: UNIDAS; 2024.) para valores referentes a diária de internação.

Para o tratamento com CAR-T foram considerados o custo de aquisição do produto, leucaférese, administração do medicamento, quimioterapia condicionadora e manejo de eventos adversos, sendo estes custos aplicados uma única vez no primeiro ciclo de tratamento. Os custos para axi-cel e tisa-cel foram consultados na lista de preços da CMED publicados em maio de 2025 e referem-se ao Preço Fábrica com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (PF 18%), sendo apurado um custo de 2.304.449,73 reais brasileiros (BRL) para axi-cel e um custo de 2.022.192,87 BRL para tisa-cel.

A leucaférese e a administração do CAR-T foram custeados com base nos procedimentos da CBHPM, estimando-se valores de 6.707,41 BRL e 1.472,14 BRL, respectivamente.

A Pesquisa Unidas de 2022 apresentou um custo médio de internação de 32.004,76 BRL e uma duração média de 7,04 dias, sendo calculado e adotado um custo diário

de internação de 4.546,13 BRL. Tal valor foi considerado tanto para internações em UTI como para internações fora da UTI, dada a ausência de dados específicos. A utilização e duração das internações, em UTI e fora de UTI, foram provenientes dos estudos clínicos de cada CAR-T e alinhados com as análises de custo-efetividade prévias.

Para o tratamento da aplasia de células B, o custo de imunoglobulina foi consultado na lista CMED (PF 18%), utilizando uma posologia de 0,5 g/kg por mês. Além disso, apesar de considerar que o manejo de síndrome da liberação de citocinas (SLC) ocorra durante a internação para a infusão do CAR-T, o custo de tocilizumabe de uma dose única de 8 mg/kg foi adicionado ao modelo.

Para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) foi considerado um custo de 466.714,80 BRL. Neste custo foram incluídas as etapas de avaliação e coleta do doador, terapia de resgate, quimioterapia condicionadora, procedimento, acompanhamento e eventos adversos.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas para determinar a robustez dos resultados obtidos no caso base. As distribuições utilizadas para cada parâmetro estão listadas na Tabela 1, sendo a distribuição beta adotada para parâmetros entre 0 e 1, a gama para custos e a matriz de covariância para os parâmetros utilizados nas estimativas das curvas de SLP e SG. Para a análise de sensibilidade probabilística, Monte Carlo de segunda ordem, foram simuladas 1.000 iterações.

Análise de cenário

Visando explorar o impacto das premissas adotadas no modelo econômico, um novo cenário alternativo foi testado. O cenário alternativo considerou a adoção dos modelos paramétricos convencionais, utilizando-se dados provenientes da MAIC, porém excluindo-se o modelo de cura misto. Neste cenário, a distribuição de Gompertz foi utilizada para as curvas de SG e SLP de axi-cel e a distribuição gama generalizada para as curvas de SLP e SG de tisa-cel.

Resultados

Caso base

Quando comparado ao tisa-cel, axi-cel demonstrou ganhos de 2,55 anos de vida (7,94 versus 5,38), 2,30 AVAQ (6,28 versus 3,98) e um incremento de custo de 272.215,43 BRL (2.472.218,30 BRL versus 2.200.002,87 BRL). O axi-cel apresentou uma RCUI de 118.315,00 BRL por AVAQ ganho (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados do caso base.

Desfecho	Axi-cel (BRL)	Tisa-cel (BRL)	Incremental (BRL)
Desfechos clínicos			
Anos de vida (anos)	7,94	5,38	2,55
AVAQ (anos)	6,28	3,98	2,30
Custo total (custo em reais brasileiros)	**2.472.218,30**	**2.200.002,87**	**272.215,43**
CAR-T	2.421.847,40	2.162.288,98	259.558,42
Aquisição do produto	2.304.449,73	2.022.192,87	282.256,86
Leucaférese	6.707,41	6.707,41	0,00
Administração	1.472,14	1.472,14	0,00
Quimioterapia condicionadora	5.135,45	5.116,12	19,33
Monitoramento	5.001,00	5.001,00	0,00
Evento adverso	19.069,78	5.198,30	13.871,47
Hospitalização	80.011,89	116.601,14	- 36.589,25
TCTH	36.967,51	25.227,83	11.739,68
Manejo da doença	12.530,24	11.442,38	1.087,86
Pré-progressão	10.286,74	6.343,83	3.942,90
Pós-progressão	2.243,50	5.098,55	- 2.855,04
Melhor cuidado de suporte	873,15	1.043,68	- 170,53
Custo por AVAQ ganho			**118.315,00**
Custo por Anos de vida Ganho			**106.575,98**

AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; BRL: Real Brasileiro; CAR-T: *Chimeric antigen receptor T cell*; TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas.

Análise de sensibilidade

A Figura 1 apresenta o diagrama de tornado com os dez parâmetros que apresentaram maior influência no resultado de custo-efetividade por AVAQ ganho para a comparação de axi-cel com tisa-cel. Segundo a análise, o resultado apresentou baixa volatilidade ao considerar a variação dos parâmetros. O plano de custo-efetividade incremental (Figura 2), considerando 1.000 iterações, corrobora com os achados obtidos no cenário determinístico da análise uma vez que 100% das iterações o axi-cel resultou em ganhos de AVAQ. Já a curva de aceitabilidade (Figura 3) demonstrou que 56,20% das simulações indicaram axi-cel como alternativa potencialmente custo-efetiva utilizando como referência exploratória o valor de 120.000 BRL por AVAQ discutido em diretrizes metodológicas nacionais.[24]

Figura 1. Diagrama de Tornado

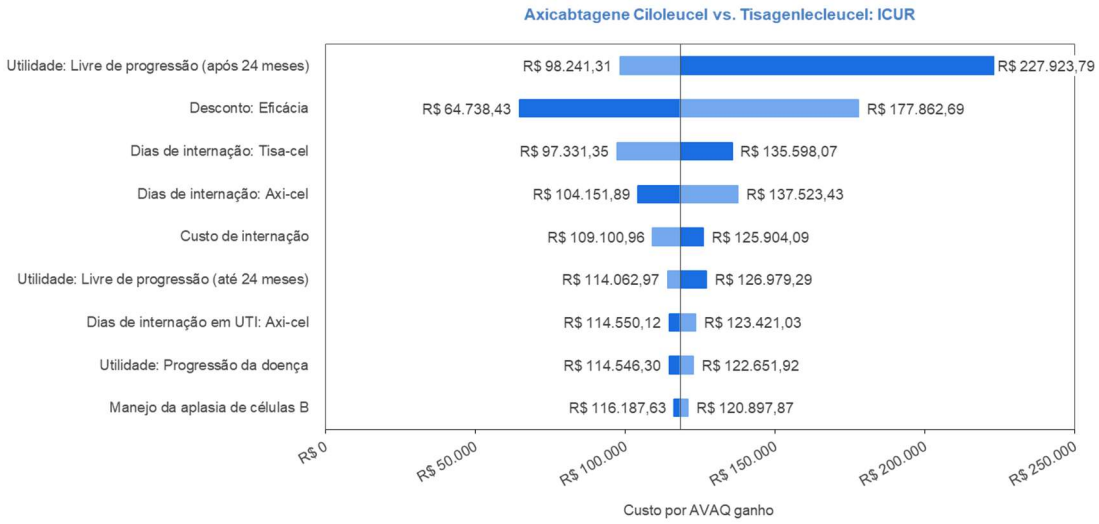


Figura 2. Plano de custo-efetividade incremental.

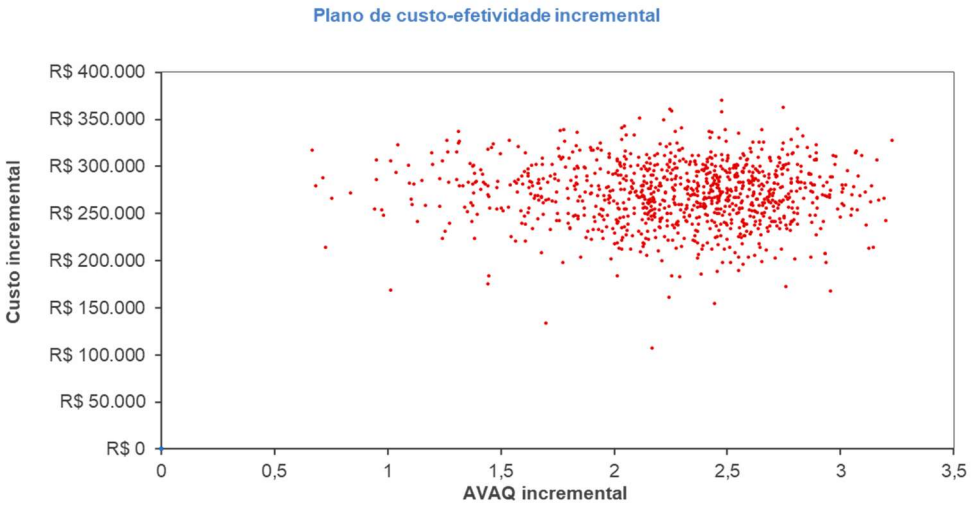
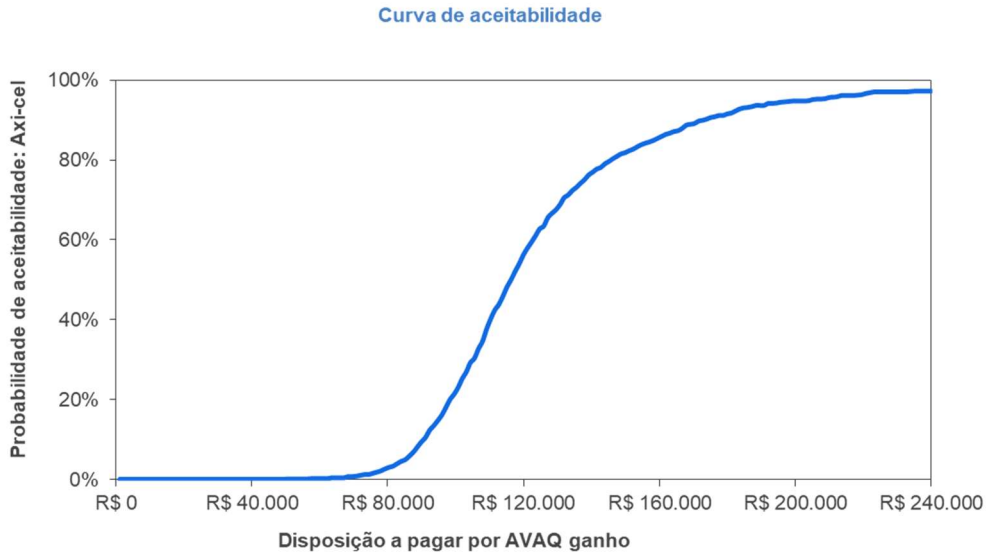


Figura 3. Curva de aceitabilidade.



Análise de cenários

Para a análise de cenários, excluindo-se o modelo de cura misto, foi constatado um custo incremental de 271.336,96 BRL, similar ao obtido no caso base da análise (272.215,43 BRL). Ainda neste cenário, houve aumento em ganhos incrementais de AVAQ para 3,12, resultando em um RCUI de 86.971,31 BRL.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficiência relativa entre terapias CAR-T disponíveis para o tratamento do LGCB recidivado ou refratário no contexto da saúde suplementar brasileira, e não comparar essas tecnologias ao atual padrão de tratamento. Nesse contexto, a comparação entre axi-cel e tisa-cel permite explorar diferenças clínicas e econômicas entre alternativas terapêuticas pertencentes à mesma classe e potencialmente elegíveis para utilização nessa população.

Este estudo avaliou a custo-utilidade de axi-cel versus tisa-cel no tratamento do LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas terapêuticas, sob a perspectiva da SS brasileira. Estima-se que os custos relacionados ao manejo da doença no Brasil superem 300 milhões de reais em um período de 10 anos, mesmo considerando apenas internações hospitalares no SUS. Além disso, a incorporação de novas tecnologias terapêuticas demanda melhor compreensão da relação entre benefícios clínicos e impacto econômico no contexto assistencial brasileiro. Dessa forma, os

resultados apresentados fornecem embasamento para discussões relacionadas à eficiência relativa e ao posicionamento terapêutico de terapias CAR-T no manejo do LGCB recidivado ou refratário.

Em termos de eficácia, a terapia CAR-T representa uma importante mudança no manejo do LGCB.[9] O estudo ZUMA-1, que consistiu em um ensaio clínico de fase 1-2, de braço único, avaliou eficácia e segurança da terapia com axi-cel em adultos com LGCB recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e quimioterapia baseada em platina. Análises em diferentes momentos e considerando alguns subgrupos apontam para estimativas de resposta completa superiores à 50%.[25–27] Considerando o seguimento mais longo do estudo (60 meses), as estimativas de SLP e SG foram de 31,8% e 42,6%, respectivamente.[19]

Atualmente existem algumas opções de terapia CAR-T no mercado, contudo, a ausência de estudos de comparação direta dificulta a escolha na prática clínica. Apesar disso, algumas análises sugerem que a eficácia da terapia com axi-cel supera a terapia com tisa-cel em pacientes com LGCB recidivado ou refratário.[10,21] Em análise de comparação indireta, a terapia com axi-cel demonstrou taxas de resposta global e resposta completa aproximadamente 60% maior que a terapia com tisa-cel, além de uma SG mediana significativamente maior (25,4 meses vs. 18,2 meses).[21] Já uma análise de dados de mundo real demonstrou que pacientes tratados com axi-cel apresentaram taxas de resposta global e resposta completa significativamente maiores, além de riscos de progressão e morte reduzidos em 39% e 37%, respectivamente, quando comparado aos indivíduos tratados com tisa-cel.[10]

A análise econômica conduzida indica que, sob a perspectiva da SS brasileira, a terapia com axi-cel apresenta ganhos em anos de vida e AVAQ em relação ao tisa-cel, embora associada a um incremento de custo de aproximadamente 272 mil reais. A RCUI foi estimada em 118.315,00 BRL por AVAQ ganho, utilizando como referência exploratória o valor de 120.000 BRL por AVAQ discutido em diretrizes metodológicas nacionais para doenças graves ou raras. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que 56,20% das simulações indicaram axi-cel como alternativa potencialmente custo-efetiva. Embora não exista limiar formalmente estabelecido para a saúde suplementar brasileira, os resultados observados sugerem consistência com parâmetros frequentemente discutidos em avaliações econômicas conduzidas no contexto nacional. Esses resultados estão alinhados a achados internacionais que também apontam axi-cel como uma estratégia potencialmente custo-efetiva, mesmo na presença de custos incrementais, desde que os ganhos em saúde sejam expressivos e o valor por AVAQ ganho permaneça compatível com os limiares de disposição a pagar considerados em cada país.[11–14]

Considerando o contexto dos Estados Unidos, duas análises de custo-efetividade comparando axi-cel e tisa-cel foram conduzidas. Utilizando-se os dados iniciais do estudo ZUMA-1, axi-cel demonstrou ser uma opção custo-efetiva em comparação com

tisa-cel, uma vez que a análise resultou em ganhos de 2,74 anos de vida, 2,31 AVAQs e uma redução nos custos. [13] Ao se incorporar os dados de longo prazo do estudo ZUMA-1, os ganhos em termos de anos de vida e AVAQ se mantém, porém um acréscimo no custo é observado. Apesar disso, axi-cel é considerada uma estratégia custo-efetiva no estudo, por se encontrar dentro do limiar pré-definido.[14]

Bastos-Oreiro et al. (2022) analisaram a custo-efetividade de axi-cel em comparação à tisa-cel, sob a perspectiva do sistema de saúde da Espanha. O tratamento com axi-cel resultou em um ganho de 9,45 anos de vida e 7,47 AVAQs. Apesar de um acréscimo no custo, axi-cel foi, também, considerada uma estratégia custo-efetiva por se encontrar dentro do limiar estabelecido.[16]

Ball et al. (2021) descreveram a custo-efetividade de axi-cel em comparação à tisa-cel, sob a perspectiva do sistema de saúde pública do Canadá. Um ganho de 3,42 anos de vida e 2,91 AVAQs foi descrito com o uso de axi-cel, em comparação com tisa-cel. Um acréscimo nos custos é observado com o uso de axi-cel. Os autores definem axi-cel como uma estratégia custo-efetiva, uma vez que apresenta 99,7% de chance dos resultados obtidos estarem dentro de um limiar comumente utilizado em oncologia.[12]

Esta análise apresenta importantes achados, mas algumas limitações devem ser consideradas em sua interpretação. Por tratar-se de uma adaptação do modelo previamente desenvolvido, o modelo econômico compartilha das principais limitações apresentadas por Oluwole et al., 2023. [14] Dentre as limitações, destaca-se a utilização de dados provenientes da MAIC, dada a ausência de estudos de comparação direta entre axi-cel e tisa-cel.[13,14] Para a MAIC, o ajuste da população foi realizado utilizando-se apenas os dados individuais dos pacientes tratados com axi-cel. Dada indisponibilidade dos dados individuais dos pacientes para tisa-cel, a MAIC pode conter vieses caso os estudos apresentem diferenças que não podem ser observadas nos parâmetros convencionais como gravidade da doença, número de linhas de tratamento prévia, entre outros. Além disso, diferenças metodológicas entre os estudos incluídos na MAIC, incluindo a possibilidade de utilização de *bridging therapy* no estudo JULIET, podem introduzir heterogeneidade residual não completamente capturada pelo ajuste indireto.

Em relação à extrapolação dos dados de SG e SLP, uma limitação importante refere-se ao fato de as curvas terem sido extrapoladas de forma independente, o que pode limitar a capacidade do modelo em capturar adequadamente a relação entre esses desfechos. A extrapolação independente pode gerar implausibilidades clínicas, como a estimativa de proporção de pacientes em SLP superior à SG. Embora regras condicionais tenham sido aplicadas para garantir coerência interna entre SG e SLP, limitações inerentes à extrapolação independente desses desfechos permanecem.

Conclusão

O tratamento do LGCB recidivado/refratário após falha a duas ou mais linhas terapêuticas com axi-cel foi associado a ganhos incrementais de 2,55 anos de vida e 2,30 AVAQ em comparação ao tisa-cel. Apesar do aumento nos custos, os resultados das análises de sensibilidade sugerem que axi-cel pode representar alternativa potencialmente custo-efetiva para o manejo da doença, sob a perspectiva da SS brasileira.

Agradecimentos

Agradecemos à ORIGIN Health pelo apoio com a análise dos dados e com a redação científica durante o desenvolvimento do esboço deste manuscrito. Este apoio foi financiado pela Gilead.

Referências

[1] Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. J Family Med Prim Care 2020;9:1834.

[2] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997;89:3909–18.

[3] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today 2024. https://gco.iarc.who.int/today.

[4] Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2022:156.

[5] Melo N. Panorama do diagnóstico de linfomas nos pacientes do sus e mortalidade: análise de dados abertos 2021. https://observatoriodeoncologia.com.br/panorama-do-diagnostico-de-linfomas-nos-pacientes-do-sus-analise-de-dados-abertos-para-o-planejamento-estrategico-da-saude/.

[6] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007;109:1857–61.

[7] Pavlovsky M, Cubero D, Agreda-Vásquez GP, Enrico A, Mela-Osorio MJ, San Sebastián JA, et al. Clinical Outcomes of Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. JCO Glob Oncol 2022.

[8] Bellesso M, Pereira J, Bassolli L, Abdo A, Junior W, Velasques R, et al. Outcomes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated in a Brazilian Public Cancer Center – A Real World Experience of 809 Patients in a 11 Year Period. Hematol Transfus Cell Ther 2021;43:S97.

[9] Boardman AP, Salles G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. Hematol Oncol 2023;41:112–8.

[10] Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2022;28:2145–54.

[11] Bastos-Oreiro M, de las Heras A, Presa M, Casado MA, Pardo C, Martín-Escudero V, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel vs. Tisagenlecleucel for the Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Spain. Cancers (Basel) 2022;14:538.

[12] Ball G, Kuruvilla J, Boodoo C, Jain MD. PCN108 Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel (AXI-CEL) and Tisagenlecleucel (TISA-CEL) in Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) in Canada. Value in Health 2021;24:S39.

[13] Liu R, Oluwole OO, Diakite I, Botteman MF, Snider JT, Locke FL. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. J Med Econ 2021;24:458–68.

[14] Oluwole OO, Ray MD, Davies N, Bradford R, Jones C, Patel AR, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for the treatment of 3L + relapsed/refractory large B-cell lymphoma in the United States: incorporating longer survival results. J Med Econ 2024;27:230–9.

[15] Melo VC de A, Rodovalho JMT, Pinto SAV, Rodrigues JX, Soares PH da C, Silva GVM da, et al. Perfil epidemiológico dos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. Research, Society and Development 2024;13:e4013445502.

[16] Bastos-Oreiro M, de las Heras A, Presa M, Casado MA, Pardo C, Martín-Escudero V, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel vs. Tisagenlecleucel for the Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Spain. Cancers (Basel) 2022;14:538.

[17] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2019;380:45–56.

[18] Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. Blood Adv 2020;4:2011–7.

[19] Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). Blood 2023.

[20] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.

[21] Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L, et al. Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2020;26:1581–8.

[22] Lin VW, Jiang Y, Chuang LH, Navale L, Cheng P, Purdum A. Health utilities for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (R/R-LBCL): ad hoc analysis from an axicabtagene ciloleucel (axi-cel) safety management study. 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Lisbon: 2018.

[23] Chen Q, Staton AD, Ayer T, Goldstein DA, Koff JL, Flowers CR. Exploring the potential cost-effectiveness of precision medicine treatment strategies for diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2018;59:1700–9.

[24] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS 2022:108.

[25] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2017;377:2531–44.

[26] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol 2019;20:31–42.

[27] Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). Blood 2023;141:2307–2315.