



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

AURÉLIO MATOS ANDRADE

**ANÁLISE TEMPORAL DA MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA NO DISTRITO FEDERAL- BRASIL E AVALIAÇÃO GLOBAL DE
CUSTO-EFETIVIDADE DO TISAGENLECLEUCEL**

**Brasília
2024**

AURÉLIO MATOS ANDRADE

**ANÁLISE TEMPORAL DA MORTALIDADE POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA NO DISTRITO FEDERAL- BRASIL E AVALIAÇÃO GLOBAL DE
CUSTO-EFETIVIDADE DO TISAGENLECLEUCEL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Lott de Carvalho
Coorientadora: Prof. Dra. Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo

Brasília
2024

AURÉLIO MATOS ANDRADE

**ANÁLISE TEMPORAL DA MORTALIDADE POR LEUCEMIA
LINFoblástica AGUDA NO DISTRITO FEDERAL- BRASIL E
AVALIAÇÃO GLOBAL DE CUSTO-EFETIVIDADE DO
TISAGENLECLEUCEL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Data da defesa da tese: 26 de março de 2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Flávia Tavares Silva Elias
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Brasília

Prof. Dr. Jorge Vaz Pinto Neto
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH - TC)

Profa. Dra. Maria Sueli Soares Felipe
Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dr. João Batista de Sousa (Suplente)
Universidade de Brasília (UnB)

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as pessoas que tenham Leuceemia Linfoblástica Aguda, em especial crianças e jovens adultos em casos refratários ou recidivantes que lutam diariamente pela vida e não tem condições financeiras de custear medicamentos para o tratamento. Almejo sinceramente que essas crianças e jovens adultos que estão iniciando a vida tenham a oportunidade de acesso com equidade a terapia avançada do Tisagenlecleucel.

AGRADECIMENTOS

É com muita satisfação e alegria que chego neste momento de conclusão do doutorado. Um sonho concretizado!

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento dos artigos e para que esta tese fosse elaborada, em especial:

A Deus, por ter me proporcionado momentos incríveis com pessoas que sem dúvidas foram essenciais para a conquista desta vitória.

Aos meus pais, Maria dos Reis e Alcione Andrade, pelo dom da vida e pela dedicação. Principalmente, a minha mãe, bibliotecária, que me incentivou a alcançar esta conquista e por ter me proporcionado o gosto pela leitura e aprendizado acerca das referências bibliográficas.

Ao meu marido, Pedro Lopes, por acreditar em mim, pela parceria, companheirismo e por ter ofertado cuidado, compreensão e amor nos momentos em que mais precisei ter resiliência.

A minha tia, Profa. Francisca Barros, que me motivou a crescer academicamente desde criança.

A minha orientadora, Profa Dra. Juliana Lott Carvalho, pela paciência e motivação, por me apresentar novos caminhos de pesquisa e ampliar o meu conhecimento na área das terapias avançadas. Além disso, me apoiou no período da pandemia por Covid-19 e me incentivou quando ocorreu a minha mudança para New York.

A minha co-orientadora, Profa Dra. Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo, pelo apoio, motivação e pelos ensinamentos epidemiológicos e estatísticos na elaboração e desenvolvimento dos estudos realizados.

A coordenadora programa de pós-graduação em ciências médicas, Profa Dra. Laila Salmen Espindola, que escolheu me presentear a minha orientadora Profa Dra. Juliana Lott de Carvalho. É importante mencionar que entrei no programa sem orientador (a) e agradeço imensamente a coordenadora por ter colocado a Profa Dra. Juliana Lott de Carvalho na minha vida.

A professora, Dra Flávia Tavares Silva Elias da Fundação Oswaldo Cruz Brasília por me ensinar sobre Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), assim como por me auxiliar e incentivar durante a jornada do meu doutorado.

Ao professor, Dr. Nicholas Illenberger da New York University, pelas orientações e conversas sobre estatística e por me proporcionar maior profundidade no campo da economia em saúde com os estudos de custo-efetividade.

Aos professores, Dr. João Batista De Sousa e Dr. Jorge Vaz Pinto Neto pelas considerações, sugestões e orientações na etapa de qualificação do doutorado em ciências médicas.

Aos pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz Brasília, que me motivaram e incentivaram a fazer o doutorado para aumentar meu conhecimento. Em especial, Dra. Érica Tatiane, Dra Erika Camargo, Dra Margarete Martins, Dra Jakeline Ribeiro, Dr. André Fenner, Dra. Missifany Silveira, Dra. Luciana Sepulvedá, Dra. Bianca Coelho, Me. Mariana Pastorello e Me. Daniella Pereira que valorizaram meu esforço e torceram por meu sucesso.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pelos ensinamentos, diálogos, apoio e incentivo durante as aulas ministradas e em todas as fases de elaboração desta tese. Em especial, o Dr. Rivadavio Amorim e o Dr. Ciro Martins que me fizeram crescer academicamente nos aspectos metodológicos da pesquisa.

Aos coautores dos artigos desenvolvidos nesta tese que auxiliaram na lapidação da pesquisa e no aprimoramento do meu conhecimento científico.

Aos meus colegas e amigos da turma de doutorado em ciências médicas que desde o início nos unimos para tomar decisões indispensáveis para o decurso do doutorado e prosseguimos com coragem e determinação no período da pandemia de Covid-19.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Biociências da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília pela troca de conhecimentos e pela parceria. Em especial: a mestranda Maria Victória e a doutoranda Emanuella Garcez.

Ao grupo de pesquisa PubNY que tive a oportunidade de participar e ampliar meu conhecimento por meio dos debates e discussões acerca dos diferentes tipos de

temáticas aplicada a pesquisa. Em especial as biomédicas coordenadoras do PubNY que são pós-doutorandas em New York: Bruna Bortoleti e Talita Aguiar.

As minhas tias Ana Roza Correia e Lucineide Correia pelas orações e suporte emocional durante o percurso do doutorado.

As minhas amigas, amigos e demais familiares que me escutaram e orientaram nos momentos em que precisei. Especialmente, Márcia Gabriela, Ana Paula Gomes, Ione Barros, Juliana Girardi, Barbara Lopes e a Priscila Sanson que me deram força e coragem para ultrapassar os percalços dessa caminhada.

RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica agressiva caracterizada pela proliferação descontrolada de células precursoras dos linfócitos. A desordem promove acúmulo de células imaturas no sangue, comprometendo substancialmente a hematopoese na medula ossea e podendo levar a morte. Embora esta patologia seja mais preponderante em crianças, sua incidência também se estende ao grupo populacional adulto. Atualmente, existem opções terapêuticas eficientes para parte dos pacientes. Porém, casos refratários e recidivantes dessa neoplasia impõem um dilema clínico econômico social, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras e onerosas. Tendo isso em vista, esta tese foi estruturada com o objetivo de analisar a mortalidade por leucemia linfoblástica aguda no Distrito Federal - Brasil e a relação de custo-efetividade global da terapia avançada Tisagenlecleucel versus as terapias convencionais de Leucemia Linfoblástica Aguda em células B Refratária e Recidivantes LLA-B R/R. O percurso metodológico foi delineado em dois métodos: o primeiro foi um estudo ecológico de série temporal utilizando dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade classificados pelo código C91.0 da Classificação Internacional de Doenças. Os resultados evidenciaram um perfil predominantemente do sexo masculino (51,70%), solteiro (60,41%), de raça/cor branca (52,16%), de escolaridade entre quatro a sete anos (27,37%). A tendência de mortalidade por LLA foi crescente para as faixas etárias de 0-4 anos e 50-59 anos, com taxas de incremento de 9,0% e de 8,7%. Conclui-se que foi possível determinar o perfil de pessoas que mais morrem por LLA no Distrito Federal (DF), além de compreender as mudanças temporais no decorrer de 20 anos nas diferentes faixas etárias, alertando que discussões científicas e realocação de recursos devem ser priorizadas no direcionamento e aplicabilidade de políticas públicas, evidenciando as lacunas de diagnóstico e tratamento para as crianças de até 4 anos e para os adultos que estão envelhecendo. No segundo artigo o método consistiu em uma revisão sistemática que seguiu os parâmetros do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A revisão sistemática destacou a Relação Custo-Efetividade Incremental com desconto por Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (QALY) ganhos após o uso de Tisagenlecleucel em comparação a análise das médias da Clofarabina Combinada (Clo-C) ficou em US\$38.837,00 e da Blinatumomabe (Blina) US\$25.569,00. Quanto ao custo do medicamento, a média do

Tisagenlecleucel ficou em torno de 4,3 vezes; 10,8 vezes; 4,7 vezes respectivamente maiores do que as médias Clofarabina Monoterápica (Clo-M); Clo-C; e Blina. Já a avaliação global de custo-efetividade desempenhou um papel crucial nesta tese para crianças e jovens adultos com LLA-B R/R, tendo em vista Tisagenlecleucel é uma opção custo-efetiva. Portanto, deve ser considerada e financiada por formuladores de políticas pública e pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como alternativa para o tratamento de pacientes no DF, Brasil e no mundo.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Aguda; Registros de Mortalidade; Tisagenlecleucel; Terapia Avançada; Avaliação de Custo-Efetividade

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is an aggressive hematological neoplasm characterized by the uncontrolled proliferation of lymphocyte precursor cells. The disorder promotes the accumulation of immature cells in the blood, substantially compromising hematopoiesis in the bone marrow and potentially leading to death. Although this pathology is more prevalent in children, its incidence also extends to the adult population group. Currently, there are efficient therapeutic options for some patients. However, refractory and recurrent cases of this neoplasm impose a clinical, economic and social dilemma, requiring innovative and costly therapeutic approaches. With this in mind, this thesis was structured with the objective of analyzing mortality from acute lymphoblastic leukemia in the Federal District - Brazil and the overall cost-effectiveness ratio of advanced therapy Tisagenlecleucel versus conventional therapies for Refractory and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Relapsed R/R-B ALL. The methodological path was outlined in two methods: the first was an ecological time series study using data from the Mortality Information System classified by code C91.0 of the International Classification of Diseases. The results showed a predominantly male profile (51.70%), single (60.41%), white race/color (52.16%), with four to seven years of education (27.37%). The mortality trend due to ALL was increasing for the age groups of 0-4 years and 50-59 years, with increasing rates of 9.0% and 8.7%. It is concluded that it was possible to determine the profile of people who die most from ALL in the Federal District (DF), in addition to understanding temporal changes over 20 years in different age groups, warning that scientific

discussions and reallocation of resources must be prioritized in the direction and applicability of public policies, highlighting the gaps in diagnosis and treatment for children up to 4 years old and for adults who are aging. In the second article, the method consisted of a systematic review that followed the parameters of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The systematic review highlighted the Incremental Cost-Effectiveness Ratio with discount per Quality-Adjusted Life Year (QALY) gained after the use of Tisagenlecleucel compared to the analysis of the averages for Combined Clofarabine (Clo-C) was US\$38,837.00 and the Blinatumomab (Blina) US\$25,569.00. Regarding the cost of the medicine, the average for Tisagenlecleucel was around 4.3 times; 10.8 times; 4.7 times respectively higher than the average Monotherapeutic Clofarabine (Clo-M); Clo-C; and Blina. The global cost-effectiveness assessment played a crucial role in this thesis for children and young adults with R/R-B ALL, considering Tisagenlecleucel is a cost-effective option. Therefore, it should be considered and financed by public policy makers and by the Unified Health System (SUS) as an alternative for treating patients in the Federal District, Brazil and around the world.

Keywords: Acute Lymphocytic Leukemia; Mortality Records; Tisagenlecleucel; Advanced Therapy; Cost-Effectiveness Assessment

“Devemos tratar igualmente os iguais e desigualmente os
desiguais, na medida de sua desigualdade. ”

(Aristóteles, filósofo da Grécia Antiga)

Lista de Tabelas

Tabela 1- Lista de medicamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de LLA.....37

Artigo 1- Table 1. Characterization of the population that died from ALL in the Federal District, Brazil, between 2000 and 2020 (n=327).....

Artigo 1- Table 2. Annual rate of increase in ALL mortality in the Federal District, Brazil, 2000 to 2020.

Artigo 1- Table 3. Average mortality coefficient (per 100 thousand inhabitants) according to sex and age group recorded in the Federal District, Brazil, between 2000 and 2020.

Artigo 2- Table 1. Characterization of studies included in the systematic review (n=6).....

Artigo 2- Table 2. Type of economic model, time horizon and discount rate of studies included in the systematic review (n=6).....

Lista de Figuras

Artigo 1- Figure 1. Annual mortality coefficient of people who died from ALL in the Federal District between 2000 and 2020. (A) Distribution of ALL general mortality coefficients per 100,000 inhabitants in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020. (B) Distribution of ALL mortality coefficients stratified by gender per 100,000 inhabitants in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020. (C) Distribution of ALL mortality coefficients stratified by age group per 100,000 inhabitants, in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020.

Artigo 2- Figure 1. Article selection flowchart adapted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement 2020.

Artigo 2- Figure 2. Infographic with the definition, type of drug, production stage and production scale of Tisagenlecleucel and the conventional therapy alternatives for R/R B-ALL: biological drug (Blina) and small molecules (Clo-M, Clo-C, FLA-IDA).

Artigo 2- Figure 3. Life years and quality-adjusted life years gained by patients with R/R B-ALL treated with each drug regimen. (A) Distribution of life years gained comparing tisagenlecleucel with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL in cost effectiveness studies, 2022. Data were normalized to the life years gained by patients with R/R B-ALL treated with tisagenlecleucel (white, 100%). (B) Distribution of quality-adjusted life years gained comparing tisagenlecleucel (white, normalized to 100%) with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL leukemia in cost-effectiveness studies, 2022.

Artigo 2- Figure 4. Distribution of minimum and maximum costs for adverse events that may be caused by Tisagenlecleucel and/or conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA), as reported in cost-effectiveness studies for the treatment of R/R B-ALL, 2022.

Artigo 2- Figure 5. (A) Percentage distribution of drug costs comparing Tisagenlecleucel with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL in cost-effectiveness studies, 2022. (B) Percentage distribution of total costs comparing Tisagenlecleucel with conventional drug therapies

(Blin, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL in cost-effectiveness studies, 2022.

Lista de Abreviaturas e Siglas

6-MP- 6 - mercaptopurina

ACB - Análise de Custo-Benefício

ACE - Análise de Custo-Efetividade

ACU - Análise de Custo-Utilidade

AEE - Análise de Eficiência Econômica

AIO - Análise de Impacto Orçamentário

alo-TCTH - transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

AMC - Análise de Minimização de Custos

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APC - *Annual Percentage Change*

AS - Análise de Sensibilidade

ATMPs - *Advanced therapy medicinal products*

BFM- Berlim -Frankfurt-Münster

Blina - Blinatumomab

CACON - Centros de Alta Complexidade em Oncologia

CAPES - Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAR-T - *Chimeric Antigen Receptor T cell*

CEM - Código de Ética Médica

CENTRAL - *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CFM - Conselho Federal de Medicina

CHEERS - *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*

CLO-C - *combined Clofarabine with cyclophosphamide and etoposide*

CLO-M - *Clofarabine Monotherapy*

CNVs - *Copy Number Variation*

COG - *Children's Oncology Group*

CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CT - Células-Tronco

DATASUS - departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DF- Distrito Federal

DNA - *Deoxyribonucleic Acid*

DRM - Doença Residual Mínima

DO - Declaração de Óbito

EAs - Eventos Adversos

EMA - European Medicines Agency

FDA - *Food and Drug Administration*

FLA-IDA - *Fludarabine combined with cytarabine and idarubicin*

GIASS - Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HBDF - Hospital de Base do Distrito Federal

HCB - Hospital da Criança de Brasília José Alencar

HRAN - Hospital Regional da Asa Norte

HRC - Hospital Regional de Ceilândia

HRG - Hospital Regional do Gama

HRS - Hospital Regional de Sobradinho

HRT - Hospital Regional de Taguatinga

HTS - *High-Throughput Sequencing*

HUB - Hospital Universitário de Brasília

ICD - *International Classification of Diseases*

ICER - *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LLA- R/R - Leucemia Linfoblástica Aguda Refratária ou Recidivante

LLA-B - Leucemia Linfoblástica Aguda de células B

LLA-B R/R - Leucemia Linfoblástica Aguda de células B Refratária ou Recidivante

LLA-R - Leucemia Linfoblástica Aguda Refratária/ Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivante

LY - *Life Year*

MESH - *Medical Subject Headings*

NK - *Natural Killer*

Ph+ - Filadélfia positivo

PPGCM - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

PRESS - *Checklist Peer Review of Electronic Search Strategy*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROADI SUS- Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*

QALY - *Quality-Adjusted Life Year*

RC - Remissão Completa

RIDE - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno

RP - Remissão Parcial

SD - Síndrome de Down

SES-DF - Secretaria de Saúde do Estado do Distrito Federal

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

SLC - Síndrome de Liberação de Citocinas

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância à Saúde

TdT - *Terminal deoxynucleotidyl transferase*, em português, DNA desoxinucleotidiltransferase terminal

TRM - Mortalidade Relacionada ao Tratamento

UNACON - Unidades de Alta Complexidade em Oncologia

UnB - Universidade de Brasília

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| APRESENTAÇÃO | 21 |
| 1. INTRODUÇÃO | 22 |
| 1.1 Leucemia Linfoblástica Aguda..... | 22 |
| 1.2 Modalidades de LLA resistente..... | 23 |
| 1.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda Refratária..... | 24 |
| 1.2.2 Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivante..... | 25 |
| 1.3 Mortalidade associada a LLA/Tratamento..... | 26 |
| 1.3.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) | 27 |
| 1.4 Etapas do Manejo Terapêutico..... | 29 |
| 1.5 Opções terapêuticas para a LLA..... | 30 |
| 1.5.1 Quimioterapia..... | 30 |
| 1.5.2 Radioterapia. | 31 |
| 1.5.3 Transplante de células-tronco..... | 32 |
| 1.5.4 Terapia Alvo..... | 34 |
| 1.5.4.1 Inibidores de tirosina quinase..... | 35 |
| 1.5.4.2 Inibidor de Janus quinase (JAK) | 36 |
| 1.5.5 Imunoterapia..... | 37 |
| 1.5.5.1 Anticorpos monoclonais..... | 38 |
| 1.6 Terapia Avançada..... | 39 |
| 1.6.1 Terapia CAR-T: Tisagenlecleucel/ Brexucabtagene autoleucel..... | 40 |
| 1.7 Histórico de terapias e evolução do tratamento..... | 41 |
| 1.8 Desafios para a disponibilização de terapias avançadas para LLA-B R/R..... | 53 |
| 1.9 Métodos de avaliação econômica em saúde..... | 54 |
| 1.9.1 Análise de Custo-Efetividade (ACE) | 55 |
| 1.9.2 Análise de Custo-Utilidade (ACU) | 56 |
| 1.9.3 Análise de Custo-Benefício (ACB) | 56 |
| 1.9.4 Análise de Impacto Orçamentário (AIO) | 57 |
| 1.9.5 Análise de Minimização de Custos (AMC) | 58 |
| 1.9.6 Análise de Eficiência Econômica (AEE) | 59 |
| 1.9.7 Análise de Sensibilidade (AS) | 59 |
| 1.10 Avaliação Econômica do Tisagenlecleucel e o método escolhido: Análise de Custo-Efetividade..... | 60 |
| 1.11 Recomendações sobre ICER nas terapias avançadas no Brasil..... | 61 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 62 |
| 3. OBJETIVOS | 64 |
| 3.1 Objetivo geral | 64 |
| 3.2 Objetivos específicos | 64 |
| 4. PERCURSO METODOLÓGICO | 64 |
| 4.1 Método (Artigo 1) | 64 |

| | |
|------------------------------------------------------|------------|
| 4.1.1 Cenário do Estudo..... | 64 |
| 4.1.2 Elaboração do Estudo..... | 65 |
| 4.1.3 Critérios de elegibilidade..... | 65 |
| 4.1.4 Tamanho da Amostra..... | 65 |
| 4.1.5 Coleta de dados..... | 65 |
| 4.1.6 Análise de dados..... | 66 |
| 4.1.7 Questões Éticas..... | 66 |
| 4.2 Método (Artigo 2) | 67 |
| 4.2.1 Cenário do Estudo..... | 67 |
| 4.2.2 Elaboração do Estudo..... | 67 |
| 4.2.3 Critérios de elegibilidade..... | 68 |
| 4.2.4 Tamanho da Amostra..... | 68 |
| 4.2.5 Coleta de dados..... | 68 |
| 4.2.6 Viés de relato e qualidade das evidências..... | 69 |
| 4.2.7 Questões Éticas..... | 70 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 70 |
| 5.1 Artigo 1..... | 71 |
| 5.2 Artigo 2..... | 86 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 95 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 97 |
| APÊNDICES | 113 |
| Apêndice- A..... | 113 |
| Apêndice- B..... | 153 |
| Apêndice- C..... | 153 |
| ANEXOS | 154 |
| Anexo- 1..... | 154 |
| Anexo- 2..... | 159 |

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado foi pensada e realizada a partir do grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Biociências, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) em colaboração com a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Estado do Distrito Federal - Brasil. Este manuscrito foi estruturado em (1) Introdução, (2) Objetivos, (3) Percurso Metodológico, (4) Resultados e Discussão e (5) Considerações Finais. A primeira seção refere-se à introdução que apresenta aspectos gerais do referencial teórico. Na segunda seção foram elencados o objetivo geral e os objetivos específicos propostos nesta tese de doutorado. Na terceira seção, o percurso metodológico contém a descrição minuciosa dos tópicos que constroem o rigor metodológico e foi dividido em dois métodos referentes aos artigos devolvidos: Artigo 1, Tendência de mortalidade por Leucemia Linfoblástica Aguda no Distrito Federal, Brasil, de 2000 a 2020; Artigo 2, Uma revisão sistemática sobre a avaliação de custo-efetividade do Tisagenlecleucel para tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B Refratária ou Recidivante (R/R B-ALL) em crianças e adultos jovens. Na quarta seção, os resultados e discussão foram elaborados em formato de artigo para responder ao objetivo geral e aos objetivos específicos. Nota-se que o artigo 1 foi aceito para publicação e o artigo 2 foi publicado. Por fim, na quinta seção, as considerações finais apontam os principais resultados em relação aos objetivos alcançados, assim como os desafios que perpassam pelas implicações práticas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é um tipo de câncer que atua de forma altamente agressiva dentre as leucemias. É caracterizada pela proliferação excessiva de linfoblastos, que sofrem mutação na medula óssea e se espalham na corrente sanguínea. Os linfoblastos afetados tornam-se incapazes de amadurecer e, conseqüentemente, de se converter em células sanguíneas funcionais. A presença de linfócitos imaturos e mutantes impede a produção das células saudáveis na medula óssea. Essa doença tem a capacidade de disseminar-se para regiões extramedulares como os gânglios linfáticos, baço, fígado, sistema nervoso central (SNC), testículos entre outros órgãos (PDQ, 2023).

A fisiopatologia da LLA é originada da transformação maligna de células progenitoras das linhagens B (85%) ou T (15%) (PUI, 2007) (AURELI, 2023). As células leucêmicas das linhagens B e T expressam marcadores de superfície que refletem a fase de desenvolvimento dessas linhagens específicas. As células precursoras da LLA de células B geralmente apresentam CD10, CD19 e CD34 na superfície, juntamente com a enzima desoxinucleotídeo transferase terminal nuclear (TdT). Já as células precursoras da LLA de células T comumente expressam CD2, CD3, CD7, CD34 e TdT (PDQ, 2023). Há também ocorrências raras ligadas à linhagem de células natural killer (NK), representando menos de 1% dos casos (AURELI, 2023).

Em nível global, a incidência anual estimada da LLA varia entre 1 e 5 casos a cada 100.000 habitantes (DONG, 2020). A incidência da LLA demonstra variações entre diferentes faixas etárias, gêneros e grupos étnicos. A distribuição por idade revela um padrão bimodal, com picos de incidência observados em crianças entre 1

e 4 anos, além de adultos com 55 anos ou mais (HALLBÖÖK, 2006). Há uma tendência maior de desenvolvimento da LLA em homens, com uma proporção de 1,2 casos para cada caso diagnosticado em mulheres (SIEGEL, 2022).

Alguns fatores ambientais e/ou genéticos também estão associados a um maior risco de LLA. Essas associações incluem exposição à radiação ionizante, contato com pesticidas, histórico de infecções na infância e condições genéticas específicas, como a síndrome de Down ou a ataxia telangiectasia (BIELORAI, 2013). A LLA pode se manifestar tanto em crianças quanto em adultos, sendo a forma mais prevalente em crianças e adolescentes, contudo o tratamento precoce oferece boas perspectivas de cura neste grupo (NEAGA, 2023).

Os desfechos são menos promissores em adultos (taxa de sobrevida global em 5 anos <45%) do que em crianças (taxa de sobrevida em 5 anos superior a 90%), e isso está associado a diversos fatores, como uma maior ocorrência de marcadores indicativos de prognóstico desfavorável. Apesar das notáveis melhorias na sobrevida global ao longo do tempo, persiste uma disparidade significativa na acessibilidade aos tratamentos para a leucemia entre diferentes países. Essa discrepância está relacionada, em parte, aos variados níveis socioeconômicos; países com recursos mais limitados tendem a ter menor acesso aos tratamentos disponíveis, o que pode impactar negativamente os índices de sobrevivência (JABBOUR, 2015).

Crianças e adultos possuem diferenças biológicas significativas, não apenas em seu perfil molecular, mas também em sua origem celular. Embora as causas precisas da LLA ainda não sejam totalmente compreendidas, evidências apontam que, nas crianças, esse quadro resulta de um processo multifásico associado a mudanças genéticas adquiridas nos progenitores linfoides durante o desenvolvimento pré-natal. Outras causas contribuem para a ocorrência da LLA como: anormalidades cromossômicas, alterações estruturais, rearranjos genéticos, variações no número de cópias, do inglês, *Copy Number Variation* (CNVs) e mutações na sequência do Ácido desoxirribonucleico, do inglês, *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) (SHIN, 2021).

As anormalidades cromossômicas presentes na LLA têm diferentes implicações prognósticas conforme as faixas etárias. Geralmente, pacientes adultos tendem a apresentar contagens mais elevadas de glóbulos brancos, uma prevalência maior de LLA da linhagem T e uma menor incidência de hiperdiploidia em comparação

com pacientes pediátricos. Além disso, observa-se um aumento na presença de anormalidades genéticas desfavoráveis à medida que a idade avança (com uma incidência de até 53% em pacientes acima de 55 anos), como é o caso do cromossomo Filadélfia positivo (Ph+). Por outro lado, mudanças genéticas como o cariótipo hiperdiplóide, frequentemente identificadas em pacientes pediátricos com LLA, estão associadas a desfechos clínicos favoráveis (LITZOW,2014).

1.2 Modalidades de LLA resistente

1.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda Refratária

A Leucemia Linfoblástica Aguda refratária é uma condição hematológica desafiadora que representa uma variante da LLA caracterizada pela resistência ao tratamento de primeira escolha (convencional) ou por recidivas persistentes após intervenções terapêuticas iniciais. Essa resistência é evidenciada pela não modificação/ ou até mesmo a piora do quadro clínico do paciente, sendo constatada pela persistência de células blásticas identificáveis (por citologia, imunofenotipagem ou marcadores moleculares) após determinada etapa do tratamento. Esse estado pode ser decorrente de múltiplos fatores, incluindo alterações genéticas específicas, desregulação de vias de sinalização celular e a presença de subpopulações leucêmicas resistentes (NCCN, 2023).

Os casos de LLA refratária foram melhor evidenciados nos últimos anos, especialmente com o aprimoramento do diagnóstico com a identificação de marcadores moleculares e citogenéticos associados à resistência terapêutica. Estes marcadores que identificam a presença do cromossomo Ph+ e mutações específicas têm sido cruciais na identificação de subgrupos de pacientes com maior probabilidade de desenvolver resistência a terapias convencionais (HOELZER, 2016).

Os desafios clínicos associados à LLA refratária são múltiplos, ocorrendo desde a dificuldade de alcançar remissão completa (RC) ou parcial (RP) e a necessidade de terapias mais intensivas e direcionadas. Entende-se RC o quadro caracterizado pela presença de blastos na medula óssea em proporção menor do que 5% e sem alterações no hemograma; RP o quadro é caracterizado por um hemograma sem a presença de alterações nos elementos figurados, contudo apresentando > 5% e < 30% de blastos na medula óssea, e sem resposta está

associado à presença de blastos em sangue periférico e > 30% de blastos na medula óssea (HORTON & STEUBER, 2022; INCA, 2002).

Já se sabe que nem todos respondem da mesma maneira aos tratamentos de primeira linha, tendo isso em vista os pacientes que têm LLA refratária podem receber um tipo de tratamento diferente do que foi dado inicialmente. Estratégias terapêuticas inovadoras, incluindo terapias-alvo e anticorpos monoclonais, têm sido exploradas para superar a resistência e melhorar os resultados clínicos (TERWILLIGER, 2017).

Apesar dos avanços, os resultados em pacientes com LLA refratária ainda são variáveis, e a busca por terapias mais eficazes continua sendo um ponto relevante na pesquisa atual. A necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas e direcionadas, considerando a heterogeneidade molecular e a resposta individual à terapia, é evidente para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes (TERWILLIGER,2017).

1.2.2 Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivante

A Leucemia Linfoblástica Aguda recidivante representa uma condição de recaída. Isso significa o retorno da doença após um período de RP ou RC, devido à resistência ao tratamento ou recorrência após intervenções terapêuticas iniciais. Este estado de recidiva pode surgir devido à presença de células leucêmicas residuais, desenvolvimento de novas mutações que conferem resistência a terapias convencionais, e/ou evolução clonal ao longo do tempo (MAFFINI, 2019; HUNGER, 2015).

O paciente é considerado em recidiva quando a doença volta a aparecer nos exames laboratoriais mais anamnese, mesmo depois de uma RP ou RC. A LLA recidivante precoce (menos de 6 meses) tem um prognóstico pior do que a LLA tardia (maior ou igual a 6 meses) após a conclusão da terapia de primeira linha (LOCATELLI, 2012).

No entanto, mesmo quando a remissão clínica é alcançada, é possível que uma pequena quantidade de blastos disfuncionais persista na medula óssea. Essa condição, conhecida como Doença Residual Mínima (DRM), torna-se um fator prognóstico importante, sendo detectada por métodos como citometria de fluxo, reação em cadeia da polimerase (do inglês, Polymerase Chain Reaction - PCR) e

sequenciamento de alto rendimento, do inglês, *high-throughput sequencing* (HTS) ao longo do tratamento (HORTON & STEUBER, 2022; WOOD, 2018).

A presença e a quantificação da DRM em diferentes estágios do tratamento têm implicações diretas na sobrevida livre de recidivas em longo prazo. Estudos científicos, liderados por pesquisadores como Horton & Steuber, evidenciaram que a detecção da DRM, mesmo em uma proporção tão baixa quanto 1 em 10.000 células ($\geq 1 \times 10^{-4}$ ou 0,01%) de blastos residuais durante o tratamento, está associada a um maior risco de recidiva precoce e a uma redução na sobrevida livre de doença e sobrevida global (HORTON & STEUBER, 2022).

A implementação de técnicas avançadas, como o HTS, tem permitido uma avaliação mais precisa da DRM, contribuindo para uma estratificação de risco mais refinada e sensível, pois podem aumentar a detecção de DRM de 1 para 1 milhão de células (1×10^{-6} ou 0,0001%). (WOOD, 2018). Nesse sentido, o entendimento detalhado da presença desses blastos residuais não apenas orienta ajustes no tratamento, mas também oferece informações valiosas para a tomada de decisões clínicas, visando otimizar os resultados e prognósticos em pacientes com LLA recidivante (HORTON & STEUBER, 2022).

Sabe-se que 30-50% dos pacientes sobrevivem após sua primeira recidiva. Algumas crianças podem apresentar recidiva mais de uma vez e a cada vez em que há nova recaída, a chance de cura diminui (CROTTA, 2018). Nesse contexto, o prognóstico de recidiva após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (alo-TCTH) e a falha da quimioterapia de resgate de segunda linha são desanimadores, com taxas de sobrevida de 2-3 anos inferiores a 20% (KUHLEN, 2018).

O risco de infecções potencialmente fatais aumenta drasticamente durante as recidivas, por razões relacionadas à quimioterapia intensa que pode esgotar a medula óssea sendo incapaz de produzir glóbulos brancos para combater infecções. A exposição a vários antibióticos no decorrer do tratamento também aumenta a chance de infecções serem causadas por bactérias resistentes, dificultando o controle. Cerca de metade das crianças com LLA recidivante desenvolvem infecções potencialmente fatais (KIEM, 2020).

Diante dos desafios clínicos da LLA recidivante, a perspectiva deve ser pautada na identificação de marcadores preditivos de recidiva, na caracterização das vias de escape terapêutico, na busca por alvos terapêuticos mais específicos e principalmente na manutenção da pesquisa contínua para compreender os mecanismos de recidiva e desenvolver terapias mais direcionadas a fim de melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com a condição recidivante (HUNGER, 2015).

1.3 Mortalidade associada a LLA/Tratamento

A LLA é reconhecida como uma das principais causas de mortalidade associada ao câncer infantil em nível global. Em 2015, constatou-se que aproximadamente 876.000 indivíduos foram afetados pela LLA em todo o mundo, contribuindo para quase 111.000 óbitos (GBD, 2015). Entretanto, a taxa de mortalidade varia consideravelmente entre diferentes grupos etários e áreas geográficas. Por exemplo, a mortalidade por LLA é consideravelmente menor em países de alta renda, como por exemplo a Suécia com uma taxa de sobrevida global >90% em 5 anos, quando comparada a regiões de média e baixa renda como por exemplo o Brasil, com taxa de sobrevida global <70% em 5 anos (MALARD, 2020; ALLEMANI, 2018).

Fatores determinantes da mortalidade por LLA incluem acesso aos cuidados de saúde, disponibilidade de terapias modernas, idade no diagnóstico, subtipo molecular da doença e recursos para tratamento de complicações associadas. A falta de acesso a diagnósticos precoces e tratamentos adequados contribui significativamente para taxas mais altas de mortalidade (JABBOUR, 2023).

A incidência de mortalidade relacionada ao tratamento (do inglês, treatment related mortality, TRM) em estudos recentes envolvendo LLA situa-se entre 2% e 4%. Entre as causas predominantes de TRM, destaca-se a ocorrência de infecções que podem ser até 10 vezes mais elevadas em países em desenvolvimento (CANIZA, 2015). A taxa de sobrevivência livre de eventos em 5 anos para crianças com LLA de baixo risco, caracterizadas por citogenética favorável e boa resposta ao tratamento, supera 93% (O'CONNOR, 2014). Contudo, em El Salvador entre 2008 a 2011, a TRM foi responsável por 13% das mortes de crianças com LLA, com 12,3% desses óbitos atribuídos a episódios de neutropenia febril (GAVIDIA, 2012).

Entende-se que a mortalidade devido a TRM é tão relevante quanto a ocorrência de recidiva. Assim, a mitigação da mortalidade associada a infecções é de extrema importância para aprimorar os desfechos em pacientes com LLA. Os pacientes com maior risco de TRM relacionada à infecção englobam crianças com mais de 10 anos e resposta inicial lenta ao tratamento, além de pessoas com síndrome de Down (SD) (SCHMIEGELOW, 2016).

1.3.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), implantado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 1975, resultou da integração de mais de quarenta modelos de instrumentos previamente utilizados para o registro de dados sobre mortalidade ao longo dos anos no País. Sua estrutura abarca variáveis que, a partir das causas de óbito certificadas por profissionais da saúde, permitem a construção de indicadores e a realização de análises epidemiológicas, contribuindo diretamente para a eficiência na gestão em saúde (BRASIL, 2023).

Em 1979, o SIM foi informatizado, e, posteriormente, com a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) e seu movimento descentralizador, permitiu que a responsabilidade pela coleta de dados fosse atribuída aos Estados e Municípios, por meio de suas respectivas Secretarias de Saúde. Essa descentralização reforçou a relevância do SIM como um repositório abrangente de informações quantitativas e qualitativas sobre óbitos no Brasil, tornando-se uma ferramenta essencial para embasar a tomada de decisões em múltiplos âmbitos da assistência à saúde. Atualmente, a gestão do SIM está sob a alçada da Secretaria de Vigilância à Saúde (SVS) (BRASIL, 2023).

A base primordial para a coleta de dados sobre mortalidade no Brasil é a Declaração de Óbito (DO), sendo essencial para a composição do SIM. A responsabilidade pela emissão da DO recai sobre os médicos, de acordo com o Código de Ética Médica (CEM), Conselho Federal de Medicina (CFM) e SVS (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2005; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2009; BRASIL, 2009; BRASIL, 2023).

Após o preenchimento, a DO é encaminhada aos Cartórios de Registro Civil para a liberação do sepultamento e para assegurar todos os procedimentos legais pertinentes ao falecimento. Compete às Secretarias de Saúde, tanto estaduais quanto

municipais, o recolhimento das primeiras vias da DO, provenientes dos estabelecimentos de saúde e dos cartórios, garantindo o adequado registro e manuseio desse documento fundamental para questões legais e de saúde pública (BRASIL, 2023).

As estratégias fundamentais para aprimorar a qualidade e a abrangência do SIM incluem iniciativas cruciais como: (1) programas voltados para a redução da parcela de óbitos com causas pouco definidas, (2) o desenvolvimento de aplicativos informatizados inovadores, e (3) a implementação de programas de formação e capacitação para os profissionais responsáveis pela codificação das causas básicas de óbito. Os resultados provenientes dessas iniciativas, desenvolvidas pelo Ministério da Saúde do Brasil, evidenciam uma notável melhoria na qualidade das informações sobre mortalidade no Brasil, com significativa diminuição na proporção de óbitos com causas pouco definidas, redução notável de registros incompletos ou em branco em diferentes variáveis, assim como intervalo de tempo de registro no sistema (BRASIL, 2023).

1.4 Etapas do Manejo Terapêutico

A terapia antineoplásica abrange diversas abordagens para o tratamento da LLA que, ao longo das últimas décadas, avançou consideravelmente, proporcionando um aumento significativo nas taxas de sobrevivência. O manejo terapêutico da LLA é estruturado em quatro fases distintas: a indução da remissão, seguida pela consolidação, intensificação e, por fim, a fase de manutenção a longo prazo (AURELI, 2023).

A indução de remissão tem o propósito de alcançar um estado de RC. Essa fase tem, em geral, uma duração de aproximadamente 4 semanas. Na maioria dos casos, mais de 95% dos pacientes pediátricos diagnosticados com Leucemia Linfoblástica de células B (LLA-B) conseguem atingir a RC ao término dessa fase (MÖRICKE, 2010). A terapia de indução convencional geralmente engloba os seguintes medicamentos: vincristina, dexametasona ou prednisona, asparaginase e podendo incluir daunorrubicina ou doxorubicina (PUI, 2010), outros protocolos podem usar citarabina com idarrubicina associando metotrexato intratecal (BRADSTOCK, 2016).

A consolidação/intensificação da quimioterapia pós-indução varia consideravelmente, dependendo da categorização do risco do paciente, mas todos os pacientes recebem alguma forma de tratamento sistêmico intensivo após alcançarem a RC e antes de iniciar a terapia de manutenção. O esquema terapêutico amplamente adotado em grupos de pesquisa no mundo é o protocolo Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) que inclui uma consolidação inicial imediatamente após a fase inicial de indução compreendendo terapia intratecal, ciclofosfamida, doses baixas de citarabina e mercaptopurina (MÖRICKE, 2010; VAN WEELDEREN, 2023), outros protocolos podem usar a citarabina com idarrubicina nesta fase (BRADSTOCK, 2016).

A manutenção na maioria dos protocolos inclui a administração diária oral de mercaptopurina e a administração semanal oral ou parenteral de metotrexato. Em diversos protocolos, a quimioterapia intratecal, destinada à proteção do SNC, continua durante a terapia de manutenção (AURELI, 2023). Adicionalmente, enquanto alguns grupos médicos optam por utilizar de forma intermitente a vincristina e corticosteroides (dexametasona ou prednisona) durante a fase de manutenção, outros não seguem essa prática. É de suma importância realizar um acompanhamento minucioso dos pacientes durante a terapia de manutenção, visando monitorar a toxicidade associada aos fármacos e avaliar a adesão aos agentes quimioterápicos orais empregados durante esse período. Um estudo conduzido pelo *Children's Oncology Group* (COG) sugeriu discrepâncias significativas na adesão aos regimes orais de mercaptopurina entre grupos raciais e socioeconômicos distintos, e evidenciou que esse nível de adesão repercute no risco de recorrência da doença (BHATIA, 2014).

1.5 Opções terapêuticas para a LLA

As opções terapêuticas para a LLA-B variam conforme a idade do paciente, o subtipo da doença e fatores prognósticos. Essas opções terapêuticas são: quimioterapia, radioterapia, quimioterapia com transplante de células-tronco, terapia alvo e imunoterapia (PDQ, 2023).

1.5.1 Quimioterapia

A quimioterapia representa uma estratégia terapêutica contra o câncer que se vale de medicamentos químicos para interromper a progressão das células cancerígenas, seja por meio da eliminação dessas células ou pela interrupção de seu processo de divisão (JABBOUR, 2023). Quando administrada por via oral ou injetada na corrente sanguínea, os medicamentos circulam pelo organismo, alcançando as células cancerosas em diferentes áreas do corpo, caracterizando a quimioterapia sistêmica. Por outro lado, quando aplicada diretamente em locais específicos, como o líquido cefalorraquidiano (LCR), órgãos ou cavidades corporais como o abdômen, os medicamentos exercem sua ação prioritariamente nessas áreas, configurando a quimioterapia regional. A quimioterapia pode ser monoquimioterapia quando consiste no uso de mais de um medicamento anticâncer durante o tratamento; ou poliquimioterapia, quando consiste em mais de um medicamento anticâncer durante o tratamento (PDQ, 2023).

A quimioterapia intratecal deve ser empregada de forma profilática para impedir a disseminação ou potencial disseminação para o cérebro e medula espinhal. No momento do diagnóstico, cerca de 3% dos pacientes evidenciam a manifestação da doença no SNC, diagnosticada por meio da amostragem do LCR. Entretanto, todos os pacientes com LLA estão suscetíveis à disseminação das células cancerígenas para o SNC durante a progressão da doença. Esse tipo de tratamento, utilizado para reduzir a probabilidade de propagação das células leucêmicas para o cérebro e a medula espinhal, é denominado de profilaxia do SNC (RICHARDS, 2013).

Sem a profilaxia dirigida ao SNC, as taxas de recidiva ao SNC variam de 30% a 40%, com técnicas aplicadas de profilaxia ao SNC, as taxas de recidivas ao SNC variam de 4% a 15% (KOPMAR, 2023).

Os medicamentos utilizados na quimioterapia intratecal são metotrexato de forma individual ou combinado citarabina e dexametasona (PULLEN, 1993) (MASUREKAR, 2014) (PDQ, 2023).

1.5.2 Radioterapia

A radioterapia (RT) consiste em um tratamento oncológico que se utiliza de raios-X de alta energia ou outras formas de radiação para promover lesões celulares e ao DNA, com o intuito de levar as células cancerígenas à morte ou impedir sua proliferação. Na modalidade de radioterapia externa, uma máquina localizada fora do

corpo emite radiação direcionada para a região do corpo afetada pelo câncer que pode ser empregada como uma forma de terapia paliativa, visando aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (PUI, 2008; PDQ, 2023).

Esse método pode ser empregado no tratamento da LLA em adultos, especialmente quando há disseminação ou potencial disseminação para o cérebro e medula espinhal. A profilaxia do SNC usando RT (comumente administrada em doses entre 18 e 24 Gy) está em declínio, devido a toxicidade tardia da RT craniana, como defeitos neurocognitivos, endocrinopatia e o desenvolvimento de cânceres secundários, essas evidências associadas com a eficácia da quimioterapia intratecal sugeriram que a inclusão da RT na rotina de tratamento para profilaxia do SNC pode ser dispensada sem comprometer as taxas de recidiva do SNC (BASSAN, 2015).

Além disso a RT pode ser aplicada por meio da irradiação corporal total que consiste em uma técnica utilizada para irradiar todo o corpo com o objetivo de erradicar a doença residual, suprimir a resposta imunológica do hospedeiro empregada na preparação para transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (VORA, 2016; PDQ, 2023). Além disso, a radioterapia pode modular a resposta imunológica do hospedeiro, reduzindo o risco de rejeição do enxerto e prevenindo a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (GIEBEL, 2017). No entanto, a radioterapia também está associada a efeitos colaterais agudos e tardios, como fadiga, mucosite, toxicidade pulmonar e risco aumentado de neoplasias secundárias, necessitando de monitoramento em longo prazo. (RUHL, 2017).

1.5.3 Transplante de células-tronco

O processo de transplante de CT se desdobra em diferentes etapas que são fundamentais: inicialmente, o sangue é coletado de uma veia no braço do doador, podendo ser o próprio paciente ou outra pessoa designada. Esse sangue é então direcionado a uma máquina especializada que separa as células-tronco hematopoiéticas, sendo o restante do sangue devolvido ao doador por meio de uma veia no outro braço. As células imaturas do sangue (células-tronco), que foram retiradas do paciente ou de um doador, do sangue ou da medula óssea, são congeladas e armazenadas. Posteriormente, o paciente é submetido a um regime de quimioterapia, visando a eliminação das células formadoras de sangue afetadas pela LLA. Em alguns casos, o paciente pode também receber radioterapia como parte

deste processo, que é denominado "condicionamento". Após a conclusão do ciclo de quimioterapia ou radioterapia, as CT armazenadas são descongeladas e reintroduzidas ao paciente por meio de uma infusão através de um cateter inserido em um vaso sanguíneo localizado no tórax. Essas células-tronco readministradas têm a capacidade de migrar para a medula óssea, regenerar o nicho previamente depletado e restabelecer a produção de células sanguíneas no organismo (GASSES, 2006; PDQ, 2023).

O procedimento de TCTH pode assumir diferentes modalidades, compreendendo o autólogo, que se vale das células-tronco do próprio paciente, previamente coletadas e armazenadas antes do início do tratamento; o alogênico, que recorre às CT de um doador, seja este aparentado ou não; o singênico, que utiliza CT provenientes de um gêmeo idêntico (GIEBEL, 2016).

No caso de TCTH alogênico, as células podem se originar de um doador adulto ou serem coletadas a partir do sangue do cordão umbilical, doado após o nascimento do bebê (PULSIPHER, 2015; PDQ, 2023). Os objetivos do TCTH alogênico estão condicionados a exposição do organismo a doses sub-letais de quimioterapia ou radioterapia, para que a MO com células tronco não-expostas ao condicionamento produza o crescimento celular, efeito "enxerto contra leucemia". Cabe salientar que apenas 30% dos pacientes com indicação para transplante apresentam um doador aparentado compatível, o que instiga a exploração de alternativas de doadores (MORANDO, 2010). Apesar da expansão dos bancos de doadores voluntários e de reservatórios de sangue de cordão umbilical, a probabilidade de identificar um doador totalmente compatível permanece limitada. Transplantes conduzidos com incompatibilidades estão correlacionados a uma incidência elevada de complicações, notadamente a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (GIEBEL, 2016).

O TCTH alogênico é reconhecido por proporcionar uma resposta imunológica mais robusta contra as células leucêmicas, conhecido como efeito enxerto contra leucemia (EAG). O *Medical Research Council* (MRC) demonstrou taxas de sobrevida mais elevadas (53%) em pacientes submetidos a TCTH alogênico, especialmente quando há compatibilidade HLA adequada entre doador e receptor em comparação com 36% naqueles submetidos ao TCTH autólogo (GIEBEL, 2016). Contudo, esse benefício é frequentemente acompanhado por complicações como DECH, que pode

impactar significativamente a qualidade de vida do paciente a longo prazo (BEJANYAN, 2015).

O TCTH autólogo oferece a vantagem de evitar a DECH, pois utiliza as próprias células do paciente como fonte de enxerto. Este método tem demonstrado ser eficaz, especialmente em pacientes mais idosos ou com comorbidades significativas, que podem não ser candidatos ideais para TCTH alogênico. No entanto, a principal limitação reside na potencial reintrodução de células leucêmicas, uma vez que o enxerto é derivado do próprio paciente (EAPEN, 2015).

O TCTH de cordão umbilical emerge como uma alternativa viável, especialmente em pacientes com dificuldades em encontrar doadores compatíveis (WIEDUWILT, 2022). Apesar da menor probabilidade de ocorrer DECH, a principal limitação é a quantidade limitada de células hematopoiéticas presentes no cordão umbilical, o que pode resultar em uma recuperação hematopoética mais lenta, geralmente, a faixa de peso aceitável situa-se entre 50kg a 60kg. Contudo, uma abordagem inovadora tem sido adotada, consistindo na utilização simultânea de dois cordões umbilicais para um único paciente. Essa estratégia tem demonstrado eficácia ao viabilizar o transplante em adultos com peso superior a 60kg, ampliando assim as opções terapêuticas disponíveis (BRASIL, 2023).

O TCTH ocorre na etapa de consolidação do manejo terapêutico sendo indicado para LLA de alto risco em 1ª RC ou LLA de 2ª RC ou mais (GIEBEL, 2016). Entende-se alto risco quando apresenta um prognóstico negativo sendo recomendado em todos os pacientes com DRM persistente (nível aceitável de DRM após a fase de indução é $<10^{-3}$), hiperleucocitose (Leucometria $>30.000 \text{ mm}^3$ - células B e Leucometria $>100.000 \text{ mm}^3$ - células T), idade >35 anos e alterações citogenéticas com hipodiploidia com menos de 44 cromossomos e as translocações t(v;11q23), t(4;11) [rearranjo do gene MLL] e t(9;22)(q34;q11) [BCR-ABL1] em células B (BAIN, 2017; ARBER, 2016).

O TCTH atualmente é considerado uma terapia convencional por parte da ANVISA, sendo registrado como serviço e não produto. Isto se deve ao fato de não envolver a expansão, diferenciação ou edição genética das células utilizadas no transplante. Sendo assim, esse serviço é realizado em hospitais com autorização para a realização do procedimento e não envolve produtos registrados com marca.

1.5.4 Terapia Alvo

A terapia alvo (direcionada) constitui um tipo de abordagem terapêutica que se utiliza de fármacos ou substâncias com a finalidade de identificar e atacar seletivamente células cancerígenas específicas. Esta modalidade terapêutica visa atingir moléculas específicas que são fundamentais para a sobrevivência e propagação das células tumorais. A eficácia das terapias direcionadas é exercida por meio de distintos mecanismos para combater o câncer (IVANOV, 2023; PDQ, 2023).

Algumas dessas terapias atuam inibindo o crescimento das células cancerígenas, interferindo nos sinais que promovem sua proliferação e divisão celular, interrompendo processos que contribuem para a formação de vasos sanguíneos que alimentam o tumor, disponibilizando substâncias que induzem a morte celular nas células malignas ou privando as células cancerosas dos hormônios necessários para seu desenvolvimento. Outros tipos de terapias direcionadas colaboram com o sistema imunológico para que este ataque as células cancerígenas ou induza, de forma direta, a morte dessas células tumorais (PATEL, 2023) (PDQ, 2023).

1.5.4.1 Inibidores de tirosina quinase

A terapia com inibidores de tirosina quinase (ITQs) consiste no uso de substâncias que interferem na ação das enzimas denominadas tirosina quinases. Essas enzimas desempenham papéis essenciais em várias funções celulares, abrangendo desde processos de sinalização até o crescimento e a divisão celular. Em determinados tipos de células cancerígenas, essas enzimas podem apresentar atividade exacerbada ou estar presentes em níveis elevados, e a sua inibição pode contribuir para deter o crescimento descontrolado dessas células malignas (MULLIGHAN, 2015; PDQ, 2023). Essa análise é feita por meio do PCR que tem a capacidade de medir a quantidade de material genético contendo o gene BCR-ABL que codifica proteína com atividade tirosina quinase. Assim, que for detectado e amplificado o BCR-ABL do cromossomo Ph+, a sonda irá hibridizar-se com esse alvo gerado e ficará exposta à atividade de exonuclease da polimerase (KIM, 2023). O cromossomo Ph+ acomete entre 20 a 30% dos pacientes com LLA, com incidência menor (5%) nas crianças (ALGHANDOUR, 2023; MARINESCU, 2023).

O gene híbrido BCR-ABL é resultante da translocação do gene BCR no cromossomo 22 com o gene ABL do cromossomo 9 que produz uma proteína quimérica com elevada atividade de tirosina quinase descontrolada, isso determina o aumento do estímulo da sua proliferação e reduz a apoptose das células com mutação dando a essas células vantagem de crescimento sobre as células normais (DALLE, 2019). Os inibidores de tirosina quinase representam uma categoria terapêutica alvo, utilizada no tratamento da LLA. Este tipo de tratamento atua bloqueando a ligação do ATP ao domínio quinase de BCR-ABL1 inibindo a fosforilação e resultando na morte celular. Destacam-se alguns exemplos de inibidores de tirosina quinase utilizados na abordagem terapêutica para LLA, o mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (den BOER, 2021; PDQ, 2023).

Uma das principais limitações dos ITQs no tratamento da LLA é a ocorrência de resistência primária ou adquirida. Mecanismos intrínsecos de resistência, como mutações genéticas que ativam vias de sinalização alternativas, podem reduzir a eficácia inicial do tratamento. Além disso, a exposição prolongada aos ITQs pode selecionar subpopulações de células leucêmicas resistentes, levando à falha terapêutica e recidiva da doença. Outra limitação marcante dos ITQs é a toxicidade e os efeitos adversos associados ao seu uso prolongado. Embora esses medicamentos sejam geralmente bem tolerados, eles podem causar uma variedade de efeitos colaterais, incluindo mielossupressão, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e distúrbios metabólicos. Essas complicações podem limitar a dose administrada aos pacientes e comprometer a qualidade de vida durante o tratamento (SOVERINI, 2017).

1.5.4.2 Inibidor de Janus quinase (JAK)

O desenvolvimento de terapias-alvo, como o inibidor da Janus Quinase (JAK), Ruxolitinibe, tem despertado interesse no tratamento da LLA. A Janus quinase (JAK) está envolvida no desenvolvimento de células T e B sendo ativada na LLA, o que foi associado ao aumento da sobrevivência de células leucêmicas T e B. O Ruxolitinibe é um inibidor seletivo das quinases JAK1 e JAK2 e interfere na via de sinalização JAK-STAT (proteínas sinalizadoras e ativadoras da transcrição), essencial para a proliferação e sobrevivência de células leucêmicas. Ao bloquear essa via, o Ruxolitinibe pode induzir a apoptose e inibir a progressão da LLA (MALCZEWSKA, 2021).

Estudos pré-clínicos e clínicos têm investigado o potencial do Ruxolitinibe no tratamento da LLA. Böhm et al (2021) evidenciaram resultados promissores do tratamento combinado com vincristina, dexametasona, L-asparaginase e ruxolitinibe em camundongos enxertados com xenoenxertos derivados de pacientes com LLA tipo Ph+ rearranjados com o gene do fator 2 semelhante ao receptor de citocinas (CRLF2) que diminuiu a infiltração leucêmica em vários órgãos e prolongou o tempo até a remissão, em comparação com o uso do ruxolitinibe sozinho. Embora os resultados ainda sejam preliminares, algumas evidências sugerem que o Ruxolitinibe pode ter atividade antileucêmica em subgrupos específicos de pacientes com LLA, especialmente aqueles com alterações genéticas que ativam a via JAK-STAT (TEACHEY, 2019).

Apesar do potencial promissor do Ruxolitinibe, existem desafios significativos a serem superados, incluindo a heterogeneidade da LLA e a resistência ao tratamento. Estratégias de combinação, biomarcadores preditivos e estudos de resistência são áreas de pesquisa em andamento que podem otimizar o uso do Ruxolitinibe no tratamento da LLA (TEACHEY, 2019).

1.5.5 Imunoterapia

A imunoterapia é um procedimento terapêutico que se vale do sistema imunológico do paciente para combater a progressão do câncer. Nesse método, são utilizadas substâncias, tanto produzidas naturalmente pelo corpo quanto em ambiente laboratorial, que visam ampliar, direcionar ou restabelecer as defesas naturais do organismo contra as células cancerígenas. Entre medicamentos baseados em imunoterapia estão substâncias que promovem imunoterapia ativa ou passiva.

A imunoterapia ativa é definida como uma abordagem terapêutica que busca eliminar células cancerígenas por meio do estímulo do sistema imunológico do hospedeiro. Este processo envolve a ativação de respostas imunes específicas, como a ativação de células T citotóxicas e a produção de anticorpos direcionados contra antígenos tumorais, um exemplo são as vacinas tumorais, ativadores de receptores do tipo Toll, citocinas e os inibidores de checkpoint do sistema imune. Por outro lado, a imunoterapia passiva se refere à transferência de componentes imunológicos diretamente para o organismo afetado. Isso pode incluir a administração de anticorpos monoclonais, citocinas ou células imunes modificadas, que são capazes

de reconhecer e atacar o tumor de forma específica. Essas intervenções buscam potencializar as respostas imunes do hospedeiro, promovendo a destruição do câncer e retardando a progressão da doença, um exemplo anticorpo monoclonal, terapia celular adotiva e vírus oncolíticos (ZHANG, 2021).

No contexto da Leucemia Linfoblástica Aguda de célula B Refratária ou Recidivante (LLA-B R/R) alguns exemplos terapêuticos são os anticorpos monoclonais e a terapia com células-T geneticamente modificadas para o receptor antigênico quimérico (do inglês, *Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cells*) (GLASSER, 2023; PDQ, 2023). Como a complexidade associada ao uso de células geneticamente modificadas é grande, esta categoria de produtos de imunoterapia recebe uma outra classificação: a de terapias avançadas, que será abordada mais adiante.

1.5.5.1 Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais constituem proteínas sintetizadas em laboratório que derivam do sistema imunológico e são empregadas no tratamento de diversas enfermidades, incluindo o câncer. No contexto terapêutico contra o câncer, esses anticorpos apresentam a capacidade de se unir a alvos específicos presentes nas células malignas ou em outras células (direcionamento seletivo) que promovem o crescimento tumoral (imunomodulação) (CONTRERAS, 2021; PDQ,2023).

O principal mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais no tratamento da LLA envolve a identificação e ligação específica a alvos moleculares expressos na superfície das células leucêmicas. Um exemplo comum é o uso de anticorpos monoclonais que se dirigem a antígenos de células B, como o CD19 ou CD22, que estão frequentemente sobre expressos nas células leucêmicas na LLA. Após a ligação aos antígenos específicos nas células leucêmicas, os anticorpos monoclonais podem desencadear uma variedade de respostas imunes, incluindo a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), a fagocitose mediada por células fagocíticas, a apoptose e a sinalização intracelular direcionada. A ADCC é um dos principais mecanismos pelos quais os anticorpos monoclonais eliminam as células leucêmicas. Nesse processo, os anticorpos monoclonais se ligam aos antígenos na superfície das células leucêmicas, marcando-as para destruição pelas células efetoras do sistema imunológico, como células natural killer (NK) e macrófagos, que

reconhecem e destroem as células marcadas (DEANGELO, 2019; O'CONNOR, 2019).

Além de atuarem de forma independente no combate ao câncer, os anticorpos monoclonais podem também ser utilizados como veículos para transportar substâncias como fármacos, toxinas ou materiais radioativos diretamente às células malignas. Na terapia da LLA, destacam-se como exemplos de anticorpos monoclonais o blinatumomabe (anticorpos direcionados CD19) é classificado como um anticorpo bioespecífico em inglês *Biespecific T-cell Engager* (BiTE) e o inotuzumabe ozogamicina (anticorpos direcionados C22) é classificado como um anticorpo conjugado. Essas imunoterapias são frequentemente empregados em conjunto com o TCTH (CARACCILO, 2023; PDQ, 2023).

Apesar dos benefícios terapêuticos dos anticorpos monoclonais, várias limitações podem comprometer sua eficácia no tratamento da LLA. Uma das principais limitações é a heterogeneidade dos antígenos expressos nas células leucêmicas, o que pode limitar a eficácia dos anticorpos monoclonais em alguns subgrupos de pacientes. Além disso, o desenvolvimento de resistência aos anticorpos monoclonais ao longo do tempo é uma preocupação importante, resultando em falha terapêutica e recidiva da doença. Outras limitações incluem toxicidade relacionada ao tratamento, como reações infusivas, citotoxicidade não específica e supressão imunológica (TOPP, 2015).

1.6 Terapia Avançada

As terapias avançadas representam um conjunto de abordagens terapêuticas inovadoras que utilizam engenharia tecidual, terapia celular e terapia gênica para tratar uma variedade de condições médicas, incluindo doenças genéticas, cânceres e distúrbios do sistema imunológico. Estas terapias têm revolucionado o paradigma do tratamento médico, explorando métodos sofisticados para modificar, reparar ou substituir células, genes e tecidos no corpo humano (PIMENTA, 2021).

Existem três principais categorias de terapias avançadas, que podem ser usadas individualmente ou de maneira combinada: terapia gênica, terapia celular e engenharia tecidual. A terapia gênica consiste na introdução de material genético, geralmente através de vetores virais modificados, com o objetivo de corrigir ou compensar um defeito genético específico. Já a terapia celular envolve a manipulação

e administração de células do próprio paciente ou de fontes externas para promover a regeneração ou substituição de tecidos danificados. Por fim, a engenharia tecidual foca a produção ou regeneração de tecidos e órgãos para substituir ou reparar estruturas anatômicas comprometidas (CAT, 2010; PIMENTA 2021).

Entre as terapias avançadas, destaca-se a terapia com células CAR-T, uma abordagem personalizada que modifica geneticamente as células T do paciente para reconhecerem e atacarem células cancerígenas específicas. Além disso, a terapia gênica tem demonstrado promessa no tratamento de doenças genéticas raras, oferecendo a possibilidade de corrigir mutações genéticas por meio da introdução de material genético funcional (PIMENTA, 2021).

1.6.1 Terapia CAR-T: Tisagenlecleucel/ Brexucabtagene autoleucel

A terapia com células CAR-T refere-se a uma modalidade de tratamento na qual as células T de um paciente são modificadas em laboratório para direcionar-se contra as células cancerígenas. Esse procedimento envolve a extração das células T do sangue do paciente, seguida pela introdução de um gene que codifica um receptor específico capaz de se ligar a uma proteína específica encontrada nas células malignas do próprio paciente (ALMAEEN, 2023).

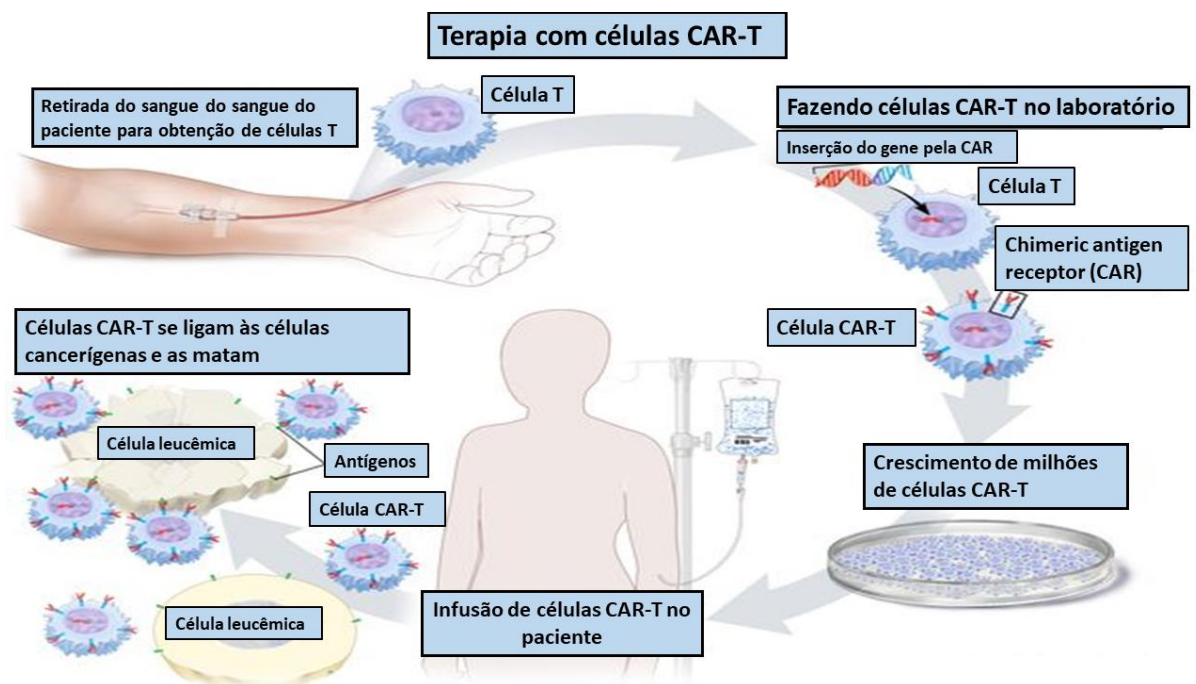


Figura 1. Terapia com células CAR-T.

Fonte: National Cancer Institute (NCI) adaptado pelo autor.

As terapias CAR-T: 1) Tisagenlecleucel utilizado em pacientes pediátricos e adultos jovens até 25 anos e 2) Brexucabtagene autoleucel utilizado em pacientes adultos a partir de 26 anos, identificam e atacam as células cancerígenas que expressam o antígeno CD19 encontrado na superfície das células leucêmicas (LAETSCH, 2023; SHAH, 2023). Esse receptor antígeno quimérico, CAR, é integrado às células T por meio de engenharia genética. Posteriormente, as células geneticamente editadas são cultivadas e ativadas em ambiente laboratorial e, posteriormente, administradas ao paciente por meio de infusão. Uma vez reintroduzidas no corpo, essas células modificadas são capazes de reconhecer e destruir seletivamente as células leucêmicas (ALMAEEN, 2023).

Essas terapias celulares avançadas tornam-se uma importante oportunidade de cura para pacientes com LLA-B R/R, ou seja, pacientes com LLA que não responderam a tratamentos convencionais ou que sofreram recorrência após tratamentos anteriores (LAETSCH, 2023). No entanto, é preciso ressaltar que essa terapia está associada a eventos adversos potencialmente graves, como síndrome de liberação de citocinas (SLC) caracterizada por febre, hipotensão, disfunção pulmonar e/ou renal e neurotoxicidade incluindo encefalopatia e convulsões, outras complicações comuns incluem citopenias, infecções, toxicidades gastrointestinais, trombocitopenia e anemia (LEE, 2019; LOCKE, 2019).

O manejo adequado dos eventos adversos associados ao Tisagenlecleucel e ao Brexucabtagene Autoleucel garantem a segurança e a tolerabilidade dessas terapias. Isso pode incluir a administração de terapias de suporte, como corticosteroides e agentes antipiréticos, para controlar a SLC e outras reações inflamatórias. Além disso, o monitoramento regular dos pacientes para a detecção precoce de complicações graves, como toxicidade neurológica, se torna fundamental para a intervenção precoce e o gerenciamento adequado por profissionais de saúde experientes e em ambientes médicos especializados (LEE, 2019; LOCKE, 2019).

1.7 Histórico de terapias e evolução do tratamento

Ao longo das décadas, testemunhamos uma notável evolução no tratamento da LLA, refletindo avanços substanciais na compreensão da biologia da doença e no desenvolvimento de novas terapias. O manejo da LLA passou por transformações significativas entre 1983 a 1989 a sobrevida global em 5 anos para pacientes com

LLA foi de 23%, já entre 2010 a 2022 foi quase três vezes maior com uma taxa de sobrevivência de 66%, resultando em melhorias notáveis na qualidade de vida dos pacientes (JABOUR, 2023; IVANOV, 2023).

O primeiro passo aconteceu em 1948 com Farber colaboradores que apresentaram o ácido 4-amino-pterilglutâmico, um antagonista do ácido fólico, marcando o advento da terapia quimioterápica para LLA. Esse agente demonstrou induzir remissão intermitente na medula óssea leucêmica sendo analisado em células imaturas por meio de estudos *post-mortem* do sangue periférico. Além disso, foi evidenciada uma desaceleração do processo leucêmico, ausente em exames similares de 200 pacientes não tratados com conjugados de ácido fólico. Esses resultados sugeriram que a "remissão transitória" foi resultado da ação da aminopterina no tratamento da LLA (FABER, 1948).

A implementação de terapias combinadas a partir de 1971 superou a resistência observada nas terapias envolvendo ácido fólico. Esses novos paradigmas terapêuticos promoveram uma rápida e eficaz lise celular de células cancerígenas. Em uma investigação científica, as terapias sequenciais e combinadas envolvendo antimetabólitos como a 6-mercaptopurina (6-MP) e metotrexato evidenciaram que o tratamento multimodal maximizou as taxas e durações de remissão, ao mesmo tempo que melhorou os perfis de toxicidade (FREI, 1961).

Na década de 70, a aplicação da irradiação craniana no tratamento de LLA foi fundamental para a profilaxia do espalhamento da doença para o SNC, que resultava em severas complicações e sequelas para o paciente (AIR, 1971). Entretanto, na década de 80 foi constatado que a quimioterapia intratecal do SNC incorporada a um regime de quimioterapia sistêmica demonstrou equivalência à irradiação craniana no que diz respeito à duração da RC (SULLIVAN, 1982). Dessa forma, adotaram-se estratégias terapêuticas combinadas utilizando medicamentos químicos como metotrexato e citarabina para a profilaxia do SNC que aumentaram as taxas de sucesso em pacientes com LLA-B, independentemente do risco associado à doença (PULLEN, 1993). Ademais, a inclusão de dexametasona demonstrou um controle mais efetivo sobre a recorrência do SNC em pacientes com leucemia quando comparada à prednisona. Esse avanço evidenciou-se como um marco significativo na

gestão terapêutica da LLA, especialmente para pacientes com diferentes níveis de risco celular (JONES, 1991).

Da década de 90 do século XX até 2010, a abordagem principal para o tratamento da LLA era a quimioterapia convencional. O foco inicial era a utilização de agentes quimioterápicos, como vincristina, doxorubicina, asparaginase, dasatinibe associado com corticosteróides, como prednisona entre outros, para induzir remissão e controlar a proliferação das células leucêmicas. Apesar de eficazes, esses tratamentos frequentemente apresentavam efeitos colaterais adversos e limitações na obtenção de remissões duradouras, especialmente em casos de recidiva (KANTARJIAN, 2000; JABBOUR, 2023).

Na segunda década do século XXI, a compreensão cada vez mais profunda da biologia molecular da LLA impulsionou o desenvolvimento de medicamentos mais direcionados e eficazes (IVANOV, 2023). A introdução dos anticorpos monoclonais, como o blinatumomabe e inotuzumabe ozogamicina, trouxe uma nova era de terapias biológicas no tratamento da LLA. Esses medicamentos visaram especificamente as células leucêmicas, minimizando os danos às células saudáveis e melhorando a eficácia terapêutica (KANTARJIAN, 2017).

Além disso, com a chegada das terapias celulares avançadas, o uso da terapia CAR-T (como Tisagenlecleucel e do Brexucabtagene autoleucel) se estabeleceu como um marco significativo no tratamento da LLA-B R/R. Essas terapias se desenvolveram por meio da modificação genética das células imunes do paciente para reconhecerem e destruíram as células leucêmicas, proporcionando respostas clínicas notáveis, especialmente em casos de resistência (IVANOV, 2023).

Entende-se que a evolução do tratamento da LLA representa não apenas avanços terapêuticos importantes, mas também um paradigma transformador na oncologia. O progresso contínuo na compreensão da biologia da doença e nas inovações terapêuticas promete melhorias adicionais na eficácia dos tratamentos e na qualidade de vida dos pacientes, elevando as perspectivas para uma gestão ainda mais eficaz e personalizada da LLA no futuro (IVANOV, 2023).

Com o passar dos anos, diversas opções terapêuticas têm recebido aprovação do Food and Drug Administration (FDA) e outras agências regulatórias para o tratamento da LLA, proporcionando avanços significativos na abordagem dessa

condição hematológica. Os medicamentos aprovados refletem uma combinação de agentes tradicionais e inovadores, destinados a atingir alvos específicos nas células cancerígenas. Destaca-se a importância da última década que trouxe avanços no sentido de oferecer opções mais eficazes de cura para os pacientes diagnosticados com LLA nos casos refratários e recidivantes. O Quadro 1 traz um histórico dos medicamentos aprovados pelas agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, 2024a; FDA, 2024b) e pela ANVISA (ANVISA, 2024b) utilizados para o tratamento de LLA com a identificação dos nomes comerciais e científicos (NCI, 2024), público-alvo, o tipo de medicamento, etapa terapêutica e o mecanismo de ação.

Quanto a etapa terapêutica para esta tese entende-se por 1º linha os pacientes que não tiveram recaídas ou casos refratários, 2º linha os pacientes que tiveram uma recaída ou um caso refratário, e 3º linha são pacientes que tiveram duas ou mais recaídas ou permanece em caso refratário (PDQ, 2023). O mecanismo de ação foi obtido por meio das plataformas do medscape (MEDSCAPE, 2024), micromedex (MICROMEDEX, 2024) e bulário da ANVISA (ANVISA, 2024c).

Tabela. 1 Lista de medicamentos aprovados pelo FDA e ANVISA para tratamento de LLA, janeiro de 2024.

| Nome Científico | Aprovação FDA | Aprovação ANVISA *** | Público-alvo | Tipo de Medicamento | Etapa terapêutica | Mecanismo de ação |
|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leucovorina | 1952 | 1999 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 2º/3º linha-LLA-B R/R | Atua como um cofator essencial para a enzima diidrofolato redutase (DHFR), que é responsável por regenerar o tetraidrofolato (THF) a partir de seu estado oxidado, diidrofolato (DHF). O THF é um intermediário chave na síntese de nucleotídeos purínicos e pirimidínicos do DNA e RNA. Ao ligar-se à DHFR, a Leucovorina facilita a conversão do DHF em THF, restaurando os pools de folato ativos na célula. E administrada com o metotrexato, atua como um agente de resgate, restaurando os níveis de THF nas células saudáveis e leucêmicas. Isso ocorre porque a Leucovorina pode ser convertida em ácido tetraidrofólico (THFA) na ausência de DHFR funcional, contornando o bloqueio do metotrexato. |
| Mercaptopurina | 1953 | 2002 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de consolidação/ intensificação e 1º linha- fase de manutenção | É um análogo de purina que após ser metabolizada no organismo, é convertida em tioguanina, um nucleotídeo que pode ser incorporado ao DNA e RNA durante a síntese de ácidos nucleicos. No entanto, a tioguanina apresenta uma estrutura modificada que interfere na replicação do DNA e transcrição do RNA, levando à interrupção do ciclo celular e à apoptose celular. |
| Metotrexato de Sódio | 1953 | 1997 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de manutenção e 1º linha- fase de manutenção intratecal e 2º/3º linha-LLA-B R/R | Inibe a DHFR e impede a conversão do DHF em THF, uma forma ativa do ácido fólico essencial para a síntese de nucleotídeos purínicos e pirimidínicos. Isso leva à depleção dos pools intracelulares de THF, resultando na interrupção da síntese de DNA e RNA e na inibição da proliferação células leucêmicas. Metotrexato pode ser transportado ativamente para o interior das células através do transportador de folato, o que aumenta sua concentração intracelular e sua eficácia terapêutica. |

| | | | | | | |
|----------------|------|------|----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prednisona | 1955 | 1976 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de manutenção | Capacidade de se ligar aos receptores de glicocorticóides presentes nas células leucêmicas, resultando em modulação da expressão gênica e supressão da resposta imunológica. Tem propriedades anti-inflamatórias reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e a migração de células inflamatórias para locais de inflamação. |
| Dexametasona | 1958 | 1996 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de manutenção e 2º/3º linha-LLA-B R/R | Capacidade de se ligar aos receptores de glicocorticóides intracelulares, resultando na regulação da expressão gênica. Isso leva à supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas e fatores de necrose tumoral, reduzindo assim a inflamação associada à LLA, diminuindo o risco de complicações relacionadas à inflamação e induz a apoptose celular. Esse efeito é mediado por várias vias intracelulares, incluindo a ativação de caspases e a regulação de genes pró-apoptóticos e antiapoptóticos. |
| Ciclofosfamida | 1959 | 1993 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de consolidação/intensificação e 2º/3º linha-LLA-B R/R | Capacidade de se converter no metabólito ativo, fosforamida mostarda, um agente alquilante, que se liga ao DNA das células leucêmicas, formando ligações cruzadas entre as cadeias de DNA impedindo sua replicação. Também induz danos ao DNA com a geração de radicais livres de oxigênio durante seu metabolismo levando à apoptose celular. |
| Citarabina | 1969 | 1998 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de consolidação/intensificação e 1º linha- fase de manutenção intratecal | É incorporada como um análogo de nucleosídeo durante a síntese de DNA sendo fosforilada dentro das células leucêmicas, resultando na formação de trifosfato de citarabina (ara-CTP) na replicação. A Citarabina atua como um "terminador" da cadeia, impedindo a continuação da síntese de DNA e na replicação das células leucêmicas. Induz danos ao DNA com a geração de radicais livres de oxigênio durante sua metabolização intracelular levando à apoptose celular. |

| | | | | | | |
|-----------------------------|------|------|----------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cloridrato de Doxorrubicina | 1974 | 1996 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Capacidade de intercalar-se entre as bases nitrogenadas do DNA que interfere na estrutura tridimensional com rupturas de cadeias duplas do DNA, inibe a topoisomerase II na replicação do DNA e bloqueia a síntese de novas cadeias de DNA. Ocorrendo a interrupção da replicação celular com a formação de complexos proteína-DNA tóxicos gerando à apoptose celular. |
| Fosfato de Etoposídeo | 1983 | 1998 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 2º/3º linha-LLA-B R/R | Capacidade de intercalar-se entre as bases nitrogenadas do DNA que interfere na estrutura tridimensional com rupturas de cadeias duplas do DNA, inibe a topoisomerase II na replicação do DNA e bloqueia a síntese de novas cadeias de DNA. Ocorrendo a interrupção da replicação celular com a formação de complexos proteína-DNA tóxicos gerando à apoptose celular. |
| Cloridrato de Idarrubicina | 1990 | 1997 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de consolidação/intensificação e 2º/3º linha-LLA-B/T R/R* | Capacidade de intercalar-se entre as bases nitrogenadas do DNA que interfere na estrutura tridimensional com rupturas de cadeias duplas do DNA, inibe a topoisomerase II na replicação do DNA e bloqueia a síntese de novas cadeias de DNA. Ocorrendo a interrupção da replicação celular com a formação de complexos proteína-DNA tóxicos gerando à apoptose celular. |
| Fosfato de Fludarabina | 1991 | 1995 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 2º/3º linha-LLA-B/T R/R** | Conversão intracelular em 5-fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), um análogo de nucleotídeo que inibe a enzima timidilato sintase. A timidilato sintase faz a síntese de timidina, um nucleotídeo essencial para a replicação do DNA. A inibição da timidilato sintase pelo FdUMP leva à deficiência de timidina e à incorporação de FdUMP no DNA, resultando em danos ao DNA, inibição da replicação celular, interferindo na síntese de RNA na etapa tradução do RNA mensageiro gerando apoptose celular. |

| | | | | | | |
|------------------------------------|------|------|----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pegaspargase | 1994 | 2017 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento biológico | 1º linha- fase de indução | É uma enzima que catalisa a conversão da asparagina em ácido aspártico e amônia, dessa forma a asparagina disponível no microambiente extracelular é rapidamente degradada resultando na privação de asparagina para as células leucêmicas. A deficiência deste aminoácido impede a síntese proteica adequada levando à apoptose celular e à redução do crescimento tumoral. |
| Succinato de hidrocortisona sódica | 1995 | 2004 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de manutenção intratecal | Inibição da síntese e da liberação de mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias e os mediadores da resposta imune como os linfócitos T e B, macrófagos e neutrófilos. Essa supressão da inflamação tem o potencial de modular a resposta imune exacerbada em pacientes com LLA. |
| Rituximabe | 1997 | 1998 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento biológico | 2º/3º linha- LLA-B/T R/R** | Capacidade de se ligar especificamente ao antígeno CD20, que é expresso na superfície de células B normais e malignas. Ao se ligar ao CD20, o Rituximabe induz a destruição das células B malignas por vários mecanismos, incluindo citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) como os linfócitos natural killer (NK) e os macrófagos, citotoxicidade mediada por complemento (CDC) e indução de apoptose. |
| Cloridrato de Daunorrubicina | 1998 | 1999 | Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Capacidade de intercalar-se entre as bases nitrogenadas do DNA que interfere na estrutura tridimensional com rupturas de cadeias duplas do DNA, inibe a topoisomerase II na replicação do DNA e bloqueia a síntese de novas cadeias de DNA. Ocorrendo a interrupção da replicação celular com a formação de complexos proteína-DNA tóxicos gerando à apoptose celular. |
| Sulfato de Vincristina | 1999 | 2000 | Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de manutenção | Interrompe a formação do fuso mitótico durante a divisão celular quando se liga à proteína tubulina presente nos microtúbulos do fuso mitótico, assim inibe sua polimerização e promove a despolimerização dos microtúbulos. Isso impede a correta segregação cromossômica durante a mitose e leva à interrupção da divisão celular em metáfase, gerando à apoptose celular. |

| | | | | | | |
|-------------------------|------|----------------|----------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cloridrato Mitoxantrona | 2000 | 2001 | Adulto | Medicamento químico | 2º/3º linha-LLA-B R/R | Atua principalmente como inibidor da topoisomerase II, uma enzima essencial para o desenrolamento do DNA durante a replicação celular formando complexos estáveis que impedem a religação do DNA, levando à quebra das cadeias de DNA e à inibição da síntese de RNA e proteínas gerando à apoptose celular |
| Mesilato de Imatinibe | 2001 | 2001 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Inibição da atividade da tirosina quinase quando se liga ao sítio ativo da proteína BCR-ABL do cromossomo Philadelphia (Ph), impedindo a fosforilação de substratos celulares envolvidos na replicação e diferenciação celular como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) levando à inibição do crescimento tumoral e à apoptose celular. |
| Clofarabina | 2004 | Não encontrado | Pediátrico | Medicamento químico | 2º/3º linha-LLA-B R/R | É um antimetabolito nucleosídeo de purina que ao ser incorporada como um análogo de nucleotídeo interfere na síntese do DNA e RNA por inibir a DNA polimerase e a redutase no ribonucleotídeo, levando à interrupção da replicação do DNA e à formação de cadeias de DNA defeituosas. Esse dano ao DNA induz a ativação de vias de sinalização intracelular ocorrendo à apoptose celular. |
| Nelarabina | 2005 | Não encontrado | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 2º/3º linha-LLA-T R/R | É convertida em seu metabólito ativo, a arabinosilguanina trifosfato (ara-GTP), por meio de fosforilação intracelular mediada por quinases nucleosídicas. Na fase de replicação celular o ara-GTP é incorporado como um análogo de nucleotídeo que interfere na síntese do DNA e RNA por inibir a DNA polimerase e a RNA polimerase, levando à interrupção da replicação do DNA e à formação de cadeias de DNA defeituosas. Esse dano ao DNA induz a ativação de vias de sinalização intracelular que desencadeia à apoptose celular. |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|------|----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dasatinibe | 2006 | 2007 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Inibição da atividade da tirosina quinase quando se liga ao sítio ativo da proteína BCR-ABL do cromossomo Philadelphia (Ph), impedindo a fosforilação de substratos celulares envolvidos na replicação e diferenciação celular como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) levando à inibição do crescimento tumoral e à apoptose celular. |
| Asparaginase Erwinia Chrysanthemi | 2011 | Não encontrado | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | É uma enzima que catalisa a conversão da asparagina em ácido aspártico e amônia, dessa forma a asparagina disponível no microambiente extracelular é rapidamente degradada resultando na privação de asparagina para as células leucêmicas. A deficiência deste aminoácido impede a síntese proteica adequada levando à apoptose celular e à redução do crescimento tumoral. |
| Cloridrato de Ponatinibe | 2012 | 2019 | Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Inibição da atividade da tirosina quinase quando se liga ao sítio ativo da proteína BCR-ABL do cromossomo Philadelphia (Ph), impedindo a fosforilação de substratos celulares envolvidos na replicação e diferenciação celular como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) levando à inibição do crescimento tumoral e à apoptose celular. |
| Inotuzumabe Ozogamicina | 2017 | 2019 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento biológico | 2º/3º linha-LLA-B R/R | Inotuzumabe é direcionado ao antígeno CD22 em uma molécula de adesão celular expressa em células B leucêmicas. Após a ligação ao CD22, o Inotuzumabe é internalizado nas células-alvo, levando a uma acumulação intracelular do anticorpo conjugado. Na internalização do complexo anticorpo-antígeno, a ozogamicina é liberada dentro da célula-alvo por meio da clivagem enzimática e induz danos ao DNA quando se ligar à dupla hélice, interrompe a replicação celular e ativa as vias de sinalização intracelular que desencadeiam a apoptose celular. |

| | | | | | | |
|-------------------------|------|----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tisagenlecleucel | 2017 | 2022 | Pediátrico ou Adulto | Terapia Avançada | 2º/3º linha-LLA-B R/R | Capacidade das células CAR T CD19 de reconhecer e eliminar seletivamente as células B leucêmicas que expressam o antígeno CD19. Após o reconhecimento do antígeno CD19, as células CAR T CD19 ativam suas vias de sinalização intracelular, desencadeando a liberação de citocinas e a indução da apoptose celular. |
| Blinatumomabe | 2017 | 2017 | Pediátrico ou Adulto | Medicamento biológico | 2º/3º linha-LLA-B R/R | O alvo terapêutico é o antígeno CD19, uma proteína expressa na superfície das células B leucêmicas. Após a ligação ao CD19, a Blinatumomabe promove a formação de uma ponte entre as células B malignas e as células T do sistema imunológico por meio da interação com o antígeno CD3 presente nas células T. Esse mecanismo de ação permite a ativação direta das células T citotóxicas com a liberação de grânulos citotóxicos e citocinas pró-inflamatórias em proximidade com as células B leucêmicas resultando na apoptose celular. |
| Calaspargase Pegol-mknl | 2018 | Não encontrado | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de manutenção intratecal | É uma enzima que catalisa a conversão da asparagina em ácido aspártico e amônia, dessa forma a asparagina disponível no microambiente extracelular é rapidamente degradada resultando na privação de asparagina para as células leucêmicas. A deficiência desse aminoácido impede a síntese proteica adequada levando à apoptose celular e à redução do crescimento tumoral. |
| Pemigatinibe | 2020 | Não encontrado | Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução | Inibição da atividade da tirosina quinase quando se liga ao sítio ativo da proteína BCR-ABL do cromossomo Philadelphia (Ph), impedindo a fosforilação de substratos celulares envolvidos na replicação e diferenciação celular como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) levando à inibição do crescimento tumoral e à apoptose celular. |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|------|-------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asparaginase Erwinia Chrysanthemi [Recombinante]- rywn | 2021 | Não encontrado | Pediátrico ou Adulto | Medicamento químico | 1º linha- fase de indução e 1º linha- fase de manutenção intratecal | É uma enzima que catalisa a conversão da asparagina em ácido aspártico e amônia, dessa forma a asparagina disponível no microambiente extracelular é rapidamente degradada resultando na privação de asparagina para as células leucêmicas. A deficiência desse aminoácido impede a síntese proteica adequada levando à apoptose celular e à redução do crescimento tumoral. |
| Brexucabtagene autoleucel | 2021 | 2023 | Adulto | Terapia Avançada | 2º/3º linha- LLA-B R/R | Os linfócitos T modificados com o receptor CAR reconhecem e se ligam às células leucêmicas que expressam o antígeno CD19. A ligação do receptor CAR às células leucêmicas desencadeia a ativação dos linfócitos T, levando à liberação de grânulos citotóxicos e de citocinas pró-inflamatórias gerando à apoptose celular. |

*Medicamentos específicos para tratamentos de Leucemia Mieloblástica Crônica (LMC), mas são usados de forma combinada para o tratamento de LLA-R/R (MASUREKAR, 2014; RIBERA SANTASUSANA, 2020)

**Medicamentos específicos para tratamentos de Leucemia Linfoblástica Crônica (LLC), mas são usados de forma combinada para o tratamento de LLA-R/R (MAURY, 2016; GARDNER, 2017; (RIBERA SANTASUSANA, 2020)

***Os medicamentos registrados antes de 1999 ANVISA foi criada em 1999, Ministério da Saúde registrou os medicamentos registrou os medicamentos antes de 1999 (BRASIL, 2024).

Fonte: Elaboração do autor

1.8 Desafios para a disponibilização de terapias avançadas para LLA-B R/R

A abordagem de terapias avançadas para LLA-B R/R enfrenta desafios significativos na sua disponibilização e implementação clínica. Esta categoria de LLA demonstrou resistência aos tratamentos convencionais, o que demanda opções terapêuticas mais inovadoras e eficazes. No entanto, a incorporação dessas terapias avançadas na prática clínica é permeada por desafios multifacetados, dentre os quais destacam-se:

- **Acesso e disponibilidade:** Acesso limitado a terapias avançadas é um desafio premente. Estas novas abordagens muitas vezes requerem tecnologias específicas, infraestrutura especializada e habilidades clínicas específicas para administração, o que pode não estar prontamente acessível em todas as instituições de saúde (ANDRADE, 2023).
- **Custo e sustentabilidade financeira:** O alto custo associado ao desenvolvimento e produção de terapias avançadas, como terapias CAR-T e outras terapias direcionadas, pode representar uma barreira significativa para a sua disponibilização generalizada. Questões relacionadas a reembolso, custos de fabricação e investimentos em infraestrutura para sua administração impactam a viabilidade financeira desses tratamentos (ANDRADE, 2023).
- **Toxicidade e segurança:** A natureza inovadora das terapias avançadas pode trazer preocupações relacionadas à segurança e toxicidade. Eventos adversos graves, desconhecidos a longo prazo ou eventos inesperados podem surgir, exigindo monitoramento rigoroso e gerenciamento clínico especializado (ANDRADE, 2023).
- **Desenvolvimento e padronização de protocolos:** A padronização de protocolos para avaliação de resposta, administração e acompanhamento é fundamental para garantir a eficácia e segurança dessas terapias. A definição de critérios claros de inclusão de pacientes e a criação de diretrizes clínicas são aspectos desafiadores, mas cruciais para a adoção ampla e coerente desses tratamentos (LAETSCH, 2023).
- **Resistência e reaparecimento da doença:** Mesmo com os avanços terapêuticos, a resistência e o reaparecimento da LLA continuam sendo desafios persistentes. A evolução da doença para formas refratárias ou

recidivantes após terapias avançadas ainda representa um cenário clínico desafiador, exigindo estratégias adicionais para enfrentar essa realidade, como CAR-T direcionadas a mais de um alvo terapêutico (como CD-3 e CD-19), além da inserção de CAR em outros tipos celulares como células exterminadoras naturais (do inglês, Natural killer, CAR-NK)(ANDRADE, 2023).

- **Educação e treinamento profissional:** A introdução de terapias avançadas demanda educação e treinamento extensivos para profissionais de saúde que irão produzir, aplicar e monitorar produtos de terapia avançada. Esses tratamentos requerem uma compreensão detalhada dos mecanismos de ação associados, administração e gerenciamento de possíveis complicações (LAETSCH, 2023).

Enfrentar esses desafios exige um esforço colaborativo entre instituições de pesquisa, reguladores, profissionais de saúde e da própria indústria farmacêutica para superar esses múltiplos obstáculos e garantir a disponibilidade e acessibilidade das terapias avançadas a pacientes com LLA- B R/R independente de classe social.

1.9 Métodos de avaliação econômica em saúde

A avaliação econômica em saúde emprega métodos e técnicas para analisar a eficiência, custos e consequências financeiras das intervenções na área da saúde. Concentra-se em identificar e quantificar os custos e benefícios associados a intervenções médicas, tratamentos ou políticas de saúde, fornecendo dados fundamentais para a tomada de decisão em saúde (MOSADEGHRAD, 2022).

As avaliações são conduzidas utilizando modelos matemáticos que consideram os custos diretos, como despesas médicas, e custos indiretos, como a perda de produtividade. A coleta de dados é essencial, abrangendo custos médicos, resultados clínicos, preferências dos pacientes e dados epidemiológicos (HUTER, 2020).

Esses métodos compreendem diversas abordagens, cada uma oferecendo *insights* valiosos sobre as intervenções em saúde. Entre os principais métodos de avaliação econômica em saúde, destacam-se: Análise de Custo-Efetividade (ACE), Análise de Custo-Utilidade (ACU), Análise de Custo-Benefício (ACB), Análise de Impacto Orçamentário (AIO), Análise de Minimização de Custos (AMC), Análise de Eficiência Econômica (AEE) e Análise de Sensibilidade (AS), abordados

detalhadamente a seguir (MARINHO, 2023; HEITOR, 2020; MEDEIROS, 2018; ASARIA, 2016; BRASIL, 2014; DAVID, 2013)

1.9.1 Análise de Custo-Efetividade (ACE)

A ACE busca identificar a intervenção que oferece o maior benefício pelo menor custo avaliando e comparando a eficiência de diferentes intervenções ou tratamentos médicos. Este método busca determinar a relação entre os custos associados a uma intervenção e os benefícios gerados em termos de desfechos de saúde (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

Na ACE, os custos são comparados aos desfechos clínicos ou de saúde obtidos com a intervenção. A principal métrica empregada na ACE é o custo por unidade de resultado em saúde (como o custo por ano de vida salvo, por exemplo). Isso permite comparar a efetividade de diferentes intervenções, considerando os custos associados a cada uma delas. O objetivo é identificar quais intervenções proporcionam os melhores resultados em saúde com o menor custo possível (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

A métrica de desfecho predominantemente empregada para o cálculo de custo-efetividade consiste nos anos de vida ajustados pela qualidade, do inglês, *quality-adjusted life year* (QALY). A análise de custo-efetividade é frequentemente representada por meio da relação de custo-efetividade incremental, do inglês, *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), que reflete a relação entre a alteração nos custos e a alteração nos efeitos (BLEICHRODT, 1999).

A ACE é particularmente importante na alocação de recursos limitados na área da saúde. Ela auxilia gestores, profissionais de saúde e tomadores de decisão a direcionarem os investimentos para as intervenções que oferecem o melhor retorno em termos de saúde para a população, levando em conta os recursos financeiros disponíveis (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

As limitações da ACE consistem na mensuração dos desfechos em saúde. Porém, tal mensuração nem sempre é direta, e o estabelecimento de valores monetários para esses desfechos pode ser complexo. Além disso, a ACE não leva em consideração aspectos éticos ou preferências individuais, focando principalmente na eficiência do uso dos recursos (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

1.9.2 Análise de Custo-Utilidade (ACU)

A ACU é orientada pela mensuração dos desfechos em saúde por meio de medidas de utilidade, frequentemente utilizando QALYs como unidade de resultado. Os QALYs combinam a quantidade e a qualidade de vida, permitindo comparar e avaliar intervenções com base na melhoria da qualidade de vida que proporcionam (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

A ACU fornece uma estrutura sistemática para a tomada de decisões na área da saúde, pois considera não apenas os aspectos clínicos e custos, mas também as preferências e percepções dos pacientes sobre sua própria saúde. Além disso, é um instrumento valioso para avaliar a relação custo-efetividade de novas tecnologias e intervenções médicas em relação às práticas convencionais (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

O cálculo do custo por QALY permite comparar diferentes intervenções de saúde, considerando tanto os custos financeiros associados quanto os ganhos de qualidade de vida proporcionados. Esse indicador auxilia na alocação eficiente de recursos, identificando as intervenções que oferecem o melhor custo-benefício em termos de melhoria na qualidade de vida dos pacientes (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

As limitações da ACU estão na obtenção de dados precisos sobre a qualidade de vida dos pacientes, a atribuição de valores às diferentes condições de saúde e a variação das preferências individuais. Esses aspectos podem introduzir incertezas e limitações na interpretação dos resultados da análise (ASARIA, 2015; ASARIA, 2016).

1.9.3 Análise de Custo-Benefício (ACB)

A ACB é um método na análise econômica em saúde, empregado para avaliar e comparar as intervenções médicas, programas ou políticas de saúde, considerando não apenas os custos envolvidos, mas também os benefícios resultantes. Esse método tem como objetivo fundamental quantificar e comparar os custos e os benefícios de uma intervenção em termos monetários, possibilitando uma tomada de decisão informada e eficiente no âmbito da saúde pública e privada (DAVID, 2013).

Na ACB, os custos e benefícios são mensurados e expressos em termos monetários, permitindo uma comparação direta e uma análise mais abrangente das

implicações financeiras de uma intervenção. Os custos podem abranger despesas diretas, como custos médicos diretos, custos indiretos, como perda de produtividade, e os custos de oportunidade associados à intervenção (DAVID, 2013).

Por outro lado, os benefícios normalmente são expressos em termos monetários, refletindo as melhorias na saúde ou outros aspectos socioeconômicos decorrentes da intervenção. Medidas como anos de vida salvos, redução de casos de doenças, ganhos de produtividade ou melhorias na qualidade de vida são convertidas em valores monetários para serem comparadas diretamente aos custos (DAVID, 2013).

A ACB permite a avaliação da eficiência de uma intervenção ao calcular a relação entre os custos e os benefícios obtidos. Uma relação custo-benefício > 1 indica que os benefícios monetários superam os custos, enquanto uma relação < 1 sugere que os custos superam os benefícios (DAVID, 2013).

1.9.4 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

A AIO avalia o impacto financeiro de uma intervenção no orçamento de um sistema de saúde, considerando o custo incremental para a sociedade ou sistema de saúde decorrente da implementação dessa intervenção (SILVA, 2017).

A AIO é um método essencial na avaliação de tecnologias em saúde, concentrando-se na avaliação dos custos e despesas associados à incorporação de novas intervenções no sistema de saúde. Ao contrário de outras análises econômicas que se concentram na eficácia clínica e na relação custo-efetividade, a AIO enfoca a viabilidade financeira e os impactos orçamentários que a adoção de uma nova tecnologia ou intervenção pode ter em um sistema de saúde (SILVA, 2017).

Essa análise busca estimar os custos financeiros diretos e indiretos associados à implementação de uma intervenção em larga escala, levando em consideração aspectos como custos de tratamento, custos de monitoramento, custos de diagnóstico, custos de administração, entre outros. Além disso, a AIO avalia o impacto potencial no orçamento do sistema de saúde ao longo do tempo, considerando projeções de longo prazo, variações nos custos e na demanda dos serviços de saúde (SILVA, 2017).

A AIO desempenha um papel crucial na formulação de políticas de saúde e na tomada de decisões relacionadas à incorporação de novas tecnologias, pois fornece informações fundamentais aos gestores de saúde e formuladores de políticas sobre a sustentabilidade financeira das intervenções. Essa análise permite identificar as implicações econômicas e orçamentárias de uma nova intervenção e auxilia na alocação eficiente de recursos, garantindo a equidade e a eficácia do sistema de saúde (SILVA, 2017).

As limitações da AIO abrangem a necessidade de prever com precisão os custos futuros, considerar incertezas e variações nos custos ao longo do tempo e avaliar adequadamente os efeitos indiretos e intangíveis das intervenções. Esses aspectos podem representar dificuldades na interpretação dos resultados e exigir estratégias adicionais para mitigar incertezas (SILVA, 2017).

1.9.5 Análise de Minimização de Custos (AMC)

A AMC tem como objetivo encontrar a opção terapêutica mais econômica para alcançar um resultado específico, considerando apenas os custos e sem levar em conta outras variáveis de resultado. É particularmente útil quando os resultados clínicos ou os desfechos de saúde são semelhantes ou idênticos entre as opções comparadas. Diferentemente de outros métodos de análise econômica, como a ACE ou a ACU, a AMC se concentra exclusivamente na comparação de custos, pressupondo eficácia clínica ou desfechos idênticos entre as intervenções (HEITOR, 2020).

A AMC é frequentemente aplicada em situações onde diferentes intervenções terapêuticas têm eficácia comprovada similar, e a decisão é baseada unicamente nos custos associados a cada intervenção. Este método não leva em conta questões de eficácia, efetividade ou valorização dos desfechos clínicos, mas concentra-se estritamente na minimização dos custos, permitindo aos tomadores de decisão identificar a alternativa de menor custo entre intervenções similares (HEITOR, 2020).

No entanto, a AMC deve ser utilizada com cuidado, já que sua aplicação pressupõe a equivalência nos desfechos clínicos, o que nem sempre reflete a realidade. Em alguns contextos, a avaliação exclusiva dos custos pode não capturar todos os aspectos relevantes para a tomada de decisão, como a qualidade de vida dos pacientes ou outros desfechos consideráveis para os envolvidos (HEITOR, 2020).

1.9.6 Análise de Eficiência Econômica (AEE)

A AEE é uma ferramenta analítica essencial na área da economia da saúde, focada na avaliação e comparação da alocação de recursos em diferentes intervenções ou programas de saúde. Seu objetivo principal é determinar como os recursos limitados podem ser utilizados de maneira mais eficiente para maximizar os resultados de saúde, levando em consideração custos e benefícios (MARINHO, 2023).

Essa abordagem se baseia na comparação sistemática entre as intervenções, buscando identificar aquelas que fornecem os maiores benefícios em relação aos custos incorridos. Geralmente, a AEE utiliza métricas como QALYs ou anos de vida, do inglês, *life years* (LYs) salvos para quantificar os benefícios de saúde, enquanto os custos são avaliados em termos monetários (MARINHO, 2023).

A AEE emprega diferentes métodos, como Análise de Custo-Efetividade (ACE), Análise de Custo-Utilidade (ACU) e Análise de Minimização de Custos, para comparar alternativas de intervenção. Ela permite aos formuladores de políticas de saúde identificar quais intervenções oferecem maior eficiência e valor em termos de custo por unidade de benefício de saúde (MARINHO, 2023).

Essa análise tem grande relevância na formulação de políticas de saúde e na alocação de recursos, pois oferece uma estrutura objetiva para priorizar intervenções com base em sua eficiência econômica. No entanto, a AEE também apresenta limitações, como a necessidade de considerar variações contextuais, a interpretação dos resultados e a consideração de valores e preferências individuais na avaliação da eficiência (MARINHO, 2023).

1.9.7 Análise de Sensibilidade (AS)

A AS é uma abordagem amplamente utilizada na economia da saúde para examinar a robustez e a variabilidade dos resultados de um modelo econômico ou de uma ACE em resposta a mudanças nos parâmetros e nas premissas adotadas. Esse método tem o propósito de avaliar a incerteza associada aos valores usados nos cálculos econômicos e compreender como tais incertezas podem influenciar os resultados finais (BRASIL, 2014).

O objetivo primordial da AS é identificar quais variáveis ou premissas têm o maior impacto nos resultados da análise. Isso geralmente envolve modificar um ou mais parâmetros-chave, como custos, taxas de incidência, valores de eficácia, duração da intervenção, entre outros, para entender como essas alterações podem afetar as conclusões do estudo (BRASIL, 2014).

Existem várias técnicas de AS, incluindo análise univariada, análise multivariada, análise de cenários e análise probabilística. Na análise univariada, cada parâmetro é alterado individualmente, mantendo os demais constantes, para avaliar seu impacto nos resultados. Já na análise multivariada, múltiplos parâmetros são variados simultaneamente para examinar seu efeito combinado. A análise de cenários envolve a modificação de conjuntos completos de premissas para examinar diferentes contextos possíveis. Por fim, a análise probabilística utiliza distribuições de probabilidade para representar a incerteza nos parâmetros e simula milhares de iterações para avaliar a variabilidade nos resultados (BRASIL, 2014).

1.10 Avaliação Econômica do Tisagenlecleucel e o método escolhido: Análise de Custo-Efetividade

A avaliação econômica desempenha um papel fundamental na tomada de decisões em saúde, especialmente no contexto de terapias inovadoras como o Tisagenlecleucel para tratamento da LLA-B R/R. Entre os diversos métodos de avaliação econômica em saúde, a ACE destaca-se como uma abordagem superior para avaliar a relação entre custos e benefícios em termos de efetividade clínica (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017). Destacam-se alguns pontos acerca do ACE ser preferível em relação a outros métodos de análise econômica para avaliar o Tisagenlecleucel:

- **Foco na Efetividade Clínica e Custos Relativos à Saúde:** A ACE considera não apenas os custos financeiros associados ao tratamento, mas também a efetividade clínica em termos de desfechos de saúde relevantes, como sobrevida, qualidade de vida e eventos clínicos importantes. Isso permite uma comparação direta entre o Tisagenlecleucel e as terapias convencionais em termos de custo por unidade de saúde ganha, evidenciando dados sobre a relação custo-efetividade das opções terapêuticas disponíveis (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017).

- **Avaliação da Utilidade dos Recursos de Saúde:** A ACE avalia como os recursos limitados em saúde são utilizados para alcançar os melhores resultados possíveis para os pacientes. Ao considerar a efetividade clínica em relação aos custos associados, a ACE permite uma alocação mais eficiente dos recursos de saúde, garantindo que os tratamentos que proporcionam o maior benefício para os pacientes sejam priorizados (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017).
- **Comparação Direta com Alternativas Terapêuticas:** A ACE permite uma comparação direta entre o Tisagenlecleucel e as terapias convencionais disponíveis para LLA-B R/R, fornecendo informações claras sobre a relação custo-efetividade relativa das diferentes opções de tratamento. Isso auxilia na identificação das intervenções de saúde que oferecem o melhor valor para o dinheiro investido (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017).
- **Consideração de Incertezas e Variabilidade nos Dados:** A ACE incorpora análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados em face de incertezas nos dados e modelos utilizados. Isso ajuda a fornecer uma avaliação mais completa e realista da incerteza em torno das estimativas de custo-efetividade do Tisagenlecleucel em comparação com as terapias convencionais (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017).
- **Relevância para Tomadores de Decisão em Saúde:** A ACE fornece informações acionáveis para tomadores de decisão em saúde, incluindo formuladores de políticas públicas, gestores de saúde e clínicos, auxiliando na seleção e financiamento de intervenções de saúde que maximizam a efetividade clínica dentro dos recursos disponíveis (DRUMMOND, 2015; NEUMANN, 2017).

1.11 Recomendações sobre ICER nas terapias avançadas no Brasil

No contexto do Brasil, em 2017, foi realizado um projeto no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI SUS) para revisar as avaliações de tecnologias em saúde realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) no período de 2012 a 2016. Esse projeto teve um foco especial no ICER a fim de analisar a incorporação ou rejeição das tecnologias em saúde. Os valores calculados para o

limiar de custo-efetividade foram de R\$ 40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por YL ganhos para o ano de 2022. Esses valores serão atualizados anualmente de acordo com a variação do Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro (BRASIL, 2022).

Depreende-se que valores acima de R\$ 100.000,00 possivelmente serão considerados altos, tendo em vista que houve casos de não incorporação de tecnologias com valores acima desse patamar, apesar do ICER não ter sido formalmente considerado alto. Uma crítica a essa abordagem é que ela não busca maximizar os ganhos em saúde, pois não permite um aumento total nos ganhos em saúde em troca de ineficiência (BRASIL, 2022).

Em situações que sejam consistentes com a hipótese de limiares alternativos, um limiar de até 3 vezes o valor de referência é considerado aceitável. Tecnologias avançadas (como terapias gênicas ou celulares) e aquelas indicadas para doenças ultrarraras (com menos de 1 caso em cada 50.000 pessoas) não foram incluídas na regulamentação, pois serão tratadas com critérios específicos a serem definidos posteriormente pela CONITEC. Com um grau de concordância de 100% nas escolhas entre os membros da CONITEC, foi observado uma preferência por aprofundar as discussões sobre temas específicos no contexto das decisões da CONITEC relacionadas a tecnologias avançadas e doenças ultrarraras (BRASIL, 2022).

2. JUSTIFICATIVA

A LLA é uma neoplasia hematológica grave que afeta principalmente crianças (85% dos casos) causando um impacto significativo na morbidade e mortalidade global (TEACHEY, 2020). No Brasil, assim como em muitos outros países de média e baixa renda, a LLA representa uma importante carga econômica para o sistema de saúde devido à sua complexidade no diagnóstico e tratamento. No entanto, apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, os pacientes com LLA-B R/R continuam enfrentando desafios significativos em termos de terapias avançadas.

Nesse contexto, a terapia avançada com Tisagenlecleucel emergiu como uma abordagem promissora para o tratamento da LLA-B R/R em crianças e jovens adultos, demonstrando eficácia significativa com RC de 81% dos casos (MAUDE, 2018). No entanto, o custo associado a essa terapia é substancialmente elevado (US\$ 475.000 e R\$1.756.346,30 estabelecida pela fabricante), levantando questões essenciais

sobre a relação custo-efetividade dessa intervenção em comparação com as alternativas terapêuticas convencionais (BASH, 2017; ANVISA,2024).

Ademais, percebem-se lacunas no conhecimento sobre a mortalidade por LLA no Distrito Federal- Brasil que possam fornecer evidências para orientar decisões clínicas, políticas de saúde e alocação de recursos em um contexto nacional. Tendo isso em vista, os resultados desta tese de doutorado podem ter implicações consideráveis para o desenvolvimento de diretrizes de tratamento baseadas em evidências, o acesso equitativo a terapias inovadoras e o aprimoramento da qualidade do cuidado oferecido aos pacientes com LLA-B R/R no Brasil.

Esse conhecimento científico buscou apoiar de forma direta ou indireta os *stakeholders* (partes interessadas) que atuam com a temática da LLA como:

- Profissionais de Saúde: auxiliando na tomada de decisões clínicas informadas, permitindo a seleção da terapia mais adequada para os pacientes com LLA-B R/R com base em considerações clínicas, econômicas e de eficácia.
- Comunidade Acadêmica Científica: contribuindo para o avanço do conhecimento científico e clínico no campo da oncologia, fornecendo dados esclarecedores sobre a eficácia e custo-efetividade de novas terapias para LLA-B R/R com o desenvolvimento de novas pesquisas.
- Formuladores de Políticas Públicas e Governo: fornecendo evidências para apoiar a inclusão de terapias avançadas, como Tisagenlecleucel, em protocolos de tratamento padronizados e diretrizes nacionais de saúde, garantindo o acesso equitativo a essas terapias para todos os pacientes que delas necessitam.
- Sociedade Civil e População em Geral: promovendo a conscientização sobre a importância da pesquisa em saúde e a necessidade de investimentos em terapias inovadoras para melhorar os resultados de sobrevida global e a qualidade de vida de crianças e jovens adultos com LLA-B R/R.
- Indústria Farmacêutica: instigando a colaboração entre a indústria e o setor público na busca por soluções terapêuticas inovadoras e acessíveis para o tratamento da LLA-B R/R, promovendo o desenvolvimento e a disponibilidade de novas terapias no mercado mundial.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a mortalidade por leucemia linfoblástica aguda no Distrito Federal - Brasil e a relação de custo-efetividade global da terapia avançada Tisagenlecleucel versus as terapias convencionais de LLA-B R/R.

3.2 Objetivos Específicos

Identificar a tendência e a distribuição espacial dos óbitos por LLA no período de 2000 a 2020 no Distrito Federal, Brasil;

Avaliar a relação de custo-efetividade do Tisagenlecleucel em comparação com terapias de resgate convencionais em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B R/R.

4. PERCURSO METODOLÓGICO

4.1 Método (Artigo 1)

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, de estudo ecológico de série temporal que buscou uma abordagem epidemiológica visando investigar as relações temporais dos óbitos por LLA entre variáveis de interesse disponíveis no SIM, relativas à população do Distrito Federal, Brasil, ao longo do período de 2000-2020.

Este método (SHUMWAY, 2017) analisa dados agregados ao longo de períodos sequenciais para identificar tendências ou padrões de incidência, prevalência ou outros indicadores de saúde que possam fornecer compreensões sobre as associações entre exposições e resultados em nível populacional desempenhando um papel útil para a epidemiologia, formulação de políticas de saúde e intervenções públicas.

4.1.1 Cenário do Estudo

O Distrito Federal é uma das 27 unidades federativas do Brasil, está localizado na Região Centro-Oeste. Destaca-se por ser a menor unidade federativa no território brasileiro e singularmente desprovido de divisões municipais, sendo fragmentado em 35 regiões administrativas. Sua extensão territorial abrange 5.779.784 km² (IBGE, 2021). O território do Distrito Federal abriga a capital do Brasil, Brasília, que

simultaneamente desempenha o papel de sede governamental do Distrito Federal (DISTRITO FEDERAL, 2023).

A população estimada para o Distrito Federal, Brasil foi de 3.094.325 habitantes em 2021, com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,824 e renda média mensal per capita em torno de R\$ 2.686,00 em 2020 (IBGE, 2023).

4.1.2 Elaboração do Estudo

Para definição do escopo do projeto, contou-se com a equipe da Secretaria de Vigilância em Saúde do Estado do Distrito Federal e do Laboratório Interdisciplinar de Biociências da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) que contribuíram na escolha da doença a ser investigada (LLA), obtenção do banco de dados específico para o subtipo aguda, as variáveis de análise, nos ajustes metodológicos quanto ao objeto a ser estudado e as perspectivas abordadas no contexto do SIM.

4.1.3 Questões Éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS) da Secretária de Saúde do Estado do Distrito Federal (SES-DF), sob parecer CAAE: 95486818.0.0000.5553 (Anexo 1) que buscou a conformidade com a Resolução 466/2012 e 580/2018 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi parte do projeto de pesquisa que tem como título: "Validade e confiabilidade dos indicadores de mortalidade do Distrito Federal".

4.1.4 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: os óbitos por LLA na população do Distrito Federal obtidos no SIM, entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2020, sem restrição de idade.

Critérios de exclusão foram os casos inconclusivos, nos quais não foi possível definir a LLA como causa básica do óbito, ou com informações insuficientes para diagnosticar essa morbidade.

4.1.5 Tamanho da Amostra

Os participantes desta pesquisa foram a população do Distrito Federal com *status* de óbitos por LLA entre o período de 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro

de 2020. Os dados foram obtidos no SIM, por meio do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), que obtém os dados das certidões de óbito e fichas de investigação de causa básica de óbito. Os óbitos foram classificados pelo código (C91.0), referente a LLA, de acordo com a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) (WHO, 2010).

4.1.6 Coleta de dados

Inicialmente, as DO foram rastreadas por uma equipe treinada que buscou informações nos prontuários de saúde-doença-assistencial para avaliar a história clínica pregressa, bem como exames de imagem e laboratoriais realizados nos indivíduos que faleceram, para confirmar a causa básica do óbito registrada no SIM. Após essa etapa, foi construído um banco de dados com informações sobre óbitos por LLA no período estudado no software Stata (STATA, 2020).

4.1.7 Análise de dados

O coeficiente de mortalidade foi a variável dependente e o ano civil a variável independente. As covariáveis que compuseram a caracterização da população foram faixa etária, raça/cor da pele, sexo e escolaridade.

Os coeficientes de mortalidade por LLA foram calculados, anualmente, com base nas estimativas populacionais disponibilizadas pela Empresa de Planejamento do Distrito Federal (ANTUNES, 2015). Para o cálculo dos coeficientes, o denominador foi o número total de óbitos entre os moradores do Distrito Federal e o numerador foi a população estimada em 1º de janeiro de cada ano civil. Os coeficientes de mortalidade foram analisados segundo idade e sexo.

A transformação logarítmica dos coeficientes de mortalidade e a regressão linear de Prais-Winsten foram utilizadas para análise de tendência temporal e para medir os valores dos intervalos de confiança beta (b_1) e 95% (IC 95%) (b_1 mínimo e b_1 máximo). Após esta etapa, foi calculada a Variação Percentual Anual (APC): Taxa de Incremento, pela fórmula: $[(-1+10^{b_1}) * 100\%]$ com respectivos intervalos de confiança de 95% $[(-1+10^{b_1\text{mínimo}}) * 100\%; (-1+10^{b_1\text{máximo}}) * 100\%]$ (ANTUNES, 2015). A tendência foi aumentada quando APC e IC 95% foram positivos; diminuiu quando APC e IC 95% foram negativos; e estacionária quando APC apresentou valores negativos ou positivos e IC 95% incluiu o valor zero. O teste de Durbin-Watson foi

aplicado para verificar a autocorrelação. As análises foram feitas no Stata, versão 16, número de série: 301606315062 (STATA, 2020). A plotagem dos gráficos foi elaborada no software R (versão 4.3.1).

4.2 Método (Artigo 2)

Trata-se de uma revisão sistemática sendo um método essencial para a sistematização de evidências na pesquisa científica. Foi empregada para consolidar, avaliar e comunicar de maneira abrangente os resultados e implicações de um extenso conjunto de dados. Sua relevância foi particularmente notável, uma vez que pode sintetizar os resultados de diversos estudos independentes que investigam a mesma questão, mesmo quando apresentam resultados conflitantes (HIGGINS & GREEN, 2011). Este método não se limita exclusivamente à abordagem de Política Baseada em Evidências para tomada de decisões em políticas de saúde, destacando-se também como uma estratégia versátil e determinante para a análise crítica e síntese de evidências científicas. Esta pesquisa foi estruturada segundo os parâmetros do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE, 2021).

4.2.1 Cenário do Estudo

Esta revisão sistemática não restringiu o cenário do estudo, dessa forma as evidências obtidas foram sistematizadas no cenário mundial. Isso significa que em sua aceção mais abrangente, o termo "mundo" denota a totalidade de países e territórios, abarcando o conjunto da realidade ou a totalidade de tudo que é evidenciado no globo terrestre.

4.2.2 Elaboração do Estudo

A pergunta de pesquisa foi baseada no acrônimo PICOS descrita da seguinte forma: “Qual é o custo-efetividade da terapia avançada Tisagenlecleucel em relação ao tratamento convencional para Leucemia Linfoblástica Aguda de células B Recidivante/ Refratária em crianças e jovens adultos?” (Material suplementar 1). A estratégia de busca na literatura foi construída utilizando os seguintes descritores que foram consultados no vocabulário controlado *Medical Subject Headings* (MESH): “*Child*”, “*Child, Preschool*”, “*Infant*”, “*Adolescent*”, “*Genetic Therapy*”, “*Cell- and Tissue-Based Therapy*”, “*Tissue Engineering*”, e “*Precursor Cell Lymphoblastic*”

Leukemia-Lymphoma", aplicados de forma estruturada e com as especificidades necessárias nas bases de dados eletrônicas: *MEDLINE via PubMed, EMBASE, Lilacs, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science e MedRXIV*. A estratégia de busca foi validada pelo *Checklist Peer Review of Electronic Search Strategie (PRESS)* e a busca foi realizada em janeiro de 2022 (Material Suplementar 1).

4.2.3 Critérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão, foram considerados os Ensaio Clínicos Randomizados Controlados de Fase I, II, III e estudos de coorte prospectivos/retrospectivos que compararam a relação de custo-efetividade entre a terapia avançada de Tisagenlecleucel com as terapias convencionais em pessoas de 0 a 25 anos com LLA-B R/R. Não houve restrição temporal ou de idioma.

Os critérios de exclusão foram: estudos que não reportaram claramente o método usando a terapia avançada Tisagenlecleucel, estudos que compararam apenas terapias convencionais ou apenas terapias avançadas e estudos que utilizaram métodos mistos associados aos Ensaio Clínicos Randomizados Controlados de Fase I, II, III e aos estudos de coorte prospectivos/retrospectivos.

4.2.4 Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi obtido considerando o N amostral dos estudos selecionados nesta revisão sistemática levando em consideração o grupo da terapia avançada Tisagenlecleucel e o outro grupo das terapias convencionais.

4.2.5 Coleta de dados

Para a organização dos artigos e remoção das duplicidades foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley versão 1.18 e para seleção dos artigos foi utilizado a plataforma Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org>) na qual foi feita a leitura de título e resumo por dois pesquisadores de forma independentes (A.M.A e V.R.T). As divergências foram resolvidas de forma independente por um terceiro pesquisador (J.L.C). Após essa etapa, foi realizada a leitura do texto completo por dois autores (A.M.A e V.R.T) independentemente. Adicionalmente, a lista de referências dos estudos incluídos foi consultada para verificar estudos potencialmente elegíveis não identificados na busca nas bases de dados.

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores (A.M.A e V.R.T) usando um formulário de extração no Microsoft Excel 2016, sendo as discrepâncias resolvidas por consenso com terceiro pesquisador (A.C.M.G.F). Os autores dos artigos selecionados, quando necessário, foram contatados para fornecer informações adicionais. O formulário de extração de dados incluiu as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país, delineamento do estudo, objetivo, população-alvo, número de participantes, descrição do grupo controle, descrição do grupo exposto, posologia, tempo de acompanhamento, taxa de descontinuação, eventos adversos (EAs), custo-efetividade, limitações e financiamento.

Dentre os desfechos analisados, foram considerados para eficácia LYs; e QALYs. Para a segurança, foram considerados os custos de tratamento de EAs decorrentes do uso da terapia avançada Tisagenlecleucel, assim como das terapias convencionais presentes nos estudos elegíveis e nos documentos com informações prescritivas na FDA e *European Medicines Agency* (EMA). Para a análise de custo-efetividade considerou-se custos totais, custos de administração, custo de medicamento, ICER com desconto por QALYs ganhos.

A moeda utilizada nesta revisão sistemática foi o dólar 2018 (ano seguinte à aprovação da terapia Tisagenlecleucel pelo FDA). A plataforma financeira utilizada foi *investing.com* que permitiu a padronização e conversão das diferentes moedas presentes nos estudos elegíveis.

4.2.6 Viés de relato e qualidade das evidências

A qualidade da redação dos estudos incluídos e o risco de viés foi avaliada usando o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (HUSEREAU, 2022). O CHEERS17 é composto por 24 itens que foram preenchidos da seguinte forma: quando a resposta foi sim colocou-se o número da página e linha e quando a resposta foi não, colocou-se "não consta" (HUSEREAU, 2022). A avaliação aconteceu de maneira independente por dois revisores (A.M.A, e V.R.T) e as divergências foram resolvidas por consenso com terceiro revisor (A.C.M.G.F).

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o software online GRADEpro (<https://gradepr.org/>). O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que permitiu uma avaliação crítica da

qualidade da evidência para cada desfecho, considerando quatro níveis, que representam a confiança da estimativa dos efeitos apresentados em muito baixa, baixa, moderada ou alta, conforme os seguintes critérios de avaliação: Limitações metodológicas (Risco de viés); Inconsistência; Evidência Indireta; Imprecisão; e Viés de publicação (MUSTAFA, 2013).

4.2.7 Questões Éticas

O método adotado no presente estudo dispensa aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), contudo foi rigorosamente desenhado e implementado em consonância com as questões éticas estabelecidas na Declaração de Helsinque.

Além disso, o protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado com o registro na plataforma *International prospective register of systematic reviews* PROSPERO CRD42021266998, garantindo maior credibilidade e segurança na coleta de dados e a condução da revisão sistemática em pesquisas científicas. Cabe mencionar que o PROSPERO é um repositório global que abrange revisões sistemáticas cujos protocolos são registrados de forma prospectiva, documentando e mantendo de maneira permanente as principais características do protocolo. A finalidade do PROSPERO é fornecer uma listagem abrangente de revisões sistemáticas registradas no início, visando prevenir a duplicação e minimizar oportunidades de viés de relato. Este registro facilita a comparação entre a revisão concluída e o planejamento original delineado no protocolo (PROSPERO, 2024).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultados obtidos nesta tese são apresentados a seguir os seguintes documentos, que atendem aos requisitos do doutorado acadêmico no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade de Brasília (UnB): 1) o artigo 1 intitulado "*A systematic review on the cost-effectiveness assessment of tisagenlecleucel for refractory or relapsing B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) treatment in children and Young adults*" foi submetido na revista *Cytotherapy*, em 9 de setembro de 2022 e aprovado para publicação em 26 de maio de 2023, que apresenta qualis CAPES A2; Fator de Impacto de 6.196, 2) o artigo 2 intitulado "*Acute Lymphoblastic Leukemia Mortality trend in the Federal District, Brazil, 2000- 2020*" foi submetido na revista *Concilium*, em 11 de janeiro de 2024 e foi aceito para publicação

(versão pre-print), apresenta qualis CAPES A2. Os dados são apresentados e discutidos abaixo.

5.1 Artigo 1



DOI: XXX | TAXA ATÉ 4 AUTORES E 15 PGS: R\$ 999,90 | TEMPLATE Nº CLMIAN24

Acute Lymphoblastic Leukemia Mortality trend in the Federal District, Brazil, 2000- 2020

Tendência de mortalidade por Leucemia Linfoblástica Aguda no Distrito Federal, Brasil, 2000- 2020

Received: 2024-00-00 | Accepted: 2024-00-00 | Published: 2024-00-00

Aurélio Matos Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8807-1257>

Medical Sciences Program, University of Brasilia and Researcher Oswaldo Cruz Foundation Brasilia, Brazil

E-mail: aurelio.andrade@fiocruz.br

Nicholas Illenberger

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4967-0390>

Department of Population Health, New York University Grossman School of Medicine, USA

E-mail: nicholas.illenberger@nyulangone.org

Felipe Saldanha-Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4200-0821>

Laboratory of Hematology and Stem Cells, Faculty of Health University of Brasilia, Brazil

E-mail: felipearaujo@unb.br

Ana Claudia Moraes Godoy Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-9848>

Epidemiology Surveillance, Federal District Health State Department, Brazil

E-mail: aninha_m_godoy@hotmail.com

Juliana Lott Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1423-0523>

Interdisciplinary Biosciences Laboratory, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brazil

E-mail: juliana.lott@unb.br

CPF: 068.819.466-43

ABSTRACT

Objective: To identify the trend and spatial distribution of deaths from ALL from 2000 to 2020 in the Federal District, Brazil. Method: This is ecological time series study in which data were obtained from Brazil's Mortality Information System. The population was obtained through death certificates and investigation forms of the underlying cause of death classified by code C91.0 for Acute Lymphoblastic Leukemia in the International Classification of Diseases from 2000 to 2020 in the Federal District, Brazil. Statistical analysis was performed using Prais-Winsten linear regression. Results: The deaths from ALL predominantly occurred in male (51.70%), single (60.41%), and white (52.16%) subjects, as well as in those with four to seven years of schooling (27.37%). During the last 20 years, ALL mortality increased among subjects aged 0-4 and 50-59 years, with increment rates of 9.0% and 8.7% respectively. In children, ALL generally has a short latency time, progressing more quickly and invasively. Conclusions: Knowledge regarding mortality patterns for ALL in the Federal District will allow optimizing the allocation of federal and local resources, as well as understanding gaps in diagnosis and specific therapies that still need attention on the part of public policy makers.

Keywords: Acute Lymphocytic Leukemia; Mortality Registries; Ecological Studies; Time Series Studies; Brazil

RESUMO

Objetivo: Identificar a tendência e a distribuição espacial dos óbitos por LLA no período de 2000 a 2020 no Distrito Federal, Brasil. Método: Trata-se de um estudo ecológico de série temporal cujos dados foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil. A população foi obtida por meio de declarações de óbito e fichas de investigação da causa básica do óbito classificada pelo código C91.0 para Leucemia Linfoblástica Aguda na Classificação Internacional de Doenças de 2000 a 2020 no Distrito Federal, Brasil. A análise estatística foi realizada por meio de regressão linear de Prais-Winsten. Resultados: Os óbitos por LLA ocorreram predominantemente em indivíduos do sexo masculino (51,70%), solteiros (60,41%) e brancos (52,16%), bem como naqueles com quatro a sete anos de escolaridade (27,37%). Durante os últimos 20 anos, a mortalidade por LLA aumentou entre indivíduos com idades entre 0-4 e 50-59 anos, com taxas de incremento de 9,0% e 8,7%, respectivamente. Em crianças, a LLA geralmente apresenta um tempo de latência curto, progredindo de forma mais rápida e invasiva. Conclusão: O conhecimento dos padrões de mortalidade por LLA no Distrito Federal permitirá otimizar a alocação de recursos federais e locais, bem como compreender lacunas no diagnóstico e nas terapias específicas que ainda necessitam de atenção por parte dos formuladores de políticas públicas.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Aguda; Registros de Mortalidade; Estudos Ecológicos; Estudos de Séries Temporais; Brasil

INTRODUCTION

Research and development of new therapies for leukemias is accelerating. Even so, leukemia ranks 10th in terms of number of deaths among types of cancer in the world (WHO,2020). In Brazil, it is estimated that by 2025, there will be 11,540 new cases of leukemia, showing an estimated risk of 5.90 new cases for every 100,000 men and 4.78 for every 100,000 women (INCA, 2022a). In the Federal District, where the capital of Brazil is located, leukemias represented the fourth largest cause of death in men and seventh in women among malignant neoplasms of primary location in 2020(INCA, 2022b).

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a type of leukemia that develops specifically in white blood cells. It is a malignant disease that initiates in the bone marrow, in which a large number of abnormal lymphoid cells are produced. The disease progresses rapidly with cancer cells affecting other lymphoid organs and disseminating in the bloodstream (NIH, 2023). Among leukemias, ALL is the most recurrent neoplasm among childhood cancers, accounting for 35% of cancer cases in children (SMITH, 2006).

Important elements of ALL pathogenesis have been described, and it is recognized that exposure to benzene, ionizing radiation, undergoing previous cancer treatment using radiotherapy/chemotherapy, genetic alterations (such as Down Syndrome), infection with hepatitis B and C viruses, HTLV-1 or EBV and exposure to pesticides, formaldehyde, and industrial solvents are all conditions that increase ALL development risk (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022). Clinically, the disorder is characterized by non-specific symptoms, such as fatigue, bleeding, and infections. These symptoms are related to the anemia, thrombocytopenia, and neutropenia caused by cancer cell colonization in the bone marrow (NIH, 2023). Often confused with other diseases that share nonspecific symptoms, ALL has a challenging and frequently delayed diagnosis and therapy (WAR, 2015). The early identification of hematological, cytogenetic and immunophenotypic characteristics related to the diagnosis of ALL is extremely important to prevent disease progression and improve patient prognosis (CHENNAMADHAVUNI,2022).

ALL incidence is continuously growing, interfering with the lifestyle of patients, families, communities and also the organization of health systems. Over the last few

years, ALL management has witnessed important improvements, significantly improving patient prognosis (BISPO, 2020). Nevertheless, ALL treatments are not equally accessible in different parts of the globe due to the differential impact of such technologies between populations.

In Brazil, the Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS), a public health care system, is prepared to manage cases of ALL; however, there are still difficulties in providing rapid access to early diagnosis and timely therapy (BOQUIMPANI., 2021). In this context, notifications about mortality due to ALL are essential to inform managers and public policy makers. This information may contribute to improvements in clinical practice, as well as the planning and organization of strategies to optimize ALL management. Therefore, the present study aimed to identify the trend and spatial distribution of deaths due to ALL from 2000 to 2020, in the Federal District, Brazil.

METHOD

This is an ecological time series study that was structured using microdata made available by the Health Department of the Federal District (FEDERAL DISTRICT, 2023). The estimated population for this state was 3,094,325 inhabitants in 2021, with a Human Development Index (HDI) of 0.824 and average monthly per capita income of around R\$2,686.00 in 2020 (IBGE, 2023).

All deaths due to ALL in the population of the Federal District between January 1st, 2010 and December 31st, 2020 were included in the study. Data were obtained from Brazil's Mortality Information System, containing death certificates and investigation forms of the underlying cause of death. Deaths were classified by code (C91.0), referring to ALL, according to the 10th version of the International Classification of Diseases (ICD 10) (WHO, 2010). Exclusion criteria were inconclusive cases, in which it was not possible to define ALL as the underlying cause of death, or with insufficient information to diagnose this morbidity.

For our statistical analysis, mortality rate was treated as the dependent variable and calendar year as the independent variable. The population was characterized using the following covariates: age group, race/skin color, sex and education. First, death certificates were tracked by a trained team that searched for information in health-illness-

care records to evaluate previous clinical history, as well as imaging and laboratory tests performed on individuals who had died, to confirm the underlying cause of death registered in the Mortality Information System. Then, a database was built with information on deaths from ALL in the period studied.

The ALL mortality coefficients were calculated annually based on population estimates made available by the Federal District Planning Company (Empresa de Planejamento do Distrito Federal) (ANTUNES, 2015). To calculate the coefficients, we used the total number of deaths among residents of the Federal District as the denominator and the estimated population on January 1st of each calendar year as the numerator. Mortality coefficients were analyzed according to age and sex.

The logarithmic transformation was applied to mortality coefficients and Prais-Winsten linear regression was used to analyze temporal trends and to estimate the values of the beta (b1) and 95% (95% CI) confidence intervals. Annual Percentage Variation (APC) was calculated using the formula: $[(-1+10b1)*100\%]$ with respective 95% confidence intervals $[(-1+10b1_{\text{minimum}})]*100\%$; $[(-1+10b1_{\text{max}})]*100\%$ (ANTUNES, 2015). We concluded that mortality trends were increased when APC and 95% CI were positive; decreased when APC and 95% CI were negative, and stationary (there is insufficient evidence for a changing trend) when APC presented negative or positive values, and 95% CI included the value zero. The Durbin-Watson test was applied to verify autocorrelation. All analyses were carried out in Stata, version 16, serial number: 30160631506215 (STATA, 2020). The graphs were plotted in the R software (version 4.3.1).

This study was carried out in accordance with laws no. 466/2012 and 580/2018 of the National Health Council. This investigation is part of a main project, entitled: "Validity and reliability of mortality indicators in the Federal District", which obtained approval from the Research Ethics Committee under CAAE: 95486818.0.0000.5553.

RESULTS

In the period of 2000-2020, ALL accounted for 327 deaths in the Federal District. The highest record of deaths due to ALL occurred in 2010, during which there were 25 deaths. The population that died from ALL presented an average age of 33.6 years (\pm 24.2 years), with a median of 27 years (minimum: 0 – maximum: 99). The plurality of these

individuals were in the age group of 20-29 years (15.90%), followed by the age groups of 10-14 (11.31%) and 30-39 years (10.40%). Most subjects in the sample population were single (60.41%), male (51.70%), of white race/color (52.16%), and had obtained between four and seven years of education (27.37%). These data, as well as the total number of deaths from ALL stratified according to variables such as age group, sex, education, marital status, and race/color, can be seen in Table 1.

Table 1. Characterization of the population that died from ALL in the Federal District, Brazil, between 2000 and 2020 (n=327).

| VARIABLES | n | % |
|----------------------------------------|-----|--------|
| Age Range (years)^{*0} | | |
| 0 - 4 | 23 | 7.03% |
| 5 - 9 | 32 | 9.79% |
| 10 - 14 | 37 | 11.31% |
| 15 - 19 | 28 | 8.56% |
| 20 - 29 | 52 | 15.90% |
| 30 - 39 | 34 | 10.40% |
| 40 - 49 | 33 | 10.09% |
| 50 - 59 | 31 | 9.48% |
| 60 - 69 | 19 | 5.81% |
| 70 - 79 | 25 | 7.65% |
| ≥ 80 | 13 | 3.98% |
| Sex^{*2} | | |
| Female | 157 | 48.30% |
| Male | 168 | 51.70% |
| Education (years)^{*42} | | |
| None | 17 | 5.96% |
| 1-3 | 57 | 20.01% |
| 4-7 | 78 | 27.37% |
| 8-11 | 65 | 22.81% |
| ≥ 12 | 51 | 23.85% |
| Marital Status^{*34} | | |
| Single | 177 | 60.41% |
| Married | 78 | 26.62% |
| Widower | 22 | 7.51% |
| Legally Separated/Divorced | 11 | 3.75% |
| Stable Union | 5 | 1.71% |
| Race/color^{*3} | | |
| White | 169 | 52.16% |
| Black | 24 | 7.41% |
| Yellow | 1 | 0.31% |
| Brown | 128 | 39.50% |
| Indigenous | 2 | 0.62% |

*Number of missing data per variable

Source: Mortality Information System (SIM)

Between 2000 and 2020, the annual increment rate showed that ALL mortality increased for the age group of 0-4 and 50-59 years by 9.0% and 8.7%, respectively. For the age groups of 15-19 years and 60-69 years, it decreased at rates of -5.3% and -15.2%, respectively. The trends for overall ALL mortality were stationary considering patient gender and other age groups (Table 2).

Table 2. Annual rate of increase in ALL mortality in the Federal District, Brazil, 2000 to 2020.

| VARIABLE | INCREMENT RATE (%) | CI* 95% | TREND |
|-------------------|--------------------|-------------|------------|
| General mortality | 4.5% | -3.2; 12.7 | Stationary |
| Female | 4.7% | -3.9; 14.1 | Stationary |
| Male | 2.0% | -3.9; 8.2 | Stationary |
| 0 - 4 | 9.0% | 2.3; 16.2 | Increasing |
| 5 - 9 | -0.3% | -8.3; 8.4 | Stationary |
| 10 - 14 | 6.9% | -2.7; 17.5 | Stationary |
| 15 - 19 | -5.3% | -11.2; 1.0 | Decreasing |
| 20 - 29 | -5.4% | -14.8; 5.1 | Stationary |
| 30 - 39 | -4.5% | -13.3; 5.2 | Stationary |
| 40 - 49 | -6.6% | -16.0; 3.8 | Stationary |
| 50 - 59 | 8.7% | 1.1; 16.9 | Increasing |
| 60 - 69 | -15.2% | -20.6; -9.5 | Decreasing |
| 70 - 79 | -11.5% | -24.2; 3.4 | Stationary |
| ≥ 80 | -12.0% | -24.5; 2.5 | Stationary |

*CI: Confidence Interval

Source: Prepared by the authors (2024)

The overall average of ALL mortality in the Federal District between 2000 and 2020 was 0.58 per 100 thousand inhabitants, with a higher average coefficient in males and in the age group of ≥ 80 years. In a subgroup analysis of children, young adults, and adults, the average coefficient was higher in the age groups of 5-9 years and 10-14 years (Table 3).

Table 3. Average mortality coefficient (per 100 thousand inhabitants) according to sex and age group recorded in the Federal District, Brazil, between 2000 and 2020.

| VARIABLE | AVERAGE MORTALITY COEFFICIENT | CI 95% |
|-------------------|-------------------------------|------------|
| General mortality | 0.58 | 0.55; 0.60 |
| Female | 0.53 | 0.48; 0.57 |
| Male | 0.64 | 0.60; 0.67 |

| | | |
|---------|------|------------|
| 0 - 4 | 0.50 | 0.30; 0.69 |
| 5 - 9 | 0.72 | 0.54; 0.91 |
| 10 - 14 | 0.83 | 0.61; 1.04 |
| 15 - 19 | 0.57 | 0.40; 0.73 |
| 20 - 29 | 0.48 | 0.41; 0.54 |
| 30 - 39 | 0.35 | 0.25; 0.44 |
| 40 - 49 | 0.46 | 0.32; 0.59 |
| 50 - 59 | 0.59 | 0.39; 0.78 |
| 60 - 69 | 0.77 | 0.35; 1.18 |
| 70 - 79 | 1.80 | 1.05; 2.54 |
| ≥ 80 | 1.98 | 0.43; 3.54 |

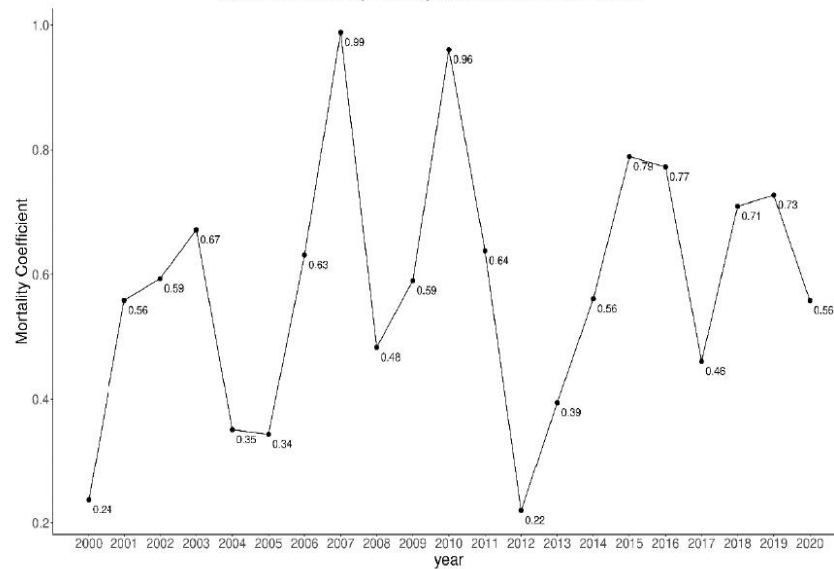
*CI: Confidence Interval

Source: Prepared by the authors (2024)

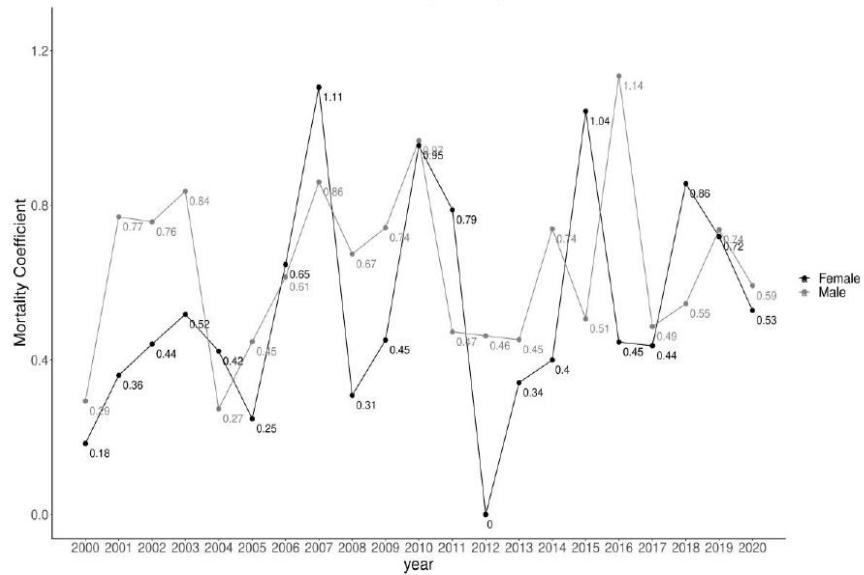
It is noteworthy that in 2007 and 2010 the general mortality coefficients presented peaks compared to other years (Figure 1A). The mortality coefficient stratified by sex showed an increase in females in 2007 and 2015, and in males in 2016 (Figure 1B). The mortality coefficient stratified by age group showed higher mortality in groups aged ≥ 70 years (Figure 1C).

Figure 1. Annual mortality coefficient of people who died from ALL in the Federal District between 2000 and 2020.

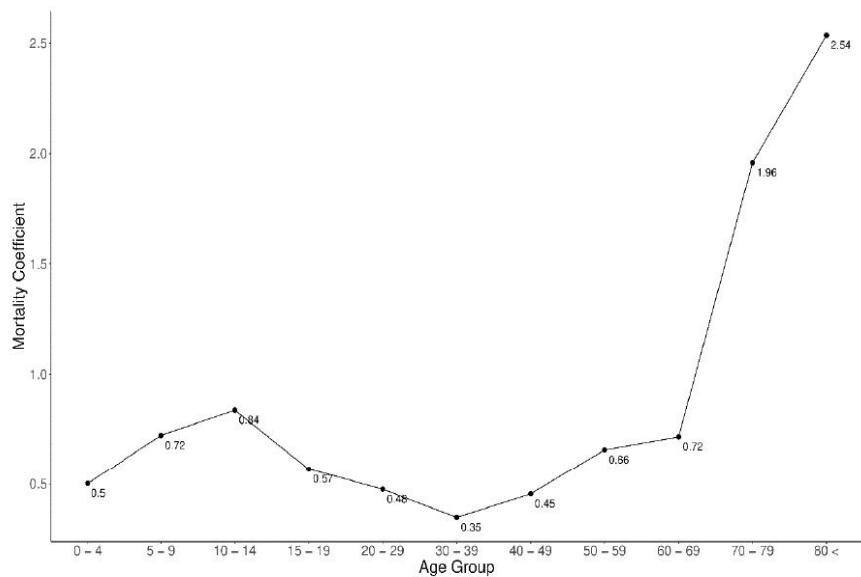
(A) Distribution of ALL general mortality coefficients per 100,000 inhabitants in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020.



(B) Distribution of ALL mortality coefficients stratified by gender per 100,000 inhabitants in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020.



(C) Distribution of ALL mortality coefficients stratified by age group per 100,000 inhabitants, in the Federal District, Brazil, between 2000 to 2020.



Source: Prepared by the authors (2024)

DISCUSSION

This epidemiological time series study was conducted using of linear regression accounting for correlated errors, and resulted in an important compilation of critical information related to two decades of ALL mortality in the Federal District of Brazil. Over the last 20 years, there was an observed trend towards a reduced ALL mortality coefficient for people aged 15-19 and 60-69 years. This conclusion corroborates the work of Saraiva et al. (2018) which considers the age group of 15-19 years. However, our observations of increased ALL-related deaths detected in the age group of 50-59 years and decreased ALL-related deaths in people aged 60-69 years differ from those made by Soares et al. (2022), which pointed to increased mortality trend for people above 60 years. It is possible that state sociodemographic and socioeconomic differences in the populations analyzed in studies made in Brazil contributed to the differences detected (SARAIVA, 2018; SOARES, 2022).

Regarding the general mortality coefficient, no specific evidence was found to infer about the peaks in 2007 and 2010, however it was found in the Federal District that there were problems with the computerization of consultation and exam systems, as well as the lack of communication channels between patients and hospital, with a non-attendance rate of around 15% in 2010. Furthermore, radiotherapy equipment was boxed up for 5 years in the first decade of the 21st century in the Federal District (MADER, 2009). It is also noted that, in this time series, the peak in deaths for females (2015) and males (2016) may be related to the shortage of cancer medicines at the State Department of Health of the Federal District between 2014 and 2015, as is the case of the drug Cytarabine, which was out of stock. Cytarabine is part of the induction and consolidation/maintenance therapeutic phases, including intrathecal chemotherapy in the treatment of ALL (MORAIS, 2023).

The average ALL mortality observed in this study corroborates the findings of Soares et al. (2022) and Yi et al. (2017), which found that the majority of deceased patients were males. The results of Yi et al. (2017) are also in line with our observation regarding increased mortality in subjects aged 80 years or more. In this context, it is worth

noting that several studies have shown important advances in treatment modalities for the younger population with ALL, leading to better therapeutic results. Of note is the use of Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell technologies, such as Tisagenlecleucel (RIBERA, 2009; BASSAN, 2016; LI, 2018; ANDRADE, 2023). However, there is a lack of progress in establishing new therapeutic protocols for the older population.

The general mortality trend due to ALL in the Federal District was observed to be stationary in this research. Similarly, such a stationary trend was observed in the study by Yi et al. (2017), which recognized the global stability of the general mortality trend due to ALL. However, it is clear that there are disparities by region, sex and age regarding ALL mortality in Brazil and in the world, particularly in regions of Latin America (SARAIVA, 2018). Also of note, even though the general mortality trend appears to be decreasing or stable in many Brazilian states, it is important to highlight that the rates are still much higher when compared to countries such as Canada, the United States, and Japan (SAMRA, 2020).

ALL is the most common neoplasm in children and adolescents, accounting for 33.2% of cancer cases in the age group 0-14 years (SMITH, 2006). In this population, ALL generally has a short latency time, progressing quickly and invasively. On the other hand, ALL is very responsive to multiple chemotherapy treatments, Bone Marrow Transplantation (BMT) and advanced therapies, compared to adult patients affected by this cancer (CHATENOUD, 2010; SILVA, 2018). In the Federal District, there was an increasing trend in ALL mortality among those aged 0-4 years and a greater predominance of the average coefficient, without considering the elderly population, within the age group of 5-14 years. This might reflect increased incidence, delayed treatment, or both, and may be a useful front for further investigation.

Race-color analysis for ALL showed a mostly white incidence, confirming the results of Gouveia et al. 2020, in a comprehensive study within the states of Brazil. On the other hand, Soares et al. 2022 carried out a study in the same demographic region (Central-West) of Brazil and showed a higher incidence for brown or black race, with 55.9%. It is worth noting that Brazil is a country with a large population mix, therefore the diversity of characteristics originating from race and color is evident in population groups, even with territorial proximity (FERREIRA, 2019).

Although there have been great advances made with the introduction of advanced therapies for ALL in children and young adults, survival rates in low-income countries have not yet been systematically evaluated, as 40% of mortality data is incomplete. It should be noted that in many of these countries there are no trained medical oncologists nor products registered by regulatory agencies (NUNES, 2020). In Brazil, for instance, ANVISA only approved the commercial use of a CAR-T cell product in 2022 (ANVISA, 2023).

Currently, ALL survival rates in middle-income countries range from around 50% to 80%, which are lower than those reported in high-income countries, which are around 90% (PUI, 2012; ALLEMANI, 2018, SILVA, 2020). Therefore, it is easily noticed that the satisfactory results obtained with the treatment of ALL in high-income countries are not repeated in middle- and low-income countries, where 70% of the world's children live and where a large proportion of ALL cases are diagnosed (VIANA, 2015). Social aspects are directly related to precarious socioeconomic conditions, insufficient control and monitoring care, as well as difficulty in accessing specialized medical services, reducing favorable results for curing the disease (GAVIDIA, 2012).

LIMITATIONS

This study had some limitations arising from the secondary nature data. Administrative records may contain underreporting related to: 1) Investigation of deaths due to ill-defined causes; 2) Incomplete completion of medical death certificates; 3) Instability of the data collection system. However, it is important to note that the Mortality Information System (SIM) was created in 1975/1976, being one of the oldest in Brazil. The quality of mortality data has improved over the years, although it still contains flaws and data inconsistencies. In particular, the quality of registration of cases of death due to neoplasms should be highlighted, as they generally present more complete and reliable death certificates (YI, 2020; JORGE, 2002).

PRACTICAL IMPLICATIONS

The diagnosis of ALL demands attention in different health services, and the investigative process occurs primarily through a medical referral. It is important to highlight that the Federal District also serves the surrounding population covered by the Integrated Development Region of the Federal District and Surroundings (RIDE), which

generates a massive influx of patients from the states of Goiás and Minas Gerais (CODEPLAN, 2023).

ALL treatment is available both in the private health network and in public health services through SUS in Brazil. In the SUS, the High Complexity Units in Oncology (Unidades de Alta Complexidade em Oncologia, UNACON) or High Complexity Centers in Oncology (Centros de Alta Complexidade em Oncologia, CACON) were created, and, in the Federal District, are located at the Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Hospital Universitário de Brasília (HUB), Hospital Children's Hospital of Brasília (HCB) José Alencar, Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Hospital Regional de Ceilândia (HRC), Hospital Regional do Gama (HRG), Hospital Regional de Sobradinho (HRS) and Hospital Regional de Taguatinga (HRT) (INCA, 2023). However, these specialized public centers require an adequate number of qualified multi-professionals, materials, equipment, supplies and advanced medicines for early and more assertive treatment to occur.

CONCLUSION

The data analyzed for the LLA in the Federal District illustrated mortality concerns among children aged 0 to 4 years and the adult population aged 50-59 years. With this in mind, it is important to further investigate the underlying events that lead to such trends, as well as to promote measures that develop health promotion by expanding the availability of ALL diagnosis and treatment services to the population, considering the particularities of the Federal District, such as the care of patients from other federative units and the great ethnic diversity. Therefore, it will be important to develop economic epidemiological studies that contain specific characteristics relating the type of diagnosis and the type of treatment used for ALL in the future.

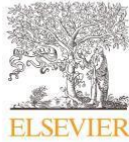
BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 16 dez. 2023.

2. ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, v.17,

- n.391, p.1023-1075, Mar 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 3.AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer A-Z. Leukemia. Atlanta: American Cancer Society, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia.html>. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 4.ANDRADE, A.M. et al. A systematic review on the cost-effectiveness assessment of tisagenlecleucel for refractory or relapsing B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) treatment in children and young adults, v.25, n.9, p.930-938. 2023 Sep doi: 10.1016/j.jcyt.2023.05.011. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 5.ANTUNES, J.L.F.; CARDOSO, M.R.A. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol Serv Saúde*, v.24, n.3, p.565–76, sep 2015.
- 6.BASSAN, R.; HOELZER, D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, v.1, n.29, p.532-43, 2011.
- 7.BISPO, J.A.B.; PINHEIRO, P.S.; KOBETZ, E.K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*,v.10, n.6, p.a034819, jun 2020. doi: 10.1101/cshperspect.a034819. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 8.BOQUIMPANI, C.M. et al. Inclusion of molecular monitoring (BCR-ABL1) in the treatment of chronic myeloid leukemia in the Brazilian Public Health System (SUS): an urgent need for treatment management. *Hematol Transfus Cell Ther*.v.43, n.1, p.50-57, jan-mar 2021. doi: 10.1016/j.htct.2020.02.002. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 9.CEPPI, F. et al. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy. *PLoS One*, v.1, n.11 ,p.e0160310, 2016.
- 10.CHATENOU, L. et al. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer*, v.116, n.21 ,p.5063-74, Nov 2010.
- 11.CHENNAMADHAVUNI, A.; LYENGAR, V.; SHIMANOVSKY, A. Leukemia. 2021 Nov 21. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 12.CODEPLAN- Federal District Planning Company. The area of influence of Brasília and the proposed expansion of the DF and surrounding area. Disponível em: <https://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/%C3%81rea-de-Influ%C3%Aancia-de-Bras%C3%ADlia-e-Proposta-de-Amplia%C3%A7%C3%A3o-da-RIDE-do-DF-e-Entorno.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2023.
- 13.DISTRITO FEDERAL. Decreto Nº. 39,546, de 19 de dezembro de 2018. Internal Regulations of the State Department of Health of the Federal District. 2018. Disponível em: http://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/c7d8594440ea48969cee564fafa77865/Decreto_39546_19_12_2018.html. Acesso em: 28 dez. 2023.

14. FERREIRA, D.F.L.G. et al. Morbidity and deaths due to leukemia in patients under 14 years. *Journal of Nursing UFPE online*, v.1, n.13, p.e237584. <https://doi.org/10.5205/1981-8963.2019.237584>. Acesso em: 16 dez. 2023.
15. GAVIDIA, R. et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador, *PLoS One*; v.7, n.8, p. e43639, 2012.
16. GLOBO. Índice de não comparecimento de pacientes compromete saúde do DF. Disponível em: <https://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/2011/07/indice-de-nao-comparecimento-dos-pacientes-compromete-saude-do-df.html>. Acesso em: 16 dez. 2023.
17. GOUVEIA, M.S. et al. Comparison of factors associated with leukemia and lymphoma mortality in Brazil. *Public Health Notebooks*, v.36, n.8, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00077119>. Acesso em: 16 dez. 2023.
18. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE | Cities | Federal District | Brasilia | Panorama. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/df/brasil/panorama>. Acesso em: 16 jun. 2023.
19. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimate 2023: incidence of cancer in Brazil / National Cancer Institute. – Rio de Janeiro: INCA, 2022a, 160p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2023.
20. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). 2020 estimate: incidence of cancer in Brazil / National Cancer Institute. – Rio de Janeiro: INCA, 2022b, 160p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2023.
21. JORGE, M.H.; GOTLIEB, S.L.; LAURENTI, R. O sistema de informações sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I - Mortes por causas naturais. *Revista Brasileira de Epidemiologia Rev Bras Epidemiol*; v.1, n.5, p.197-211, ago 2002.
22. LI, Y. et al. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation*, v.138, n.4, p.345-355, jul 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047. Acesso em: 16 dez. 2023.
23. MADER. H. Equipamentos que ficaram encaixotados or cinco anos começarão a funcionar no HUB. *Correio Braziliense. Cidades*. Disponível em: https://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/cidades/2009/07/24/interna_cidadesdf,129258/equipamentos-que-ficaram-encaixotados-or-cinco-anos-comecarao-a-funcionar-no-hub.shtml. Acesso em: 28 dez. 2023.



Contents lists available at ScienceDirect

CYTOTHERAPY

journal homepage: www.isct-cytotherapy.org

International Society
ISCT
 Cell & Gene Therapy®

FULL-LENGTH ARTICLE

Basic Research

A systematic review on the cost-effectiveness assessment of tisagenlecleucel for refractory or relapsing B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) treatment in children and young adults



Aurélio Matos Andrade^{a,b,d}, Vitória Rodrigues Teixeira^c, Robert Pogue^c,
 Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo^e, Juliana Lott Carvalho^{a,d,f,*}

^a Medical Sciences Program, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^b Program of Evidence for Health Policy and Technologies, Oswaldo Cruz Brasília Foundation, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^c Genomic Sciences and Biotechnology Program, Catholic University of Brasília, Brasília, Brazil

^d Interdisciplinary Biosciences Laboratory, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^e Epidemiology Surveillance, Federal District Health State Department, Brasília, Distrito Federal, Brazil

^f Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 9 September 2022

Accepted 26 May 2023

Key Words:

acute lymphoblastic leukemia
 CAR-T
 cost-effectiveness analysis
 tisagenlecleucel

ABSTRACT

Background aims: The advanced therapy product tisagenlecleucel is a CD19-directed genetically modified autologous T-cell immunotherapy that has brought hope for children and young adults with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). We sought to evaluate the cost-effectiveness of tisagenlecleucel compared with conventional salvage therapies in pediatric and young adult patients with R/R B-ALL.

Methods: This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses parameters as registered in International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42021266998). Literature was searched using the MEDLINE databases via PubMed, EMBASE, Lilacs, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Science in January 2022. Titles were screened independently by two reviewers. Articles deemed to meet the inclusion criteria were screened independently on abstract, and full texts were reviewed.

Results: In total, 5627 publications were identified, from which six eligible studies were selected. The conventional therapies identified were blinatumomab (Blina), clofarabine monotherapy (Clo-M), clofarabine combined with cyclophosphamide and etoposide (Clo-C) and the combination of fludarabine, cytarabine and idarubicin (FLA-IDA). The discounted incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per quality-adjusted life year (QALY) gained for tisagenlecleucel compared with Clo-C and Blina averages was \$38 837 and \$25 569, respectively. In relation to the cost of the drug, the average of tisagenlecleucel was approximately 4.3 times, 10.8 times or 4.7 times greater than the Clo-M, Clo-C and Blina, respectively.

Conclusions: This systematic review highlighted that tisagenlecleucel is a much more expensive therapy than conventional alternatives. However, tisagenlecleucel performed well on the ICER, not exceeding \$100 000/QALY. It was also found that the advanced therapy product was more effective than the conventional small molecule and biological drugs, in terms of life years and QALY gained.

© 2023 International Society for Cell & Gene Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

The World Health Organization defines acute lymphoblastic leukemia (ALL) as a malignant neoplasm caused by immature and mutant lymphocytes generating dysfunctional lymphoblasts that

cause damage to nodal and extra-nodal sites, according to the degree of bone marrow involvement [1]. ALL was the fourth-leading cause of death in 2022 in individuals with leukemia [2]. The disease has a variable incidence worldwide, affecting approximately 1.7/100 000 people in the United States, according to the American Cancer Society (2020) [2]. ALL exerts an especially heavy toll on children younger than 15 years of age, who account for 75% of patients with ALL, with a peak between 2 and 5 years.

* Correspondence: Juliana Lott Carvalho, Interdisciplinary Biosciences Laboratory, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, 70.910-900, DF, Brazil.
 E-mail address: juliana.lott@unb.br (J.L. Carvalho).

<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.05.011>

1465-3249/© 2023 International Society for Cell & Gene Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Despite the increasing incidence of ALL in children and young adults over recent years [3], in recent decades scientific advances in therapeutics for ALL have contributed to increased overall survival rates for children and adolescents, which are currently in the region of 90% and 75%, respectively [4]. However, patients with relapsed and/or refractory (R/R) B-ALL have not seen similar advances, with 5-year overall survival rates as low as 20% [5]. Furthermore, current R/R B-ALL treatment strategies require continuous monitoring due to adverse events that may persist over time after treatment.

Therapeutic strategies using small molecule [6,7] and biological [8] drugs show important results for efficacy in the treatment of R/R B-ALL. However, it is known that these drugs present limited cure or prolonged disease-free secondary remission rates in patients with a previous history of early relapse of B-ALL [9].

Advanced therapy medicinal products (ATMPs), or simply advanced therapies, comprise cutting-edge medicinal products based on gene, cell or tissue-engineering therapies [10,11]. The development and commercialization of ATMPs has recently offered first treatment alternatives for many diseases, such as genetic, degenerative and refractory disorders. Nevertheless, the pioneering and disruptive characteristics of ATMPs often come hand-in-hand with high production and commercialization costs, underscoring the necessity for robust economic evidence in favor of these therapies in order to inform decisions made by health care payers [12].

In 2017, the Food and Drug Administration (FDA) approved the advanced therapy tisagenlecleucel with genetically modified CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR-T) T cells. This therapy has become an option especially for children and young adults with R/R B-ALL [13]. Tisagenlecleucel has shown high remission rates and has emerged as a potentially curative treatment alternative for R/R B-ALL. Nevertheless, because tisagenlecleucel is a specific *ex vivo* gene therapy that uses T cells harvested from the individual [14], it constitutes an expensive treatment alternative. The current price of tisagenlecleucel, as defined by the manufacturer, is US \$475 000 [15]. Nevertheless, additional costs related not only to product manufacture, but also hospital administration and the development of short- and long-term adverse effects further, increase the overall expenditure related to this product [15]. Therefore, tisagenlecleucel immunotherapy is currently estimated to be one of the most expensive therapeutic options against cancer.

The current commercialization price of tisagenlecleucel already faces reduction/reimbursement pressure by the scientific and academic community, as well as by formulators of public health policies, health professionals, patients and family members involved in the treatment of R/R B-ALL [15–17]. Despite the obvious and urgent goal of achieving a reasonable commercialization value for this therapy, questions regarding the long-term remission time provided by tisagenlecleucel, together with a lack of a clear cost-effectiveness analysis in comparison with conventional therapies, compromises further discussions and decisions regarding the incorporation of tisagenlecleucel into health policies [18]. In order to shed new light on the theme, this systematic review analyzed the cost-effectiveness of tisagenlecleucel compared with conventional (i.e., biological and chemical medicines) salvage therapies in children and young adults with R/R B-ALL.

Methods

Study identification

This is a systematic review structured according to the parameters of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses protocol [19], registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews platform (CRD42021266998). The research question was based on the PICOS acronym described as follows: “What is the cost-effectiveness of the advanced therapy

tisagenlecleucel relative to conventional treatments for relapsing/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults?” (supplementary Table 1). The literature search strategy was constructed using the following descriptors that were consulted in the controlled vocabulary Medical Subject Headings: “Child,” “Child, Preschool,” “Infant,” “Adolescent,” “Genetic Therapy,” “Cell- and Tissue-Based Therapy,” “Tissue Engineering” and “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.” Descriptors were applied in a structured way with the necessary specificities in the electronic databases of MEDLINE via PubMed, EMBASE, Lilacs, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science and MedRxiv. The search strategy was validated by the Checklist Peer Review of Electronic Search Strategies, and the search was performed in January 2022 (supplementary File 1).

Eligibility criteria

As inclusion criteria, we considered phase 1, 2 and 3 randomized controlled clinical trials and prospective/retrospective cohort studies that compared the cost-effectiveness between tisagenlecleucel therapy and conventional therapies in people aged 0–25 years with R/R B-ALL. There was no time or language restriction.

Exclusion criteria were studies that did not clearly report the method using tisagenlecleucel advanced therapy, studies that compared only conventional therapies or only advanced therapies and studies that used mixed methods associated with phase 1, 2 and 3 randomized controlled clinical trials and the prospective/retrospective cohort studies.

Selection of studies and data collection

For the organization of articles and removal of duplicates, the Mendeley reference manager, version 1.18, was used. The Rayyan QCRI platform (<https://rayyan.qcri.org>) was used for the selection of articles, following title and abstract analysis made independently by two researchers (AMA and VRT). Disagreements were resolved independently by a third researcher (JLC). After this step, the full text was read by two authors (AMA and VRT) independently. In addition, the reference list of included studies was consulted to verify potentially eligible studies not identified in the database search.

Data extraction was performed independently by two reviewers (AMA and VRT) using an extraction form in Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA), with discrepancies resolved by consensus with a third researcher (ACMGF). Studies excluded after reading the full text are listed in supplementary Table 2. When necessary, the authors of selected articles were contacted to provide additional information. The data-extraction form included the following variables: authors, year of publication, country, study design, objective, target population, number of participants, control group, treated group, dosage, follow-up time, type of economic model, time horizon, discount rate, efficacy discount rate, adverse effects, cost-effectiveness, limitations and funding.

Among the outcomes analyzed, life years (LYs) and quality-adjusted life years (QALYs) gained were considered to indicate treatment efficacy. For treatment safety assessment, the occurrence and the costs of treating adverse events resulting from the use of tisagenlecleucel, as well as conventional therapies present in eligible studies and in documents with prescriptive information at the FDA and European Medicines Agency, were considered. For cost-effectiveness, total costs, administration costs, drug costs and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) with a discount for QALY gained were considered. The definitions of the outcomes analyzed in relation to efficacy, safety and cost-effectiveness are presented in supplementary Table 3.

The currency used in this systematic review was the 2018 United States dollar (the year following FDA approval of tisagenlecleucel therapy). The financial platform used was investing.com, which

allowed the standardization and conversion of the different currencies present in the eligible studies.

Risk of bias and quality of evidence

The quality of reporting and the risk of bias of the selected studies were assessed using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist [20]. The CHEERS checklist is composed of 24 items that were filled in as follows: when the answer was YES, the page and line number was placed, and when the answer was NO, it was not included. The evaluation took place independently by two reviewers (AMA and VRT), and differences were resolved by consensus with the third reviewer (ACMGF).

To appraise the quality of the evidence, the GRADEpro online software (<https://gradepr.org/>) was used. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, which allowed a critical assessment of the quality of the evidence presented to support each outcome, considered four levels that represent the confidence of the estimation of the effects presented as very low, low, moderate or high [21]. The analysis followed specific evaluation criteria, namely: Methodological limitations (risk of bias); Inconsistency; Indirect Evidence; imprecision; and Publication bias.

Results

Characteristics of the included studies

A total of 6287 publications were identified in the literature search, of which six eligible studies were selected after reading the full text, as detailed in Figure 1. The scientific evidence found in this research derived from manuscripts published during the previous

4 years, with almost 65% being published in 2018 [22,23] and 2020 [24,25]. In terms of the study sites, one half were carried out in the United States [22,23,26]; however, there was no evidence of studies executed in Africa or Oceania (Table 1). Study times ranged from 3 months to 5 years [22–27]. All findings were classified as retrospective cohort studies [22–27].

In the selected studies, the advanced therapy tisagenlecleucel was compared with the following conventional therapies: the biological drug blinatumomab (Blina) or the small molecule drugs: clofarabine monotherapy (CLO-M), combined clofarabine with cyclophosphamide and etoposide (CLO-C) and fludarabine combined with cytarabine and idarubicin (FLA-IDA). Comparison was made of stages and scale of production (Figure 2), according to [28–33]. Five studies used a dosage of 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg, up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight from tisagenlecleucel [22–24,26,27]. The details of the studies are presented in Table 1.

The most frequently applied economic models were decision tree [23,27] and Markov model [22,23]. Approximately 83% of the studies used the time horizon until the end of the individuals' lives. The prevailing discount rate was 3% for costs applied in 50% of the studies [20–22] (Table 2).

Writing bias and quality of evidence

No writing bias was found according to the 21 items of the CHEERS tool checklist. The following items, "11a- Single study-based estimates: Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data"; "13a- Single study-based economic evaluation: Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for

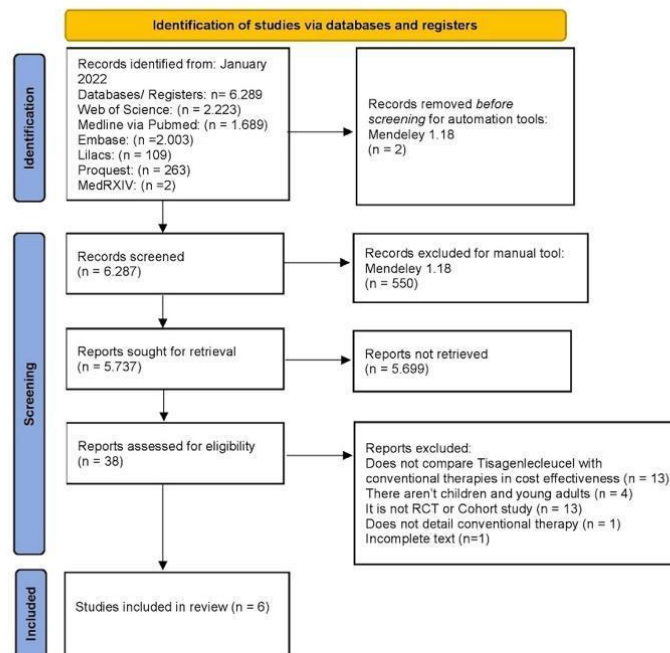


Figure 1. Article selection flow chart adapted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement 2020. RCT, randomized controlled trial. Source: authors' elaboration. (Color version of figure is available online.)

Table 1

Characterization of studies included in the systematic review (n = 6).

| Author/ year | Country | Study design | Population | Dosage | Control group (conventional therapy) | Exposed group (advanced therapy) | Number of patients (total) |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Thielen et al., 2020 [24] | Netherlands | Retrospective cohort | Pediatric patients up to 12 years old | Tisagenlecleucel: 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg body weight up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight. Clo-M: 30 mg/m ² daily (5 doses) two cycles Clo-C: 40 mg/m ² daily for 5 days Cyclophosphamide: 440 mg/m ² daily for 5 days Etoposide: 100 mg/m ² daily for 5 days Blina: 5 µg/m ² /day on days 1–7; 15 µg/m ² /day on days 8–28 | Clo-M (n = 61) Clo-C (n = 25) Blina (n = 49) | Tisagenlecleucel (n = 193) | 328 |
| Lin et al., 2018 [22] | USA | Retrospective cohort | Pediatric patients up to 12 years old | Tisagenlecleucel: 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg body weight up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight. Clo-M: 30 mg/m ² daily (5 doses) two cycles Clo-C: 40 mg/m ² daily for 5 days Cyclophosphamide: 440 mg/m ² daily for 5 days Etoposide: 100 mg/m ² daily for 5 days Blina: 5 µg/m ² /day on days 1–7; 15 µg/m ² /day on days 8–28 | Clo-M (n = 61) Clo-C (n = 90) Blina (n = 70) | Tisagenlecleucel (n = 159) | 380 |
| Ribera Santasusana et al., 2020 [25] | Spain | Retrospective cohort | Pediatric patients and young adults up to 25 years old | Tisagenlecleucel patients 50 kg and less: 0.2 to 5×10^6 CAR-positive viable T cells/kg body weight. For patients over 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells (not based on weight). FLA-IDA-C Fludarabine: 30 mg/m ² IV daily (five doses) Cytarabine: 2000 mg/m ² IV daily (five doses) Idarubicin: 8 mg/m ² IV daily (three doses) | FLA-IDA-C (n = 51) | Tisagenlecleucel (n = 228) | 279 |
| Wakase et al., 2021 [27] | Japan | Retrospective cohort | Pediatric patients and young adults up to 25 years old | Tisagenlecleucel: 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg body weight up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight. Clo-C: 40 mg/m ² daily for 5 days Cyclophosphamide: 440 mg/m ² daily for 5 days Etoposide: 100 mg/m ² daily for 5 days Blina: 5 µg/m ² /day on days 1–7; 15 µg/m ² /day on days 8–28 | Clo-C (n = 74) Blina (n = 70) | Tisagenlecleucel (n = 200) | 344 |
| Sarkar et al., 2019 [26] | USA | Retrospective cohort | Pediatric patients up to 12 years old | Tisagenlecleucel: 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg body weight up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight. Clo-C: 40 mg/m ² per day for five doses Etoposide: 100 mg/m ² daily for five doses and cyclophosphamide 440 mg/m ² daily for five doses | Clo-C (n = 25) | Tisagenlecleucel (n = 75) | 100 |
| Whittington et al., 2018 [23] | USA | Retrospective cohort | Pediatric patients and young adults up to 25 years old | Tisagenlecleucel: 2×10^6 CAR-T CTL019 cells/kg body weight up to 2.5×10^8 CAR-T CTL019 cells/kg body weight. Clo-M: 52 mg/m ² IV for 2 h, daily, for 5 days, every 2–6 weeks | Clo-M (n = 61) | Tisagenlecleucel (n = 88) | 149 |

Source: authors' elaboration.

Blina, blinatumomab; Clo-C, clofarabine combined with cyclophosphamide + etoposide; Clo-M, clofarabine monotherapy; FLA-IDA, fludarabine + cytarabine + idarubicin; IV, intravenous injection.



Figure 2. Infographic with the definition, type of drug, production stage and production scale of tisagenlecleucel and the conventional therapy alternatives for R/R B-ALL: biological drug (Blina) and small molecules (Clo-M, Clo-C, FLA-IDA). Source: authors' elaboration. (Color version of figure is available online.)

Table 2
Type of economic model, time horizon and discount rate of studies included in the systematic review (n = 6).

| Author/year | Type of economic model | Time horizon | Discount rate |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Thielen et al. 2020 [24] | Cohort | Until end of life | 4% annual for costs |
| Lin et al. 2018 [22] | Markov model | Until end of life | 3% annual for costs |
| Ribera Santasusana et al. 2020 [25] | Not described | 20 and 50 years | 3% annual for costs |
| Wakase et al. 2021 [27] | Decision tree model | Until end of life | 2% annual for costs |
| Sarkar et al. 2019 [26] | Microsimulation model | Until end of life | 3% annual for costs |
| Whittington et al. 2018 [23] | Decision tree model and Markov model | Until end of life | 1.5% annual for costs |

Source: authors' elaboration.

valuing each resource item in terms of its unit cost" and "20a- Single study-based economic evaluation: Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective)," were not applicable because these were based on a single study, differing from the number of eligible studies in this systematic review (supplementary Table 4). Quality of evidence was evaluated via Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, and considered to be very low for all outcomes (supplementary Table 5).

Efficacy

The evaluation of efficacy was based on the analysis of means, and data were normalized considering the data for each study for graphical representation (Figure 3A). The values of LY gained were significantly superior compared with conventional treatments for patients treated with tisagenlecleucel [22–24,27] by approximately two times compared with Blina [22,24,27]; four times compared with Clo-M [22–24] and 3.7 times compared with Clo-C [22,24,27]. In terms of QALYs gained (Figure 3B), the means for tisagenlecleucel were also superior to conventional treatments, by 4.4 times compared with Blina [22,24,27]; five times compared with Clo-M [22–24] and three times compared to Clo-C [22,24,26,27]. It is also worth mentioning that in the individualized analysis, tisagenlecleucel [25] was superior

to the FLU-IDA [25] treatment by 12 times for LY and 20 times for QALY gained. Thus, both outcomes showed a significant increase in LYs for individuals treated with tisagenlecleucel relative to conventional treatments (Supplementary Table 6).

Safety

The evaluation of adverse events, as assessed on the drug labels, as well as in information available at the FDA and European Medicines Agency websites, indicated that the most frequent adverse events related to the treatments were cytokine release syndrome (CRS), febrile neutropenia, acute kidney failure, encephalopathy, thrombocytopenia and anemia [34–42]. In this context, the associated costs were determined.

The values presented variation among sources, with the mean costs associated with CRS being \$24 794.38 [22,24,25], febrile neutropenia \$6098.40 [22,24,25,26], acute kidney failure \$8508.53 [22,24,25], encephalopathy \$5424.06 [24,25], thrombocytopenia \$5048.17 [22,25,26] and anemia \$4605.65 [22,25,26] (Figure 4; supplementary Tables 6 and 7).

Cost-effectiveness

The cost-effectiveness assessment was carried out by analyzing the averages of total costs. Considering administration costs,

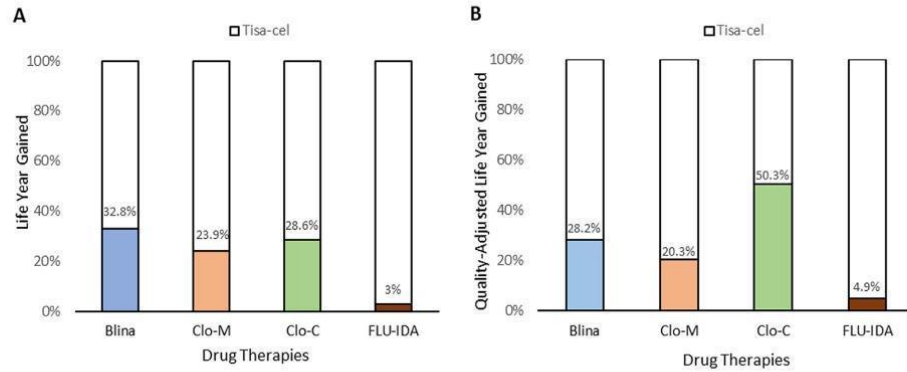


Figure 3. Life years and quality-adjusted life years gained by patients with R/R B-ALL treated with each drug regimen. (A) Distribution of life years gained comparing tisagenlecleucel with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL in cost-effectiveness studies, 2022. Data were normalized to the life years gained by patients with R/R B-ALL treated with tisagenlecleucel (white, 100%). (B) Distribution of quality-adjusted life years gained comparing tisagenlecleucel (white, normalized to 100%) with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA) for the treatment of R/R B-ALL leukemia in cost-effectiveness studies, 2022. Source: Authors' elaboration. (Color version of figure is available online.)

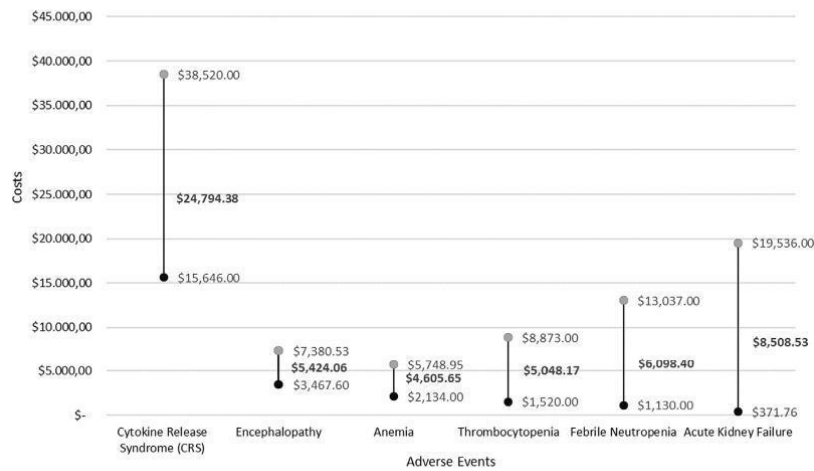


Figure 4. Distribution of minimum and maximum costs for adverse events that may be caused by tisagenlecleucel and/or conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-DA), as reported in cost-effectiveness studies for the treatment of R/R B-ALL, 2022. The mean between minimum and maximum costs is presented in bold figures. Source: Authors' elaboration.

tisagenlecleucel averages were approximately 1.2 times [22–24,27] greater than Clo-M [22–24]; 2.7 times greater than Blina [22,24] and 1.3 times greater than FLU-IDA [24]; however, Clo-C [22,24] costs were similar with no statistically significant difference. In terms of drug costs, the average for tisagenlecleucel [22–24] was approximately 4.3 times, 10.8 times and 4.7 times greater than the Clo-M [22–27], Clo-C [22,24,26,27] and Blina [22,24,27], averages, respectively. The individualized analysis for FLU-IDA indicated that the drug cost for tisagenlecleucel was almost 302 times greater [25]. In total, The total costs for tisagenlecleucel therapy [22–24,26,27] were revealed to be almost three times more expensive than Clo-M [22–24], Clo-C [22,24,26,27] and Blina [22,24,27]. Compared with FLU-IDA [25], the advanced therapy product was found to be around 12 times more expensive. In contrast, the discounted ICER per QALY gained for tisagenlecleucel [24,26,27] compared with the average analysis of Clo-C [24,26,27] was \$38 837 and for Blina [24,27] was \$25 569. The individualized analysis for Clo-M [24] showed a cost of \$32 108 (supplementary Table 6) (Figure 5).

Discussion

Patients with B-ALL that is refractory to primary and second-line therapies have a poor prognosis. Despite the advances in chemotherapy support protocols, the challenges in treatment of R/R B-ALL are closely related to drug safety and effectiveness, due to the poor treatment response and adverse event risk for drugs in conventional clinical therapeutic protocols. Among the selected studies, different treatment alternatives were compared with the CAR-T product tisagenlecleucel. These included the biological drug blinatumomab, which is a bispecific CD19 antibody that induces CD3 T cells to lyse CD-19–positive cells. Also included were the chemical drugs clofarabine monotherapy (Clo-M), which is a purine nucleoside analog that inhibits DNA replication and repair; the combination regimen based on the association of clofarabine with cyclophosphamide and etoposide, both of which induce DNA damage and cell apoptosis (Clo-C) and the combination of fludarabine, another purine analogue, cytarabine, a compound that compromises DNA synthesis. Finally,

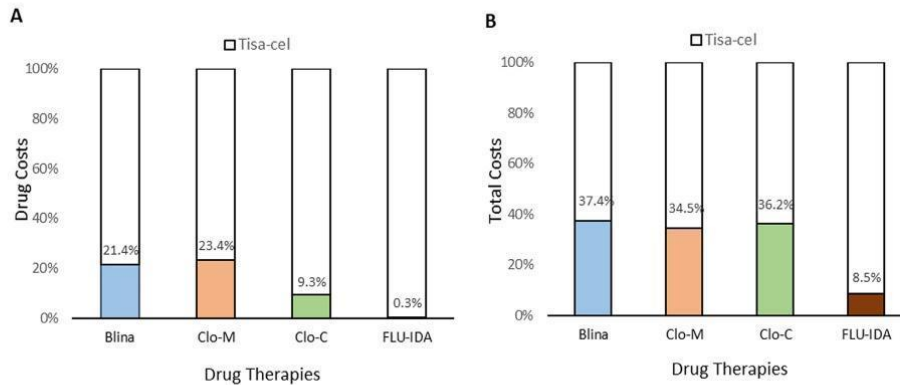


Figure 5. (A) Percentage distribution of drug costs comparing tisagenlecleucel with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-IDA) for the treatment of R/R B-ALL in cost-effectiveness studies, 2022. (B) Percentage distribution of total costs comparing tisagenlecleucel with conventional drug therapies (Blina, Clo-M, Clo-C and FLU-IDA) for the treatment of R/R B-ALL in cost-effectiveness studies, 2022. Source: Authors' elaboration. (Color version of figure is available online.)

idarubicin is an anthracycline that also interferes with DNA metabolism (FLA-IDA). Bone marrow transplants were not identified as a comparable treatment alternative in any selected studies. This is not surprising considering that patients with R/R B-ALL are frequently in a stage of the disease in which bone marrow transplants have already been considered/executed or were excluded as a treatment alternative. Patients need to be in complete remission from the disease to be eligible for a transplant, this treatment alternative usually being used to consolidate first- and second-line treatments in patients who are in complete remission. Furthermore, only a small subset of patients is able to find suitable donors for the procedure. With this in mind, this analysis highlights that the application of CAR-T prolongs the life expectancy of children and young adults presenting with R/R B-ALL. However, CAR-T is individualized and currently presents very low scalability, thus generating high commercial costs [43,44]. Considering that 42.4% of patients with cancer in the United States have reported depletion of their entire life's assets in 2 years following cancer diagnosis, any cost associated with treatment constitutes a significant barrier to accessing care [45].

The results of this systematic review reveal that the cost-effectiveness (obtained from the discounted ICER per QALY gained) of the advanced therapy tisagenlecleucel versus conventional treatments for R/R B-ALL in children and young adults was consistently well below the commonly accepted threshold of \$100 000 [22,23,26,46]. Furthermore, the efficacy determined by the LY and QALY parameters showed similar percentages for the different conventional therapies. Therefore, it becomes evident that the clinical benefits related to the use of this CAR-T therapy are relevant, despite being associated with high treatment- and adverse event-related costs [46,47].

In terms of efficacy, there was a significant difference in LY and QALY outcomes between tisagenlecleucel and conventional therapies. For instance, Cope *et al.* [48] provide an estimate of overall survival ranging from 2 to 5 years. However, these experts had long-term uncertainties in the period after 5 years for the new therapy tisagenlecleucel.

Among the LY outcomes, there are also significant differences between conventional therapies. For example, the measurement of LY for patients treated with Clo-M was almost three times greater than that for patients treated with Blina. Compared with other studies, von Stackelberg *et al.* [49] reported that 39% of pediatric patients with R/R B-ALL achieved complete remission when treated with Blina. However, in the study by Jeha *et al.* [50], Clo-M promoted lower percentages of remission, with 20% complete/partial remission for pediatric/young adult patients with R/R B-ALL. As a bispecific CD19 antibody, Blina presents a greater therapeutic specificity than the chemical drug Clo-M. In addition, slightly

discrepant data are expected between different cohorts, possibly related to multiple factors such as the average age of the patients, ethnicity, as well as the severity of the clinical condition; therefore, more studies are needed to monitor LY in the treatment R/R B-ALL.

Regarding safety, Buechner *et al.* [51] and the ELIANA trial investigators [52] reported that the use of tisagenlecleucel had a negative impact on immune activity during the treatment. In this regard, it is important to highlight the conditioning step required before CAR-T application, which depletes the patient of immune cells. Furthermore, the injection of activated anti-CD19 CAR-T cells results in the production and secretion of large amounts of cytokines and inflammatory molecules, which may predispose patients to multiple organ failure [53]. The incidence of CRS can range from 30% to 94% in children and young adults with R/R B-ALL [54,55] and is considered to be the most expensive adverse event associated with CAR-T therapy. Other costs associated with adverse events were also described in this review [22–27]. Nevertheless, adverse events related to B-cell aplasia and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, also commonly seen in CAR-T treatment, were not compared in cost-effectiveness studies with tisagenlecleucel [56]. It was also noticed that studies failed to mention adverse events associated with conventional therapy treatments for R/R B-ALL. It is possible that such conventional therapy-related adverse events may have been deemphasized due to lack of interest or knowledge, or due to limitations of the research carried out in the cost-effectiveness studies [57]. Thus, it is essential to connect clinical knowledge with the economic projections of cost-effectiveness studies in order to guide decision-making in the treatment of R/R B-ALL.

Importantly, the ICER presented a sustainable economic forecast under an assumed willingness-to-pay of up to \$100 000/QALY gained [22,23,26,46]. Even with the sensitivity of cost-effectiveness estimates for tisagenlecleucel, cost-effectiveness economic models typically do not "consider long-term external validity" for extrapolations of clinical data [14]. However, CAR-T cells may persist in the patient's body for more than 10 years [58]. Therefore, health policymakers must understand long-term clinical outcomes to assess the lifetime cost-effectiveness of new treatments.

Summarizing, our systematic review indicates that the total costs, as well as drug costs, are currently extremely high for tisagenlecleucel. Despite this, it is clear that tisagenlecleucel is an innovative and effective therapy, since in randomized clinical trials it achieved high rates of initial remission up to 94%, reaching a complete remission of 81% in children and young adults with R/R B-ALL [59,60].

Limitations

Some limitations were identified in this systematic review, such as (i) the low number of primary cost-effectiveness studies comparing tisagenlecleucel with conventional therapies available for R/R B-ALL; (ii) the impossibility of measuring heterogeneity in the domain of evidence, since the samples may be repeated in different studies; (iii) the fact that the populations of the treatment and control groups were evaluated in different single-arm studies, under the indirect evidence domain; (iv) the lack of multicenter phase 3 randomized controlled trial studies with tisagenlecleucel advanced therapy and conventional therapies; (v) the costs that precede the application of CART cells, such as breeding therapy and conditioning treatment, were not mentioned; (vi) the fact that one half of the studies eligible for this systematic review were funded by the Novartis pharmaceutical industry and (vii) the lack of subgroup analysis in different ethnic populations worldwide.

Conclusions and implications for research and clinical practice

The development of tisagenlecleucel allows an effective treatment of R/R B-ALL. However, this therapy demands continuous monitoring due to the possible progressive aggravation of the adverse effects in the period following treatment administration. It is well known that the cost of treatment still raises important questions for research development and clinical practice, even though tisagenlecleucel has been approved by the FDA and other international entities. It is expected that further cost-effectiveness analyses, the evolution of production techniques, the increase in scalability for tisagenlecleucel as well as future phase 3 randomized controlled trial studies will contribute to continuously improved determinations of efficacy, safety and immunogenicity of the product, which will subsidize public policies and clinical protocols, enabling the development and applicability of this therapy in a more accessible and less costly way.

It is evident that the tisagenlecleucel therapy needs to break through the high-cost barriers imposed by the pharmaceutical industry in order to provide the best treatment for children and young adults with R/R B-ALL. It is also understood that maintaining the price of tisagenlecleucel at an average value of \$387 250.75, will further exacerbate global social inequalities and consequently reduce the possibility of overall survival of children and young adults with R/R B-ALL in lower socio-economic situations.

With the current advances in genetic engineering, advanced therapy products are expected to see significant growth in the coming years. Market size and commercialization prices are important determinants of a drug's failure or success. It should be noted that the high price associated with advanced therapies is due to multiple factors, such as high manufacturing costs, complex quality control tests, expensive raw materials, and the need for cold chain transport. An example is the advanced therapy Glybera, that was used for familial lipoprotein lipase deficiency. This therapy presented low demand and a high price, both of which directly affected its permanence in the market. For tisagenlecleucel, the slow adaptation in providing this therapy in a socially equitable way generates regulatory and social impasses, resulting in a high drug cost and limited participants, restricted to large pharmaceutical companies that hold intellectual property over such products, with no patent breaches documented thus far [61].

As expenditure in health grows exponentially worldwide, the cost-effectiveness of new classes of advanced therapies is of extreme importance for decision-making by legislators, payers, patients and doctors. Nevertheless, even as highly effective treatment alternatives, the expensive advanced therapy products require the development of strategies for guaranteeing access to such high-cost treatments for patients from different social classes. This constitutes an increasingly

important and challenging task. Considering children and young adult patients, overcoming such a challenge becomes even more important [47]. Thus, as shown in this systematic review, tisagenlecleucel constitutes an effective economic choice among therapeutic interventions, becoming a therapy of interest for public and private health systems.

Declaration of Competing Interest

The authors have no commercial, proprietary or financial interest in the products or companies described in this article.

Funding

This research was funded by Fundação de Amparo a Pesquisa do Distrito Federal, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior and the Oswaldo Cruz Brasília Foundation.

Author Contributions

Conception and design of study: A.M.A and J.L.C. Acquisition of data: A.M.A, A.C.M.G.F, V.R.T and J.L.C. Analysis and interpretation of data: A.M.A, A.C.M.G.F, V.R.T and J.L.C. Drafting or revising the manuscript: A.M.A, A.C.M.G.F, R.P and J.L.C. All authors have approved the final article.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Jorge Vaz for critical analysis of the work and inputs into the clinical ALL patient management; Dra. Flávia Tavares Silva Elias for critical analysis of the work, and Dr. Nicholas Illenberger for graphic analysis and general suggestions to the manuscript. The authors acknowledge the facilities, scientific and technical knowledge and assistance provided by the technological equipment and services of the Universidade de Brasília and Fundação Oswaldo Cruz Brasília.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jcyt.2023.05.011.

References

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: World Health Organization; 2008.
- [2] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2022 <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>> [accessed 06.16.2023].
- [3] Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506.
- [4] Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2013. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2015 <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/> [accessed 06.16.2023].
- [5] Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013;14(6):e205–17.
- [6] Advani AS, McDonough S, Coutre S, Wood B, Radich J, Mims M, et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;165:504–9.
- [7] Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Österborg A, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011;118:5126–9.
- [8] Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.
- [9] von Stackelberg A, Volzke E, Kühl JS, et al. ALL-REZ BFM Study Group. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-

- response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90–7.
- [10] Pimenta C, Bettiol V, Alencar-Silva T, Franco OL, Pogue R, Carvalho JL, Felipe MSS. Advanced therapies and regulatory framework in different areas of the globe: past, present, and future. *Clin Ther* 2021;43(5):e103–38. May.
- [11] The Committee for Advanced Therapies (CAT). Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:195–201.
- [12] Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:2428–43.
- [13] O'Leary MC, Lu X, Huang Y, Lin X, Mahmood I, Przepiorka D, Gavin D, Lee S, Liu K, George B, Bryan W, Theoret MR, Pazdur R. FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(4):1142–6.
- [14] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
- [15] Bach PB, Giralt SA, Saltz LB. FDA approval of tisagenlecleucel: promise and complexities of a \$475000 cancer drug. *JAMA* 2017;318:1861–2.
- [16] Bach PB. National coverage analysis of CAR-T therapies: policy, evidence, and payment. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1396–8.
- [17] Prasad V. Immunotherapy: tisagenlecleucel: the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(11):11–2.
- [18] Whittington MD, McQueen RB, Campbell JD. Valuing chimeric antigen receptor T-cell therapy: current evidence, uncertainties, and payment implications. *J Clin Oncol* 2020;38:359–66.
- [19] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18(3):e1003583. Published 2021 Mar 29.
- [20] Huseraev D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health*. 2022;25(1):3–9.
- [21] Mustafa RA, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):736–42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.004>.
- [22] Lin JK, Lerman BJ, Barnes JL, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(32):3192–202.
- [23] Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. *JAMA Pediatr* 2018;172(12):1161–8.
- [24] Thielens FW, van Dongen-Leunis A, Arons AM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol* 2020;105(2):203–15.
- [25] Ribera Santasusana JM, de Andrés Saldana A, Garcia-Muñoz N, Gostkowitz J, Martínez Linares D, Diaz de Heredia C. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2020;12:253–64. May 15.
- [26] Sarkar RK, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(7):719–26.
- [27] Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther* 2021;27(3):241.e1–241.e11.
- [28] Lourenço LM. Aspectos de Qualidade críticos para Farmacovigilância de Medicamentos de Terapia Génica - Células Geneticamente Modificadas. Universidade de Coimbra; 2019. (Dissertação de Mestrado) < <http://hdl.handle.net/10316/88219> > 2003 [accessed XXXX.XXXX].
- [29] European Commission. Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products. 4 (1): 1-90. 2017. <<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guidelines-good-manufacturing-practices-advanced-therapies>>; 2017 [accessed 06.16.2023].
- [30] Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: drug costs and patient access. *Med Drug Discov* 2021;9(1):1–8.
- [31] Albuquerque FC. Intercambialidade de biossimilares - uma proposta de política pública para o SUS. (Tese de doutorado) - Universidade Católica de Brasília 2017.
- [32] Bennett B, Cole G. Pharmaceutical production: an engineering guide. Rugby: UK: Institution of Chemical Engineers; 2003. p. 457.
- [33] Ansel HC, et al. Farmacotécnica, Formas Farmacéuticas & Sistema de Liberação de Fármacos. 6ª Edição. São Paulo: Premier; 2000. p. 568.
- [34] Food and Drug Administration (FDA). Package Insert-KYMRIA. <<https://www.fda.gov/media/107296/download>>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [35] European Medicines Agency (EMA). Kymriah, INN-tisagenlecleucel. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [36] Food and Drug Administration (FDA). Clolar (clofarabine) label. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021673s024lbl.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [37] European Medicines Agency (EMA). Evoltra, INN-clofarabina. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132770/annx_132770_pt.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [38] Food and Drug Administration (FDA). BLINCYTO® (blinatumomab) for injection. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125557s013lbl.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [39] European Medicines Agency (EMA). Blincyto, INN-blinatumomab. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [40] Food and Drug Administration (FDA). Fludara® (fludarabine phosphate). <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020038s032lbl.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [41] Food and Drug Administration (FDA). DEPOCYT (cytarabine liposome injection) Label. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021041s031lbl.pdf>; 2003 [accessed 06.16.2023].
- [42] Food and Drug Administration (FDA). Idamycin PFS® idarubicin hydrochloride injection. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050734s027lbl.pdf>; 2003 [accessed 13.03.03].
- [43] Si Lim SJ, Grupp SA, DiNofia AM. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(9):e29123.
- [44] Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel vs standard care in high-risk relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia in Canada. *JAMA Oncol* 2020;6(3):393–401.
- [45] Gilligan AM, Alberts DS, Roe DJ, Skrepnek GH. Death or debt? National estimates of financial toxicity in persons with newly-diagnosed cancer. *Am J Med*. 2018;131(10):1187–99. e5.
- [46] Hao Y, Eldjerou LK, Yang H, Qi C, Globe D. Cost-effectiveness analysis of CTL019 for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia in the United States. *Blood* 2017;130(suppl 1):609.
- [47] Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, et al. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(12):888–97.
- [48] Cope S, Ayers D, Zhang J, Batt K, Jansen JP. Integrating expert opinion with clinical trial data to extrapolate long-term survival: a case study of CAR-T therapy for children and young adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *BMC Med Res Methodol* 2019 Sep 2;19(1):182.
- [49] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381–9.
- [50] Jeha S, Gaynon PS, Razouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1917–23.
- [51] Buechner J, Grupp SA, Maude SL, Boyer M, Bittencourt H, Laetsch TW, et al. Global Registry Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients and Young Adults with Relapsing/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): update to interim analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:S263–4. <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01399193/full>> [accessed 06.16.2023].
- [52] ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of CTL019 in pediatric ALL patients (ELI-ANA). <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849>>. [accessed 26.11.2021].
- [53] Huarte E, O'Connor RS, Parker MM, Huang T, Milone M, Smith P. Prophylactic itacitinib (INC039110) for the prevention of cytokine release syndrome induced by chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T-cells) therapy. *Blood* 2019;134:1934.
- [54] Park JH, Frigault MJ, Maziarz RT, Naim A, Burke L, Tian C, et al. Trial in progress: a phase 2, single-arm, open-label study of itacitinib (ITA) for the prevention of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell–induced cytokine release syndrome (CRS). *Biol Blood Marrow Transpl* 2020;26:S269.
- [55] Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001511. Dec.
- [56] Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 4):e000746. Aug.
- [57] Morris EC, Neelapu SS, Givadravis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2021.
- [58] Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M, et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature* 2022.
- [59] Jackson C, Stevens J, Ren S, Latimer N, Bojke L, Manca A, Sharples L. Extrapolating survival from randomized trials using external data: a review of methods. *Med Decis Mak* 2017;37(4):377–90.
- [60] Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, Silverman LB, Williams DA, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood*. 2019;134(26):2361–8. Erratum in: *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1374.
- [61] Ramezankhani R, Torabi S, Minaei N, et al. Two decades of global progress in authorized advanced therapy medicinal products: an emerging revolution in therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:547653.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese de doutorado trouxe um arcabouço importante para âmbito das ciências médicas, pois estruturou-se com a combinação de uma análise temporal da mortalidade por LLA no Distrito Federal - Brasil, somado com uma avaliação global de custo-efetividade da terapia avançada Tisagenlecleucel para tratamento de LLA-B R/R. Esta abordagem proporcionou uma visão epidemiológica da LLA local com os dados do SIM e uma visão global da economia em saúde para formulação de políticas públicas em saúde e tomada de decisões.

A LLA ainda representa um desafio significativo epidemiológico e econômico para a saúde pública no mundo, demandando análises diagnósticas detalhadas e estratégias terapêuticas combinadas e inovadoras. Quando se aborda as perspectivas da LLA-B R/R em crianças e jovens adultos, isso representa um desafio clínico ainda maior, pela complexidade das terapêuticas aplicáveis, tendo em vista que a abordagem terapêutica com maior eficácia é personalizada e onerosa, o Tisagenlecleucel e outros produtos de CAR-T aprovados posteriormente. Apesar disso, o Tisagenlecleucel alcança um perfil de segurança controlável e demonstra o seu potencial curativo atingindo uma remissão completa de 81% em pacientes pediátricos e jovens adultos com LLA-B R/R.

Em se tratando do Brasil, no Distrito Federal, a série temporal revelou desafios enfrentados na redução da mortalidade por LLA, principalmente no público infantil (0 - 4 anos) e em adultos (50-59 anos) que incluem a necessidade de fortalecer o sistema público de saúde o SUS, melhorar o acesso a serviços especializados, promover campanhas de conscientização sobre sinais e sintomas da doença, além de investir em pesquisas e desenvolvimento de terapias mais acessíveis. A compreensão dos padrões e determinantes da mortalidade por LLA é crucial para direcionar políticas de saúde e alocar recursos de maneira eficaz.

Este estudo enfrentou algumas limitações inerentes aos dados secundários como: 1) subnotificação de óbitos por causas mal definidas, possivelmente resultando em uma representação incompleta ou imprecisa da mortalidade relacionada à LLA; 2) preenchimento incompleto ou inadequado dos atestados médicos de óbito, podendo comprometer a precisão e a confiabilidade das informações sobre as causas de mortalidade registradas nos dados analisados; e 3) instabilidade do sistema de

coleta de dados, implicando em inconsistências temporais ou lacunas na disponibilidade de informações, o que pode impactar a integridade e a qualidade dos dados utilizados na análise.

A revisão sistemática desempenhou um papel essencial na geração de evidências robustas para informar práticas de saúde baseadas em evidências do Tisagenlecleucel que alcançou um bom desempenho no ICER, não excedendo US\$ 100.000/QALY. Verificou-se também que o produto de terapia avançada foi mais eficaz do que as pequenas moléculas convencionais e os medicamentos biológicos. Cabe salientar que a pesquisa contínua para compreender os mecanismos de recidiva e refratariedade e a busca por terapias mais direcionadas e efetivas se torna fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. No contexto brasileiro, o ICER para tecnologias avançadas ainda não foi definido pela CONITEC sendo uma demanda premente para a tomada de decisões em saúde, tendo em visto o alto potencial curativo das terapias gênicas e celulares, como é caso do Tisagenlecleucel.

Esta revisão sistemática identificou várias limitações como: 1) a escassez de estudos primários de custo-efetividade comparando a terapia avançada Tisagenlecleucel com as terapias convencionais disponíveis para LLA-B R/R restringe a avaliação abrangente do valor econômico dessa intervenção em relação às alternativas terapêuticas existentes; 2) a impossibilidade de avaliar completamente a heterogeneidade nos dados disponíveis, devido à repetição de amostras em diferentes estudos, compromete a capacidade de realizar análises estatísticas robustas e generalizáveis; 3) A variação nas características das populações nos grupos de exposição e controle em estudos de braço único, dentro do domínio de evidência indireta, dificulta a comparação direta dos resultados da terapia com Tisagenlecleucel em relação às terapias convencionais; 4) A falta de estudos multicêntricos randomizados de Fase III investigando o Tisagenlecleucel em comparação com as terapias convencionais limita a robustez das evidências disponíveis; 5) o fato de que metade dos estudos elegíveis para esta revisão sistemática foi financiada pela indústria farmacêutica Novartis levanta preocupações sobre possíveis vieses e conflitos de interesse que podem influenciar os resultados e interpretações dos estudos; 6) a falta de análises de subgrupos em diferentes populações étnicas mundiais impede uma compreensão abrangente dos efeitos da

terapia com Tisagenlecleucel em diferentes grupos étnicos e a generalização dos resultados para diversas populações. Essas limitações ressaltam a necessidade de estudos adicionais bem projetados e independentes para avaliar de forma mais abrangente a eficácia, segurança e custo-efetividade da terapia avançada com Tisagenlecleucel no tratamento da LLA-B R/R, a fim de informar decisões clínicas e políticas de saúde de forma mais sólida e precisa.

Algumas perspectivas para desenvolvimento de futuros estudos consistem em: 1) Aplicar a ACE comparando CAR-T cell versus THCT Alogênico no panorama mundial; 2) Adequar a ACE no contexto da LLA comparando os medicamentos incorporados no cenário SUS/CONITEC- Brasil; 3) Compreender o desenvolvimento da doença relacionando as possíveis razões para o aumento do coeficiente de mortalidade relativa por LLA no DF- Brasil

É necessário lembrar que esses desafios exigem um esforço colaborativo entre instituições de pesquisa, agências reguladoras, governo, profissionais de saúde e a indústria farmacêutica para superar as barreiras e garantir a disponibilidade e acessibilidade dessas terapias avançadas a pacientes com LLA, principalmente com a LLA- B R/R. A colaboração internacional e o investimento em saúde devem ser pensados para a inclusão do Tisagenlecleucel de forma equitativa sem considerar as diferenças de países patenteadores, assim como as classes sociais e aspectos de étnicos raciais e de gênero.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALGHANDOUR, R., SAKR, D.H., SHAABAN, Y. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: the journey from molecular background to the role of bone marrow transplant-review article. *Ann Hematol.*; v. 102, n. 6.p.1287:1300, jun 2023. doi: 10.1007/s00277-023-05241-2. Acesso em 13 fev 2024.
2. ALLEMANI, C., MATSUDA, T., DI CARLO, V., HAREWOOD, R., MATZ, M., NIKŠIĆ, M., et al. Vigilância global das tendências na sobrevivência ao câncer 2000-14 (CONCORD-3): análise de registros individuais para 37 513 025 pacientes diagnosticados com um dos 18 cânceres de 322 registros populacionais em 71 países. *Lancet*; v. 391, n. 10125, p.1023:1075. 2018 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395269/>. Acesso em 13 fev 2024.

3. ALMAEEN, A.H., ABOUELKHEIR, M. CAR T-Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Prospects. *Biomedicines*; v.11, n.10, p.2693, 2 Oct 2023. doi: 10.3390/biomedicines11102693.
4. ANTUNES, J.L.F., CARDOSO, M.R.A. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol Serv Saúde*; v.24, n.3, p.565:76, Sep 2015.
5. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> Acesso em 12 fev 2024a.
6. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta. Disponível: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> Acesso em 28 fev 2024b.
7. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Bulário. Disponível: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> Acesso em 28 fev 2024c.
8. ARBER, D.A., ORAZI, A., HASSERJIAN, R., BOROWITZ, M.J., BEAU, M.M. LE, BLOOMFIELD C.D., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood J*; v.127, n.20, p.2391:405. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>
9. ASARIA, M.; GRIFFIN, S.; COOKSON, R. Distributional Cost-Effectiveness Analysis: A Tutorial. *Medical Decision Making*. v. 36, n.1 , p.8:19. 2016. doi:10.1177/0272989X15583266
10. ASARIA, M., GRIFFIN, S., COOKSON, R., WHYTE, S., TAPPENDEN, P. (2015). Distributional Cost-Effectiveness Analysis of Health Care Programmes - A Methodological Case Study of the UK Bowel Cancer Screening Programme: DISTRIBUTIONAL COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS. *Health Economics*. v.24, n.6, p.742:754. 2015. doi:10.1002/hec.3058
11. AUR R.J., SIMONE J., HUSTU H.O., WALTERS T., BORELLA L., PRATT C., PINKEL D. Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia. *Blood*.; v.37, p.272:281. 1971. doi: 10.1182/blood.V37.3.272.272.
12. AURELI, A., MARZIANI, B., VENDITTI, A., SCONOCCHIA, T., SCONOCCHIA, G. Acute Lymphoblastic Leukemia Immunotherapy Treatment: Now, Next, and Beyond. *Cancers (Basel)*; v.15, n.13, p.3346. 26 Jun 2023. doi: 10.3390/cancers15133346.

13. BAIN BJ. The Nature of Leukaemia, Cytology, Cytochemistry and the Morphological Classification of Acute Leukaemia. *Leukaemia Diagnosis*. 5th ed. John Wiley & Sons; p. 1–68. 2017.
14. BASSAN, R., MASCIULLI, A., INTERMESOLI, T., *et al.* Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*; v. 100, n. 6, p. 786:793. 2015 .
15. BEJANYAN, N., WEISDORF, D. J., & LOGAN, B. R.. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.21, n.3, p.454:459.2015.
16. BHATIA, S., LANDIER, W., HAGEMAN, L., *et al.*: Adherence to 6MP in a multi-racial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a study by Children's Oncology Group. *BLOOD*; v.124, n.15, p.2345:53, 2014.
17. BIELORAI, B., FISHER, T., WALDMAN, D., LERENTHAL, Y., NISSENKORN, A., *et al.* Acute Lymphoblastic Leukemia in Early Childhood as the Presenting Sign of Ataxia-Telangiectasia Variant. *Pediatr. Hematol. Oncol.*;v.30, n.1,p. 574:582. 2013. doi: 10.3109/08880018.2013.777949.
18. BLEICHRODT, H.; QUIGGIN, J.. «Life-cycle preferences over consumption and health: when is cost-effectiveness analysis equivalent to cost–benefit analysis?». *Journal of Health Economics*. v.18, n.6, p.681:708. 1999 doi:10.1016/S0167-6296(99)00014-4
19. BÖHM, JW, SIA, KCS, JONES, C., EVANS, K., MARIANA, A., *et al.* Eficácia da combinação de ruxolitinibe com medicamentos padrão na leucemia linfoblástica aguda tipo Ph rearranjada por CRLF2. *Leucemia*; v.35, n.1, p.3101:3112. 2021 doi: 10.1038/s41375-021-01248-8.
20. BRADSTOCK, K. F., MORLEY, A., BYTH, K., SZER, J., PROSSER, I., CANNELL, P., IRVING, I., & SEYMOUR, J. F. Effects of intensive induction and consolidation chemotherapy with idarubicin and high dose cytarabine on minimal residual disease levels in newly diagnosed adult precursor-B acute lymphoblastic leukemia. *Contemporary clinical trials communications*, v. 4, n. 1, p.9:13. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2016.06.004>
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde e

- Ambiente. Sistema de Informação sobre Mortalidade. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/>. Acesso em: 2 jan 2024.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.132 p.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 108p.
 24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/prt0116_11_02_2009.html. Acesso em: 2 jan 2024.
 25. BRASIL. Presidência da República Casa Civil. Subchefia de Assuntos Jurídicos. Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm#:~:text=LEI%20No%206.360%2C%20DE%2023%20DE%20SETEMBRO%20DE%201976.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria,Produtos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%A2ncias. Acesso em: 31 mar 2024.
 26. CANIZA, M.A., ODIO, C., MUKKADA, S., GONZALEZ, M., CEPPI, F. et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol.*;v.8, n.5, p.627:45. Out 2015. doi: 10.1586/17474086.2015.1071186.
 27. CARACCILO, D., MANCUSO, A., POLERÀ, N., FROIO, C., D'AQUINO, G.,. The emerging scenario of immunotherapy for T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: advances, challenges and future perspectives. *Exp Hematol Oncol.*; v.12, n.1, p.5. 9 jan. 2023. doi: 10.1186/s40164-022-00368-w.
 28. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Código de Ética Médica – Res. (1931/2009) – Capítulo XIII – Publicidade médica. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/etica-medica/codigo-2010/codigo-de-etica-medica-res-1931-2009-capitulo-xiii-publicidade->

- medica/#:~:text=comunica%C3%A7%C3%A3o%20de%20massa.-
,Art.,no%20Conselho%20Regional%20de%20Medicina. Acesso em: 2 jan 2024.
29. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). RESOLUÇÃO CFM n° 1.779/2005. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2005/1779_2005.pdf. Acesso em: 2 jan 2024.
30. CONTRERAS, C.F., HIGHAM, C.S., BEHNERT, A., et al.: Utilização clínica de imunoterapia com blinatumomabe e inotuzumabe em crianças com leucemia linfoblástica aguda B recidivante ou refratária. *Pediatr Blood Cancer*; v. 68, n.1, p.e28718. 2021.
31. CROTTA, A, ZHANG, J, KEIR, C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin*; v.34, n.1, p.435:440, 2018.
32. DAVID, R., NGULUBE, P., DUBE, A., A cost-benefit analysis of document management strategies used at a financial institution in Zimbabwe: A case study, *SA Journal of Information Management*, Julho de 2013, v. 15, n. 2. Julho 2023. doi:10.4102, sajim.v15i2. 540, <http://www.sajim.co.za/index.php/SAJIM/article/view/540/640>
33. DEN BOER, M.L., CARIO, G., MOORMAN, A.V., et al.: Resultados de pacientes pediátricos com leucemia linfocítica aguda de células B com fusão da classe ABL na era pré-inibidor da tirosina-quinase: um estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo. *Lancet Haematol*; v.8, n.1, p.e55-e66, 2021.
34. DALLE, I.A., JABBOUR, E., SHORT, N.J., RAVANDI, F. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.*; v.20,n.1, p.4.2019. doi: 10.1007/s11864-019-0603-z.
35. DEANGELO, D. J., & STEVENSON, K. E. Antibody-based therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v.33, n.1, p.65:77. 2019.
36. DONG, Y., SHI, O., ZENG, Q., LU, X., WANG, W., et al. Leukemia Incidence Trends at the Global, Regional, and National Level between 1990 and 2017. *Exp. Hematol. Oncol.*;v.9, n.1, p.14. 2020. doi: 10.1186/s40164-020-00170-6.
37. DORES G.M., DEVESA S.S., CURTIS R.E., LINET M.S., MORTON L.M. Acute Leukemia Incidence and Patient Survival among Children and Adults in the United

- States, 2001--2007. *Blood*; v. 119, n. 1, p.34–43. 2012. doi: 10.1182/blood-2011-04-347872.
38. DRUMMOND, M. F., SCULPHER, M. J., CLAXTON, K., et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press. 2015.
 39. EAPEN, M., LOGAN, B. R., APPELBAUM, F. R., et al. (2015). Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Leukemia*; v. 29, n. 12, p. 2385:2390. 2015.
 40. FARBER, S., DIAMOND, L.K., MERCER, R.D., et al. Remissões temporárias na leucemia aguda em crianças produzidas pelo antagonista do ácido fólico, ácido 4-aminopteroilglutâmico. *N Engl J Med.*; v. 238, n. 23 , p.787:793.1948.
 41. FEDERAL DISTRICT HPD. Decree No. 39,546, of December 19, 2018. Internal Regulations of the State Department of Health of the Federal District. 2018; [cited 2021 Feb 28]. Available from: <http://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/c7d8594440ea48969cee564fafa77865/Decreto_39546_19_12_2018.html>.
 42. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> Acesso em 28 fev 2024a.
 43. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Biologics Products & Establishments*. Disponível: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-products-establishments> Acesso em 28 fev 2024b.
 44. FREI, E., FREIREICH, E.J., GEHAN, E., et al. Estudos de terapia antimetabólito sequencial e combinada na leucemia aguda: 6-mercaptopurina e metotrexato. *Sangue*; v. 18, n. 1, p.431:454.1961.
 45. GARDNER, R. A., FINNEY, O., ANNESLEY, C., et al.: Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* v.129, n. 25, p. 3322:3331, 2017.
 46. GASSES, A., SUNG, L., SAUNDERS, E.F., et al.: Comparative result of hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute lymphoblastic leukemia after cyclophosphamide and total body irradiation or VP16 and total body irradiation conditioning regimes. *Bone Marrow Transplant*; v.38, n.11, p.739:43, 2006.
 47. GAVIDIA, R., FUENTES, S.L., VASQUEZ, R., BONILLA, M., ETHIER, M.C., et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and

- treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. PLoS One;v. 7, n. 8, p.e43639. 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0043639.
48. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 de outubro de 2016). «Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.». Lancet; v.388, n.10053, p.1545:1602.
 49. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (8 de outubro de 2016). «Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.». Lancet; v. 388, n. 10053, p.1459:1544.
 50. GIEBEL, S., & WITZENS-HARIG, M. (2017). The Role of Radiation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Biology and Clinical Applications. Current Stem Cell Reports; v. 3, n. 4, p.308:316. 2017.
 51. GIEBEL, S., MARKS, D.I., BOISSEL, N., BARON, F., CHIARETTI, S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant.;v.54, n.6, p.798:809. Jun 2019. doi: 10.1038/s41409-018-0373-4.
 52. GLASSER, C.L., CHEN, J. Harnessing the Immune System: Current and Emerging Immunotherapy Strategies for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Biomedicines;v. 11,n. 7, :p.1886. 3 Jul 2023 doi: 10.3390/biomedicines11071886.
 53. GOLDSTONE, A. H., RICHARDS, S. M., LAZARUS, H. M., TALLMAN, M. S., BUCK, G., et al. Inadulstwith standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission,and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRCUKALLXII/ECOG E2993).Blood;v., n.1, 111:p.1827:33. 2008.
 54. HALLBÖÖK, H., GUSTAFSSON, G., SMEDMYR B., SÖDERHÄLL, S., HEYMAN, M. Resultado do tratamento em jovens adultos e crianças > 10 anos de

- idade com leucemia linfoblástica aguda na Suécia. *Câncer*; v.107, n.1, p.1551:1561. 2006. doi: 10.1002/cncr.22189.
55. HEITOR, P.B. Análise de minimização de custos em doentes com suspeita de doença coronária estável, comparação ecocardiograma de sobrecarga com esforço versus cintigrafia de perfusão do miocárdio [dissertation]. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa/Instituto Politécnico de Lisboa; Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve; 2020.
56. HIGGINS, J. P., & GREEN, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley. 2011.
57. HOELZER, D., BASSAN, R., DOMBRET, H., et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; v. 27 (suppl 5), p.v69:v82. 2016.
58. HORTON, T. M., STEUBER, C. P. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents [Internet]. In: Park, J. R. ; Rosmarin, A. G. (Ed.) (Uptodate). 2022 [cited 2022 Feb 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=acute lymphoblastic leukemia risk&topicRef=6245&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=acute+lymphoblastic+leukemia+risk&topicRef=6245&source=see_link)
59. HUNGER, S. P., & MULLIGHAN, C. G. (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 16, p.1541:1552. 2015. doi:10.1056/nejmra1400972
60. HUSEREAU, D., DRUMMOND, M., AUGUSTOVSKI, F., et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health*; v. 25, n. 1, :p.3:9. 2022. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1351
61. HUTER, K. Gerechtigkeit in der gesundheitsökonomischen Evaluation von Public Health – Überblicksartikel [Equity in the health economic evaluation of public health: An overview]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2020 Apr;150-152:80-87. German. doi: 10.1016/j.zefq.2020.03.003.
62. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, IBGE (27 de agosto de 2021). «Estimativas da população residente no Brasil e Unidades da Federação com data de referência em 1º de julho de 2021». ibge.gov.br. Consultado em 28 de agosto de 2021.

63. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE | Cidades@ | Distrito Federal | Brasília | Panorama. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/df/brasilia/panorama> [accessed 06.16.2023].
64. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA) /MINISTERIO DA SAÚDE (MS). Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(3): 309-312
65. INSTITUTO NACIONAL DE CANCER (INCA).Registro Brasileiro de doadores voluntários de medula óssea. Disponível: <https://redome.inca.gov.br/cordao-umbilical/vantagens-e-desvantagens-do-sangue-de-cordao/> Acesso 5 de fev 2024.
66. IVANOV, A.V., ALECSA, M.S., POPESCU, R., STARCEA, M.I., MOCANU, A.M., et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Emerging Therapies-From Pathway to Target. Int J Mol Sci.; v. 24, n. 5, p.4661. 28 Feb 2023.doi: 10.3390/ijms24054661.
67. JABBOUR, E., SHORT, N. J., JAIN, N., HADDAD, F.G., WELCH, M.A., et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. J Hematol Oncol.; v.16, n.1, p.22. 16 Mar. 2023. doi: 10.1186/s13045-023-01409-5.
68. JABBOUR, E., O'BRIEN, S., KONOPLEVA, M., KANTARJIAN, H. New Insights into the Pathophysiology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer.; v. 121, n.1, p.2517:2528. 2015. doi: 10.1002/cncr.29383.
69. JONES, B., FREEMAN, A.I., SHUSTER, J.J., et al. Menor incidência de leucemia meníngea quando a prednisona é substituída pela dexametasona no tratamento da leucemia linfocítica aguda. Med Pediatr Oncol.; v. 19, n. 4, p.269:275. 1991.
70. KANTARJIAN, H., STEIN, A., GÖKBUGET, N., FIELDING, A.K., SCHUH, A.C., et al. Blinatumomab versus quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda avançada. N. Engl. J. Med.; v. 376, n.1, p.836:847. 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1609783.
71. KANTARJIAN, H.M., O'BRIEN, S., SMITH, T.L., CORTES, J., GILES, F.J., BERAN, M., et al. Resultados do tratamento com hiper-CVAD, um regime de dose intensiva, na leucemia linfocítica aguda em adultos. J Clin Oncol. v. 18, n.3, p547. 2000. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.547.
72. KIEM HAO, T., NHU HIEP, P., KIM HOA, N.T., VAN HA, C. Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years

- (2008-2018). *Glob Pediatr Health.*; v. 7, n. 1, p.2333794X20901930. 22 Jan 2020
Jan 22 doi: 10.1177/2333794X20901930.
73. KIM, J.C., CHAN-SENG-YUE, M., GE, S., ZENG, A.G.X., NG, K., GAN, O.I., et al. Transcriptomic classes of BCR-ABL1 lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.*; v. 55, n. 7, p.1186:1197. Jul 2023. doi: 10.1038/s41588-023-01429-4.
74. KOPMAR NE, CASSADAY RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.*;v. 141, n.12, p.1379:1388. 23 Mar 2023. doi: 10.1182/blood.2022017035.
75. KUHLEN, M., WILLASCH, A., DALLE, J., WACHOWIAK, J., YANIV, I., et al. (2018). "Resultado da recidiva após TCTH alogênico em crianças com LLA inscritas no estudo ALL-SCT 2003/2007" . *Ir. J. Hematol.*; v. 180, n. 1, p. 82:89. 10.1111/bjh.14965
76. LAETSCH, T.W., MAUDE, S.L., RIVES, S., HIRAMATSU, H., BITTENCOURT, H., BADER, P., et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.*;v. 41, n. 9, p.1664:1669. 20 Mar 2023 doi: 10.1200/JCO.22.00642.
77. LEE, D. W., SANTOMASSO, B. D., LOCKE, F. L., et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 25, n. 4, p. 625:638. 2019.
78. LITZOW, M.R. Antigen-Based Immunotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: The Emerging Role of Blinatumomab. *Immunotargets Ther.*;v. 3, n.1, p.79:89. 2014 doi: 10.2147/ITT.S37292.
79. LOCATELLI, F., SCHRAPPE, M., BERNARDO, M., RUTELLA, S. (2012). How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; v. 120, n. 14, p.2807:2816. 2012. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
80. LOCKE, F. L., GHOBADI, A., JACOBSON, C. A., et al. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*; v. 20, n. 1, p.31:42. 2019.
81. MAFFINI, E., SARACENI, F., LANZA, F. Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Hematol Int.*; v. 1, n. 2, p. 85:93. May 2019. doi: 10.2991/chi.d.190503.002.

82. MALARD, F., MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.*; v. 395, n. 10230, p.1146:1162. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1
83. MALCZEWSKA, M., KOŚMIDER, K., BEDNARZ, K., OSTAPIŃSKA, K., LEJMAN, M., et al. Recent Advances in Treatment Options for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).*; v. 14, n. 8, p.2021. Abr 2022. doi: 10.3390/cancers14082021.
84. MARINESCU, E.C., BUMBEA, H., IORDAN, I., DUMITRU, I., SOARE, D., et al. The Philadelphia Chromosome, from Negative to Positive: A Case Report of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Medicina (Kaunas).*; v. 59, n. 4, p.671. Mar 2023. doi: 10.3390/medicina59040671.
85. MARINHO, A. A operacionalização da avaliação de eficiência econômica: as propriedades das medidas e os principais métodos de cálculo. SUS: avaliação da eficiência do gasto público em saúde. Cap. 6. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea). 1 edição, 2023. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/[https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/12128/1/Cap6 a operacionalizacao da avaliacao.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/12128/1/Cap6_a_operacionalizacao_da_avaliacao.pdf)
86. MASUREKAR, A.N., PARKER, C.A., SHANYINDE, M., et al.: Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukaemia--prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. *PLoS One* v. 9, n.10, p.e108107, 2014.
87. MAUDE, S.L., LAETSCH, T.W., BUECHNER, J., et al.: Tisagenlecleucel em crianças e adultos jovens com leucemia linfoblástica de células B. *N Engl J Med* v. 378, n.1, p.439:448, 2018
88. MAURY, S., CHEVRET, S., THOMAS, X., HEIM, D., LEGUAY, T., HUGUET, F. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*, v. 375, n. 11, p.1044:1053. 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605085>
89. MEDEIROS, Miguel Francisco Bezerra de et al. Análise de impacto orçamentário: uma revisão prática de conceitos e aplicações para o gestor. *J Bras Econ Saúde*, v. 10, n. 1, p. 7579, 2018. Disponível em: < <https://bit.ly/37L4en7> >. Acesso em: 30 jan 2024.
90. MEDSCAPE. Disponível em: <https://reference.medscape.com/> Acesso em 28 fev 2024.

91. MICROMEDEX. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
Acesso em 28 fev 2024.
92. MORANDO, J., MAUAD, M. A., FORTIER, S. C., PIAZERA, F. Z., SOUZA, M. P. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia, v. 32, n. 5, p.350:357. 2010.
<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500006>
93. MÖRICKE, A., ZIMMERMANN, M., REITER, A., et al.: Long-term results of five consecutive tests in acute child lymphoblastic leukemia performed by the All-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia; v. 24, n. 2, p.265:84, 2010.
94. MOSADEGHRAD, A. M., JAAFARIPOOYAN, E., ZAMANDI, M. Economic Evaluation of Health Interventions: A Critical Review. Iran J Public Health.; v.51, n.10,p.2159:2170. Out 2022. doi: 10.18502/ijph.v51i10.10975.
95. MULLIGHAN, C.G., JEHA, S., PEI, D., et al.: Resultado de crianças com LLA hipodiplóide tratadas com terapia direcionada ao risco com base nos níveis de MRD. Blood; v.126, n.26, p. 2896-9, 2015.
96. MUSTAFA, R. A. et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. Journal of Clinical Epidemiology, Maryland Heights, v. 66, n. 7, p. 736-742, 2013.
97. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#all. Accessed [13 fev 2024].
98. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) at the National Institutes of Health. Drugs Approved for Leukemia. Disponível: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/leukemia> Acesso em 28 fev 2024.
99. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH (NIHR). International prospective register of systematic reviews PROSPERO. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#aboutpage> Acesso em 12 jan 2024.
100. NEAGA, A., JIMBU, L., MESAROS, O., BOTA, M., LAZAR, D., CAINAP, S., BLAG, C., & ZDRENGHEA, M. (2021). Why Do Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Fare Better Than Adults?. Cancers, v.13, n.15, p.3886. <https://doi.org/10.3390/cancers13153886>

101. NEUMANN, P. J., SANDERS, G. D., RUSSELL, L. B., et al. (2017). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press.
102. O'CONNOR, D., BATE, J., WADE, R., et al.: Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*;v. 124, n. 7, p.1056–61. 2017. 10.1182/blood-2014-03-560847
103. PAGE, M.J., MCKENZIE, J.E., BOSSUYT, P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.*; v. 18, n.3, p.e1003583. Mar 2021. doi:10.1371/journal.pmed.1003583
104. PATEL, J., GAO, X., WANG, H. An Update on Clinical Trials and Potential Therapeutic Strategies in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023; v. 24, n. 8, p.7201. Abr. 2023. doi: 10.3390/ijms24087201.
105. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2023 Jun 30. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
106. PIMENTA, C., BETTIO, L.V., ALENCAR SILVA, T., FRANCO, O. L., POGUE, R., CARVALHO, J. L., FELIPE, M.S.S. Advanced therapies and regulatory framework indifferent areas of the globe: past, present, and future.*ClinTher.*;v. 43, n. 5,p.e103–38.May 2021.
107. PUI, C.H., HOWARD, S.C: Current management and challenges of malignant CNS in pediatric leukemia. *Lancet Oncol*; v.9, n.3, p.257:68. 2008.
108. PUI, C.H., JEHA, S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov* v. 6, n. 2, p.149-65, 2007.
109. PUI, C. H., PEI, D., SANDLUND, J.T., et al.: Long term results of the total Jude Therapy Studies 11, 12, 13a, 13b and 14 for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia*; v. 24, n. 2, p.371-82, 2010.
110. PULLEN, J., BOYETT, J., SHUSTER, J., et al. Ensaio estendido de quimioterapia intratecal tripla para prevenção de recidiva do SNC em pacientes de bom e baixo risco com leucemia linfoblástica aguda de progenitor B: um estudo do Grupo de Oncologia Pediátrica. *J Clin Oncol.*; v. 11,n. 5, p.839:849.1993.
111. PULLEN, J., BOYETT, J., SHUSTER, J., et al.: Triple intratecal chemotherapy test interruption for CNS recurrence prevention in good and low risk patients with acute progenitor B lymphoblastic leukemia: a study by the pediatric oncology group. *J Clin Oncol*, v. 11, n. 5, p.839:49, 1993.

112. PULSIPHER MA, LANGHOLZ B, WALL DA, et al. Fatores de risco e momento de recidiva após transplante alogênico em LLA pediátrica: para quem e quando as intervenções devem ser testadas? *Transplante de Medula Óssea*. v. 50, n. 9, p.1173-9, 2015.
113. RIBERA SANTASUSANA, J.M., DE ANDRÉS SALDAÑA, A., GARCÍA-MUÑOZ, N., GOSTKORZEWICZ, J., MARTÍNEZ LLINÀS, D., DÍAZ DE HEREDIA C. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel in the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. v12, n.1 p.253:264, 2020 May. doi: 10.2147/CEOR.S241880.
114. RICHARDS, S., PUI, C.H., GAYON, P., et al.: Systematic review and meta-analysis of randomized therapy tests directed to the central nervous system for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Blood Cancer*; v. 60, n. 2, p. 185-95, 2013.
115. RUHL, U., LOHMANN, S., & EVERAUS, H. (2017). A Retrospective Analysis of 2,669 Cases of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia—An Update on recent Developments in therapy. *Klinische Pädiatrie*, v. 229, n. 3, p.105:109. 2017.
116. SCHMIEGELOW, K., ATTARBASCHI, A., BARZILAI, S., et al.: Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.*; v. 17, n.6, p.e231–9. 2016. 10.1016/S1470-2045(16)30035-3
117. SHAH, B.D., CASSADAY, R.D., PARK, J.H., HOUOT, R., OLUWOLE, O.O., et al. Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *J Immunother Cancer.*; v.11, n.8, p.e007118. Aug. 2023. doi: 10.1136/jitc-2023-007118.
118. SHIN, S.Y., LEE, H., LEE, S.T., CHOI, J.R., JUNG, C.W., et al. Recurrent Somatic Mutations and Low Germline Predisposition Mutations in Korean ALL Patients. *Sci. Rep.*; v.11, n.1, p.8893. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-88449-4.
119. SHUMWAY, R. H., & STOFFER, D. S. *Time Series Analysis and Its Applications: With R Examples*. Springer. 2017.
120. SIEGEL R.L., MILLER K.D., FUCHS H.E., JEMAL A. *Cancer Statistics, 2022*. *Cancer J. Clin.*; v. 72, n.1, p.7:33.2022. doi: 10.3322/caac.21708.

121. SILVA, M.T., SILVA, E.N., PEREIRA, M.G. Análise de impacto orçamentário. *Epidemiol Serv Saúde*;v. 26, n. 2, p.421:4. Abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200020> Acesso em: 13 fev 2024.
122. SOVERINI, S., DE BENEDITTIS, C., MANCINI, M., et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. *Cancer*, v. 123, n. 21, p. 4170:4178. 2017.
123. STATA. Data analysis and statistical software, version 16. 2020
124. SULLIVAN, M.P., CHEN, T., DYMENT, P.G., HVIZDALA, E., STEUBER, C.P. Equivalência de quimioterapia e radioterapia intratecal como profilaxia do sistema nervoso central em crianças com leucemia linfática aguda: um estudo de grupo de oncologia pediátrica. *Sangue*; v. 60, n. 4, p.948:958.1982.
125. TEACHEY, D. T., & PUI, C. H. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*; v. 20, n. 3, p.e142:e154. 2019.
126. TERWILLIGER, T., ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*; v. 7,n. 6, p.e577. Jun 2017. doi: 10.1038/bcj.2017.53.
127. TOPP, M. S., GÖKBUGET, N., STEIN, A. S., et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*; v.16, n.1, p.57:66.2015.
128. The Committee for Advanced Therapies (CAT). Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *NatRevDrugDiscov*; v. 9, n.1,p.195:201. 2010.
129. VAN WEELDEREN, R.E., KLEIN, K., HARRISON, C.J., JIANG, Y., ABRAHAMSSON, J., ARAD-COHEN, N., et al. Measurable Residual Disease and Fusion Partner Independently Predict Survival and Relapse Risk in Childhood *KMT2A*-Rearranged Acute Myeloid Leukemia: A Study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *J Clin Oncol*; v. 41, n.16, p.2963-2974. Jun 2023. doi: 10.1200/JCO.22.02120.

130. VORA A, ANDREANO A, PUI CH, et al.: Influence of cranial radiotherapy on the result in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. *J Clin Oncol*; v. 34, n. 9, p.919:26, 2016.
131. ZHANG, Z., LU, M., QIN, Y., GAO, W., TAO, L., SU, W., ZHONG, J. Neoantigen: A New Breakthrough in Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.*; v. 12, n. 1, p.672356. Apr 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.672356.
132. WIEDUWILT, M.J., METHENY, L., ZHANG, M.J., WANG, H.L., ESTRADA-MERLY, N., et al. Haploidentical vs sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.*;v. 6, n. 1, p.339:357. Jan 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004916.
133. WOOD, B., WU, D., CROSSLEY, B., et al.: Measurable detection of residual disease by high-throughput sequencing has improved risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood*; v.131, n.12, p.1350:1359, 2018.
134. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010

APÊNDICES

Apêndice- A

Supplementary Materials

Supplementary Table 1. PICOS acronym of the systematic review.

| PICOS | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P | Patients aged 0 to 25 years with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. |
| I | Use of Tisagenlecleucel advanced therapy product. |
| C | Use of conventional therapy. |
| O | Evaluate the cost-effectiveness of using Tisagenlecleucel advanced therapy product compared to conventional therapies. Total costs, drug cost; Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER); Quality-Adjusted Life Year (QALY); and Life Years Gained (LYG). |
| S | Phase I, II, III Randomized Controlled Clinical Trials (RCT) and prospective/retrospective cohort studies. |

Source: Authors' elaboration

Supplementary Chart 1. Checklist Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS).

SEARCH SUBMISSION: THIS SECTION TO BE FILLED IN BY THE SEARCHER

| | |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Searcher: Aurélio Matos Andrade | Email: aur87@hotmail.com |
| Date submitted: 19/03/2021 | Date requested by: <i>[Maximum = 5 working days]</i> |

Systematic Review Title:

A systematic review on the cost-effectiveness assessment of Tisagenlecleucel for Refractory or Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia B (R/R B-ALL) treatment in children and young adults

This search strategy is ...

| | |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X | My PRIMARY (core) database strategy — First time submitting a strategy for search question and database |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | My PRIMARY (core) strategy — Follow-up review NOT the first time submitting a strategy for search question and database. If this is a response to peer review, itemize the changes made to the review suggestions |
| | SECONDARY search strategy— First time submitting a strategy for search question and database |
| | SECONDARY search strategy — NOT the first time submitting a strategy for search question and database. If this is a response to peer review, itemize the changes made to the review suggestions |

Database

(i.e., MEDLINE,CINAHL...):

[mandatory]

| |
|---------|
| Medline |
|---------|

Interface

(i.e., Ovid, EBSCO...):

[mandatory]

| |
|--------|
| Pubmed |
|--------|

Research question

(Describe the purpose of the search)

[mandatory]

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| What is the cost-effectiveness of advanced therapy Tisagenlecleucel relative to conventional treatment for Relapsing/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in children and young adults? |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

structured research question (Population, Concept e Context)

| | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P | Patients aged 0 to 25 years with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. |
| I | Use of Tisagenlecleucel advanced therapy product. |
| C | Use of conventional therapy. |
| O | Evaluate the cost-effectiveness of using Tisagenlecleucel advanced therapy product compared to conventional therapies. Total costs, drug cost; Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER); Quality-Adjusted Life Year (QALY); and Life Years Gained (LYG). |

| | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S | Phase I, II, III Randomized Controlled Clinical Trials (RCT) and prospective/retrospective cohort studies. |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Inclusion Criteria

(List criteria such as age groups, study designs, etc., to be included)

[optional]
 As inclusion criteria, we considered Phase I, II, III Randomized Controlled Clinical Trials and prospective/retrospective cohort studies that compared the cost-effectiveness between advanced Tisagenlecleucel therapy with conventional therapies in people aged 0 to 25 years with R/R B-ALL. There was no time or language restriction.

Exclusion Criteria

(List criteria such as study designs, date limits, etc., to be excluded) *[optional]*

Exclusion criteria were: studies that did not clearly report the method using Tisagenlecleucel advanced therapy, studies that compared only conventional therapies or only advanced therapies, and studies that used mixed methods associated with Phase I, II, III Randomized Controlled Clinical Trials and the prospective/retrospective cohort studies.

Was a search filter applied?

Yes

No

If YES, which one(s) (e.g., Cochrane RCT filter, PubMed Clinical Queries filter)? Provide the source if this is a published filter. *[mandatory if YES]*

to previous question — textbox]

Other notes or comments you feel would be useful for the peer reviewer?

[optional]

Please copy and paste your search strategy here, exactly as run, including the number of hits per line. **[mandatory]**

(Child) OR (Children) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Infant) OR (Infants) OR (Infant, Newborn) OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant) OR (Newborn Infants) OR (Newborns) OR (Newborn) OR (Neonate) OR (Neonates) OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenagers) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Youths) OR (Adolescents, Female) OR (Adolescent, Female) OR (Female Adolescent) OR (Female Adolescents) OR (Adolescents, Male) OR (Adolescent, Male) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents)

AND

(Genetic Therapy) OR (Genetic Therapies) OR (Therapies, Genetic) OR (Therapy, Genetic) OR (Therapy, DNA) OR (DNA Therapy) OR (Genetic Therapy, Somatic) OR (Genetic Therapies, Somatic) OR (Somatic Genetic Therapies) OR (Somatic Genetic Therapy) OR (Therapies, Somatic Genetic) OR (Therapy, Somatic Genetic) OR (Genetic Therapy, Gametic) OR (Gametic Genetic Therapies) OR (Gametic Genetic Therapy) OR (Genetic Therapies, Gametic) OR (Therapies, Gametic Genetic) OR (Therapy, Gametic Genetic) OR (Gene Therapy) OR (Therapy, Gene) OR (Gene Therapy, Somatic) OR (Therapy, Somatic Gene) OR (Somatic Gene Therapy) OR (Cell- and Tissue-Based Therapy) OR (Cell and Tissue Based Therapy) OR (Tissue Therapy) OR (Therapy, Tissue) OR (Cell Therapy) OR (Therapy, Cell) OR (Immunotherapy, Adoptive) OR (Immunotherapy, Adoptive Cellular) OR (Adoptive Immunotherapy) OR (Adoptive Immunotherapies) OR (Immunotherapies, Adoptive) OR (Cellular Immunotherapy, Adoptive) OR (Adoptive Cellular Immunotherapies) OR (Cellular Immunotherapies, Adoptive) OR (Immunotherapies, Adoptive Cellular) OR (Adoptive Cellular Immunotherapy) OR (Chimeric Antigen Receptor Therapy) OR (CAR T-Cell Therapy) OR (CAR T Cell Therapy) OR (CAR T-Cell Therapies) OR (T-Cell Therapies, CAR) OR (T-Cell Therapy, CAR) OR (Therapies, CAR T-Cell) OR (Therapy, CAR T-Cell) OR (Tissue Engineering) OR (Engineering, Tissue)

AND

(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia) OR (Leukemia, Lymphoblastic) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute) OR (Lymphoblastic Leukemia) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute) OR (Acute Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic) OR (Acute Lymphoid Leukemia) OR (Leukemia, Acute Lymphoid) OR (Lymphoid Leukemia, Acute) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1) OR (Lymphocytic Leukemia, L1) OR (L1 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1) OR (ALL, Childhood) OR (Childhood ALL) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2) OR (Lymphocytic Leukemia, L2) OR (L2 Lymphocytic Leukemia) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive)

AND

(Randomized Controlled Trial) OR (Cohort Effects) OR (Effect, Cohort) OR (Effects, Cohort) OR (Generation Effect) OR (Effect, Generation) OR (Effects, Generation) OR (Generation Effects)

(Clinical Trial) OR (Intervention Study) OR (Clinical Trial as Topic) OR (Clinical Trial as Topic) OR (Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Controlled Clinical Trial) OR (Controlled Clinical Trials as Topic) OR (Controlled Clinical Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Controlled as Topic) OR (PLACEBOS) OR (randomized controlled) OR (clinical trial) OR (random*) OR (random allocation) OR (Allocation, Random) OR (Randomization) OR (Cohort Studies) OR (Cohort Studies) OR (Cohort Study) OR (Studies, Cohort) OR (Study, Cohort) OR (Concurrent Studies) OR (Studies, Concurrent) OR (Concurrent Study) OR (Study, Concurrent) OR (Closed Cohort Studies) OR (Cohort Studies, Closed) OR (Closed Cohort Study) OR (Cohort Study, Closed) OR (Study, Closed Cohort) OR (Studies, Closed Cohort) OR (Analysis, Cohort) OR (Cohort Analysis) OR (Analyses, Cohort) OR (Cohort Analyses) OR (Historical Cohort Studies) OR (Cohort Study, Historical) OR (Historical Cohort Study) OR (Study, Historical Cohort) OR (Cohort Studies, Historical) OR (Studies, Historical Cohort) OR (Incidence Studies) OR (Incidence Study) OR (Studies, Incidence) OR (Study, Incidence)

(Clinical Trial) OR (Intervention Study) OR (Clinical Trial as Topic) OR (Clinical Trial as Topic) OR (Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Controlled Clinical Trial) OR

(Controlled Clinical Trials as Topic) OR (Controlled Clinical Trials as Topic) OR (Clinical Trials, Controlled as Topic) OR (PLACEBOS) OR (PLACEBOS) OR (randomized controlled) OR (clinical trial) OR (random*) OR (random allocation) OR (Allocation, Random) OR (Randomization) OR (Cohort Studies) OR (Cohort Studies) OR (Cohort Study) OR (Studies, Cohort) OR (Study, Cohort) OR (Concurrent Studies) OR (Studies, Concurrent) OR (Concurrent Study) OR (Study, Concurrent) OR (Closed Cohort Studies) OR (Cohort Studies, Closed) OR (Closed Cohort Study) OR (Cohort Study, Closed) OR (Study, Closed Cohort) OR (Studies, Closed Cohort) OR (Analysis, Cohort) OR (Cohort Analysis) OR (Analyses, Cohort) OR (Cohort Analyses) OR (Historical Cohort Studies) OR (Cohort Study, Historical) OR (Historical Cohort Study) OR (Study, Historical Cohort) OR (Cohort Studies, Historical) OR (Studies, Historical Cohort) OR (Incidence Studies) OR (Incidence Study) OR (Studies, Incidence) OR (Study, Incidence)

(Randomized Controlled Trial) OR (Cohort Effect) OR (Ensaio Clínico Controlado Aleatório) OR (Ensaio Clínico Controlado Randomizado) OR (Ensaio Controlado Aleatório) OR (Ensayo Clínico Controlado Aleatorio) OR (Essai contrôlé randomisé) OR (Efeito de Coortes) OR (Efecto de Cohortes) OR (Effet de cohorte) OR (Efeito de Geração)

PEER REVIEW ASSESSMENT: THIS SECTION TO BE FILLED IN BY THE REVIEWER

| | | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| Reviewer: Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Email: aninha.morais.godoy@gma il.com | Date completed: 27/03/2021 |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|

1. TRANSLATION

| | |
|--------------------------------|---|
| A --- No revisions | |
| B --- Revision(s) suggested | |
| C --- Revision(s) required | x |

If “B” or “C,” please provide an explanation or example:

It is necessary to show the number of documents retrieved per search line and the final strategy.

2. BOOLEAN AND PROXIMITY OPERATORS

| | |
|-----------------------------|---|
| A --- No revisions | x |
| B --- Revision(s) suggested | |
| C --- Revision(s) required | |

If "B" or "C," please provide an explanation or example:

3. SUBJECT HEADINGS

| | |
|-----------------------------|---|
| A -- -No revisions | |
| B --- Revision(s) suggested | x |
| C --- Revision(s) required | |

If "B" or "C," please provide an explanation or example:

For the search for randomized clinical trials and cohort studies, the inclusion of new terms was suggested to make the search more sensitive (see attached).

4. TEXT WORD SEARCHING

| | |
|----------------------------|---|
| A ---No revisions | x |
| B --- Revision(s)suggested | |
| C --- Revision(s) required | |

If "B" or "C," please provide an explanation or example:

5. SPELLING, SYNTAX, AND LINE NUMBERS

| | |
|----------------------------|---|
| A ---No revisions | x |
| B --- Revision(s)suggested | |
| C --- Revision(s) required | |

If "B" or "C," please provide an explanation or example:

| |
|--|
| |
|--|

6. LIMITS AND FILTERS

| | |
|-----------------------------|---|
| A ---No revisions | |
| B --- Revision(s) suggested | x |
| C --- Revision(s) required | |

If "B" or "C," please provide an explanation or example:

I recommend using filters to make the strategy more sensitive (title, abstract, publication type, topics and mesh term). Attached is the suggestion.

OVERALL EVALUATION (Note: If one or more "revision required" is noted above, the response below must be "revisions required".)

| | |
|-----------------------------|---|
| A ---No revisions | |
| B --- Revision(s) suggested | x |
| C --- Revision(s) required | |

I recommend that you use cohort studies to capture a greater number of documents in the sensitive search. However, the decision is at your and your advisor's discretion.

Strategies Suggestions:

The search strategy is an algorithm. Parentheses are important for proper localization. Therefore, we should not mess with the amount of parentheses.

Include Cohort and RCT

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| SEARCH LINES DATE: 03/27/2021 | SEARCH LINES DATE: 03/27/2021 |
| (((((Child[MeSH Terms]) OR (Child[Title/Abstract])) OR (Child, Preschool[MeSH Terms])) OR (Child, Preschool[Title/Abstract])) OR (Preschool | N=4,059,713 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <p>Cohort[Title/Abstract])) OR (Cohort Studies, Historical[Title/Abstract])) OR (Studies, Historical Cohort[Title/Abstract])) OR (Incidence Studies[Title/Abstract])) OR (Incidence Study[Title/Abstract])) OR (Studies, Incidence[Title/Abstract])) OR (Study, Incidence[Title/Abstract]))</p> | |
| <p>ESTRATÉGIA FINAL</p> | |
| <p>("Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Title/Abstract] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "child preschool"[Title/Abstract] OR "preschool child"[Title/Abstract] OR "children preschool"[Title/Abstract] OR "preschool children"[Title/Abstract] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "Infant"[Title/Abstract] OR "Infants"[Title/Abstract] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "infant newborn"[Title/Abstract] OR "infants newborn"[Title/Abstract] OR "newborn infant"[Title/Abstract] OR "newborn infants"[Title/Abstract] OR "Newborns"[Title/Abstract] OR "Newborn"[Title/Abstract] OR "Neonate"[Title/Abstract] OR "Neonates"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent"[Title/Abstract] OR "Adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "Teens"[Title/Abstract] OR "Teen"[Title/Abstract] OR "Teenagers"[Title/Abstract] OR "Teenager"[Title/Abstract] OR "Youth"[Title/Abstract] OR "Youths"[Title/Abstract] OR "adolescents female"[Title/Abstract] OR "adolescent female"[Title/Abstract] OR "female adolescent"[Title/Abstract] OR "female adolescents"[Title/Abstract] OR "adolescents male"[Title/Abstract] OR "adolescent male"[Title/Abstract] OR "male adolescent"[Title/Abstract] OR "male adolescents"[Title/Abstract] OR "adult young"[Title/Abstract] OR "adults young"[Title/Abstract] OR "young adults"[Title/Abstract]) AND ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR "genetic therapy"[Title/Abstract] OR "genetic therapies"[Title/Abstract] OR "therapies genetic"[Title/Abstract] OR "therapy genetic"[Title/Abstract] OR "therapy dna"[Title/Abstract] OR "dna therapy"[Title/Abstract] OR "genetic therapy somatic"[Title/Abstract] OR ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("Genetic"[All Fields] AND "Therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR "Genetic"[All Fields] OR "genetical"[All Fields] OR "genetically"[All Fields] OR "genetics"[MeSH Subheading] OR "genetics"[All Fields] OR "genetics"[MeSH Terms]) AND "therapies somatic"[Title/Abstract]) OR (("diploidy"[MeSH Terms] OR "diploidy"[All Fields] OR "Somatic"[All Fields] OR "somatically"[All Fields] OR "somatics"[All Fields]) AND "genetic therapies"[Title/Abstract]) OR (("diploidy"[MeSH Terms] OR "diploidy"[All Fields] OR "Somatic"[All Fields] OR "somatically"[All Fields] OR "somatics"[All Fields]) AND</p> | <p>N=1,631</p> |

"genetic therapies"[Title/Abstract]) OR (("diploidy"[MeSH Terms] OR "diploidy"[All Fields] OR "Somatic"[All Fields] OR "somatically"[All Fields] OR "somatics"[All Fields]) AND "genetic therapy"[Title/Abstract]) OR (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "Therapies"[All Fields] OR "Therapy"[MeSH Subheading] OR "Therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND "somatic genetic"[Title/Abstract]) OR (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "Therapies"[All Fields] OR "Therapy"[MeSH Subheading] OR "Therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND "somatic genetic"[Title/Abstract]) OR (("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("Genetic"[All Fields] AND "Therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields]) AND "Gametic"[Title/Abstract]) OR (("gametal"[All Fields] OR "gamete s"[All Fields] OR "Gametic"[All Fields] OR "gamets"[All Fields] OR "germ cells"[MeSH Terms] OR ("germ"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "germ cells"[All Fields] OR "gamete"[All Fields] OR "gametes"[All Fields]) AND "genetic therapies"[Title/Abstract]) OR (("gametal"[All Fields] OR "gamete s"[All Fields] OR "Gametic"[All Fields] OR "gamets"[All Fields] OR "germ cells"[MeSH Terms] OR ("germ"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "germ cells"[All Fields] OR "gamete"[All Fields] OR "gametes"[All Fields]) AND "genetic therapy"[Title/Abstract]) OR (("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("Genetic"[All Fields] AND "Therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR ("Genetic"[All Fields] AND "Therapies"[All Fields]) OR "genetic therapies"[All Fields]) AND "Gametic"[Title/Abstract]) OR (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "Therapies"[All Fields] OR "Therapy"[MeSH Subheading] OR "Therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND "gametic genetic"[Title/Abstract]) OR (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "Therapies"[All Fields] OR "Therapy"[MeSH Subheading] OR "Therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND "gametic genetic"[Title/Abstract]) OR "gene therapy"[Title/Abstract] OR "therapy gene"[Title/Abstract] OR "gene therapy somatic"[Title/Abstract] OR "therapy somatic gene"[Title/Abstract] OR "somatic gene therapy"[Title/Abstract] OR "cell and tissue based therapy"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "tissue based therapy"[Title/Abstract]) OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "tissue based therapy"[Title/Abstract]) OR "tissue therapy"[Title/Abstract] OR "therapy tissue"[Title/Abstract] OR "cell therapy"[Title/Abstract] OR "therapy cell"[Title/Abstract] OR "immunotherapy, adoptive"[MeSH Terms] OR "immunotherapy adoptive"[Title/Abstract] OR "immunotherapy adoptive cellular"[Title/Abstract] OR "adoptive immunotherapy"[Title/Abstract]

OR "adoptive immunotherapies"[Title/Abstract] OR
 "immunotherapies adoptive"[Title/Abstract] OR "cellular
 immunotherapy adoptive"[Title/Abstract] OR "adoptive cellular
 immunotherapies"[Title/Abstract] OR "adoptive cellular
 immunotherapies"[Title/Abstract] OR ("cells"[MeSH Terms] OR
 "cells"[All Fields] OR "Cellular"[All Fields]) AND "immunotherapies
 adoptive"[Title/Abstract] OR ("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR
 "Immunotherapy"[All Fields] OR "Immunotherapies"[All Fields] OR
 "immunotherapy s"[All Fields]) AND "adoptive
 cellular"[Title/Abstract] OR "adoptive cellular
 immunotherapy"[Title/Abstract] OR "chimeric antigen receptor
 therapy"[Title/Abstract] OR "car t cell therapy"[Title/Abstract] OR "car
 t cell therapy"[Title/Abstract] OR "car t cell therapies"[Title/Abstract]
 OR "t cell therapies car"[Title/Abstract] OR "t cell therapy
 car"[Title/Abstract] OR "therapies car t cell"[Title/Abstract] OR
 "therapy car t cell"[Title/Abstract] OR "tissue engineering"[MeSH
 Terms] OR "tissue engineering"[Title/Abstract] OR "engineering
 tissue"[Title/Abstract] OR "Tisagenlecleucel"[Title/Abstract] OR
 "Kymriah"[Title/Abstract]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR
 "intervention study"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH
 Terms] OR "clinical trials as topic"[MeSH Major Topic] OR
 "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR
 "randomized controlled trials as topic"[MeSH Major Topic] OR
 "clinical trials randomized"[Title/Abstract] OR "trials randomized
 clinical"[Title/Abstract] OR "controlled clinical trials
 randomized"[Title/Abstract] OR "controlled clinical trial"[Publication
 Type] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR
 "controlled clinical trials as topic"[MeSH Major Topic] OR "controlled
 clinical trials as topic"[MeSH Major Topic] OR "PLACEBOS"[MeSH
 Terms] OR "PLACEBOS"[Title/Abstract] OR "randomized
 controlled"[Title/Abstract] OR "clinical trial"[Title/Abstract] OR
 "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR
 "allocation random"[Title/Abstract] OR
 "Randomization"[Title/Abstract] OR ("cohort studies"[MeSH Terms]
 OR "cohort studies"[Title/Abstract] OR "cohort study"[Title/Abstract]
 OR "studies cohort"[Title/Abstract] OR "study cohort"[Title/Abstract]
 OR "concurrent studies"[Title/Abstract] OR "studies
 concurrent"[Title/Abstract] OR "concurrent study"[Title/Abstract] OR
 "study concurrent"[Title/Abstract] OR "closed cohort
 studies"[Title/Abstract] OR ("cohort studies"[MeSH Terms] OR
 ("Cohort"[All Fields] AND "Studies"[All Fields]) OR "cohort
 studies"[All Fields] OR "Cohort"[All Fields] OR "cohort s"[All Fields]
 OR "cohorte"[All Fields] OR "cohorts"[All Fields]) AND "studies
 closed"[Title/Abstract] OR "closed cohort study"[Title/Abstract] OR
 ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("Cohort"[All Fields] AND
 "Studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "Cohort"[All

Fields] OR "cohort s"[All Fields] OR "cohorte"[All Fields] OR "cohorts"[All Fields]) AND "study closed"[Title/Abstract] OR ("Studies"[All Fields] OR "Study"[All Fields] OR "study s"[All Fields] OR "studying"[All Fields] OR "studys"[All Fields]) AND "closed cohort"[Title/Abstract] OR ("Studies"[All Fields] OR "Study"[All Fields] OR "study s"[All Fields] OR "studying"[All Fields] OR "studys"[All Fields]) AND "closed cohort"[Title/Abstract] OR "analysis cohort"[Title/Abstract] OR "cohort analysis"[Title/Abstract] OR "analyses cohort"[Title/Abstract] OR "cohort analyses"[Title/Abstract] OR "historical cohort studies"[Title/Abstract] OR "cohort study historical"[Title/Abstract] OR "historical cohort study"[Title/Abstract] OR "study historical cohort"[Title/Abstract] OR ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("Cohort"[All Fields] AND "Studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "Cohort"[All Fields] OR "cohort s"[All Fields] OR "cohorte"[All Fields] OR "cohorts"[All Fields]) AND "studies historical"[Title/Abstract] OR "studies historical cohort"[Title/Abstract] OR "incidence studies"[Title/Abstract] OR "incidence study"[Title/Abstract] OR "studies incidence"[Title/Abstract] OR "study incidence"[Title/Abstract])) AND ("precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[Title/Abstract] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[Title/Abstract] OR "leukemia acute lymphoblastic"[Title/Abstract] OR "acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia lymphoblastic"[Title/Abstract] OR "leukemia lymphoblastic acute"[Title/Abstract] OR "leukemia lymphocytic acute"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia acute"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia acute"[Title/Abstract] OR "acute lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia acute lymphocytic"[Title/Abstract] OR "lymphoma lymphoblastic"[Title/Abstract] OR "acute lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia acute lymphoid"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia acute"[Title/Abstract] OR ("leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphocytic"[All Fields]) OR "leukemia lymphocytic"[All Fields]) AND "acute l1"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia l1"[Title/Abstract] OR ("L1"[All Fields] AND "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR ("leukaemia"[All Fields] OR "Leukemia"[MeSH Terms] OR "Leukemia"[All Fields] OR "leukaemias"[All Fields] OR "leukemias"[All Fields] OR "leukemia s"[All Fields]) AND "l1 lymphocytic"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia acute childhood"[Title/Abstract] OR

(("lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("Precursor"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia-Lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields]) OR "lymphoblastic leukemia"[All Fields] OR "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields])) AND "acute I1"[Title/Abstract]) OR "all childhood"[Title/Abstract] OR "childhood all"[Title/Abstract] OR (("leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields]) OR "leukemia lymphoblastic"[All Fields]) AND "acute I1"[Title/Abstract]) OR (("leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphocytic"[All Fields]) OR "leukemia lymphocytic"[All Fields]) AND "acute I2"[Title/Abstract]) OR "lymphocytic leukemia I2"[Title/Abstract] OR ("L2"[All Fields] AND "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR (((("leukaemia"[All Fields] OR "Leukemia"[MeSH Terms] OR "Leukemia"[All Fields] OR "leukaemias"[All Fields] OR "leukemias"[All Fields] OR "leukemia s"[All Fields]) AND "L2"[All Fields]) AND "Lymphocytic"[Title/Abstract]) OR ("lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("Precursor"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia-Lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields]) OR "lymphoblastic leukemia"[All Fields] OR "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields])) AND "acute adult"[Title/Abstract]) OR ("lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("Precursor"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia-Lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields]) OR "lymphoblastic leukemia"[All Fields] OR "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia"[All Fields])) AND "acute I2"[Title/Abstract]) OR (("leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields]) OR "leukemia lymphoblastic"[All Fields]) AND "acute l2"[Title/Abstract]) OR (("precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("Precursor"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields] AND "Leukemia-Lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("Leukemia"[All Fields] AND "Lymphoblastic"[All Fields] AND "Acute"[All Fields]) OR "leukemia lymphoblastic acute"[All Fields]) AND "Philadelphia-Positive"[Title/Abstract]))</p> | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

ECR

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <p>LINHAS DE BUSCA</p> | <p>DATA: 27/03/2021</p> |
| <p>(((((Child[MeSH Terms] OR (Child[Title/Abstract])) OR (Child, Preschool[MeSH Terms])) OR (Child, Preschool[Title/Abstract])) OR (Preschool Child[Title/Abstract])) OR (Children, Preschool[Title/Abstract])) OR (Preschool Children[Title/Abstract])) OR (Infant[MeSH Terms])) OR (Infant[Title/Abstract])) OR (Infants[Title/Abstract])) OR (Infant, Newborn[MeSH Terms])) OR (Infant, Newborn[Title/Abstract])) OR (Infants, Newborn[Title/Abstract])) OR (Newborn Infant[Title/Abstract])) OR (Newborn Infants[Title/Abstract])) OR (Newborns[Title/Abstract])) OR (Newborn[Title/Abstract])) OR (Neonate[Title/Abstract])) OR (Neonates[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms])) OR (Adolescent[Title/Abstract])) OR (Adolescents[Title/Abstract])) OR (Adolescence[Title/Abstract])) OR (Teens[Title/Abstract])) OR (Teen[Title/Abstract])) OR (Teenagers[Title/Abstract])) OR (Teenager[Title/Abstract])) OR (Youth[Title/Abstract])) OR (Youths[Title/Abstract])) OR (Adolescents, Female[Title/Abstract])) OR (Adolescent, Female[Title/Abstract])) OR (Female Adolescent[Title/Abstract])) OR (Female Adolescents[Title/Abstract])) OR (Adolescents, Male[Title/Abstract])) OR (Adolescent, Male[Title/Abstract])) OR (Male Adolescent[Title/Abstract])) OR (Male Adolescents[Title/Abstract]))</p> | <p>N=3,975,512</p> |
| <p>(((((Genetic Therapy[MeSH Terms] OR (Genetic Therapy[Title/Abstract])) OR (Genetic Therapies[Title/Abstract])) OR (Therapies, Genetic[Title/Abstract])) OR (Therapy, Genetic[Title/Abstract])) OR (Therapy, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Therapy[Title/Abstract])) OR (Genetic Therapy, Somatic[Title/Abstract])) OR (Genetic Therapies, Somatic[Title/Abstract])) OR (Somatic Genetic</p> | <p>N=437,422</p> |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <p>Acute Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphoid[Title/Abstract])) OR (Lymphoid Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract])) OR (L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (ALL, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood ALL[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract])) OR (L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract]))</p> | |
| <p>((((((((Clinical Trial [Publication Type]) OR (Intervention Study[Title/Abstract])) OR (Clinical Trial as Topic[MeSH Terms])) OR (Clinical Trial as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Randomized Controlled Trials as Topic[MeSH Terms])) OR (Randomized Controlled Trials as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Trials, Randomized Clinical[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trial [Publication Type])) OR (Controlled Clinical Trials as Topic[MeSH Terms])) OR (Controlled Clinical Trials as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Clinical Trials, Controlled as Topic[MeSH Major Topic])) OR (PLACEBOS[MeSH Terms])) OR (PLACEBOS[Title/Abstract])) OR (randomized controlled[Title/Abstract])) OR (clinical trial[Title/Abstract])) OR (random*[Title/Abstract])) OR (random allocation[MeSH Terms])) OR (Allocation, Random[Title/Abstract]))</p> | <p>N=1,964,113</p> |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>L1[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract])) OR (L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (ALL, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood ALL[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract])) OR (L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((Clinical Trial [Publication Type] OR (Intervention Study[Title/Abstract])) OR (Clinical Trial as Topic[MeSH Terms])) OR (Clinical Trial as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Randomized Controlled Trials as Topic[MeSH Terms])) OR (Randomized Controlled Trials as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Trials, Randomized Clinical[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trial [Publication Type])) OR (Controlled Clinical Trials as Topic[MeSH Terms])) OR (Controlled Clinical Trials as Topic[MeSH Major Topic])) OR (Clinical Trials, Controlled as Topic[MeSH Major Topic])) OR (PLACEBOS[MeSH Terms])) OR (PLACEBOS[Title/Abstract])) OR (randomized controlled[Title/Abstract])) OR (clinical trial[Title/Abstract])) OR (random*[Title/Abstract])) OR (random allocation[MeSH Terms])) OR (Allocation, Random[Title/Abstract])) OR (Randomization[Title/Abstract]))</p> | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 2. List of excluded studies after reading the full text.

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>It is not RCT or Cohort study (n = 13)</p> |
| <p>Arnold, D. E., Maude, S. L., Callahan, C. A., DiNofia, A. M., Grupp, S. A., & Heimall, J. R. (2020). Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. <i>Pediatric Blood & Cancer</i>, 67(3), e28092. https://doi.org/10.1002/pbc.28092</p> |
| <p>Hao, Y., Eldjerou, L. K., Yang, H., Qi, C., & Globe, D. (2017). Cost-effectiveness analysis of CTL019 for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia in the united states. <i>Blood</i>, 130.</p> |

<https://embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620310536&from=export>

Kattamis, A., Avgitidou, A., Chatzopoulos, S., Markouri, A., Florini, S., & Stafylas, P. (2019). PCN85 Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric and young adult relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukaemia, from a greek social security system perspective. *Value in health*, 22, s452. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.282>

Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A., Bittencourt, H., Buechner, J., De Moerloose, B., Davis, K. L., Nemecek, E., Driscoll, T., Mechinaud, F., Boissel, N., Rives, S., Bader, P., Peters, C., Sabnis, H. S., Grupp, S. A., Yanik, G. A., ... Harris, A. C. (2019). Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(12), 1710–1718. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30493-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30493-0)

Ma, F., Ho, J.-Y., Du, H., Xuan, F., Wu, X., Wang, Q., Wang, L., Liu, Y., Ba, M., Wang, Y., Luo, J., & Li, J. (2019). Evidence of long-lasting anti-CD19 activity of engrafted CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells in a phase I study targeting pediatrics with acute lymphoblastic leukemia. *Hematological Oncology*, 37(5), 601–608. <https://doi.org/10.1002/hon.2672>

Maschke, K. J., Gusmano, M. K., & Solomon, M. Z. (2017). Breakthrough Cancer Treatments Raise Difficult Questions. *Health Affairs*, 36(10), 1698–1700. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1032>

Pui, C.-H. (2020). Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers of Medicine*, 14(6), 689–700. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0759-8>

Tan, A. P. (2020). CAR T-cell therapy-related neurotoxicity in paediatric acute lymphocytic leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(11), e28635. <https://doi.org/10.1002/xbc.28635>

Ruella, M., & Locke, F. L. (2019). Beat pediatric ALL MRD: CD28 CAR T and transplant. *Blood*, 134(26), 2333–2335. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003821>

Snider, J. T., Brauer, M., Batt, K., Karaca-Mandic, P., Zhang, J., & Goldman, D. P. (2018). The social value of tisagenlecleucel, a CAR-T cell therapy, for the treatment of relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia in the United States: What are consequences of treatment delays? *Journal of Clinical Oncology*, 36(15). https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10529

Zhang, Y., Chen, H., Song, Y., Tan, X., Zhao, Y., Liu, X., Li, Z., Yang, F., Jiang, M., Gao, Z., & Wu, T. (2020). Chimeric antigens receptor T cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/ relapsed B-cell acute lymphomastic leukemia. *British Journal of Haematology*, 189(1), 146–152. <https://doi.org/10.1111/bjh.16339>

Walton, M., Sharif, S., Simmonds, M., Claxton, L., & Hodgson, R. (2019). Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*, 37(10), 1209–1217. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00799-0>

Yang, H., Zhang, J., & Hampe, M. (2018). COST-EFFECTIVENESS OF TISAGENLECLEUCEL IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A CANADIAN SOCIETAL PERSPECTIVE. *Value in Health*, 21, S43. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.253>

Does not compare Tisagenlecleucel with conventional therapies in cost effectiveness

(n = 13)

An, F., Wang, H., Liu, Z., Wu, F., Zhang, J., Tao, Q., Li, Y., Shen, Y., Ruan, Y., Zhang, Q., Pan, Y., Zhu, W., Qin, H., Wang, Y., Fu, Y., Feng, Z., & Zhai, Z. (2020). Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Communications*, 11(1), 5928. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19774-x>

Curran, K. J., Margossian, S. P., Kernan, N. A., Silverman, L. B., Williams, D. A., Shukla, N., Kobos, R., Forlenza, C. J., Steinherz, P., Prockop, S., Boulad, F., Spitzer, B., Cancio, M. I., Boelens, J. J., Kung, A. L., Khakoo, Y., Szenes, V., Park, J. H., Sauter, C. S., ... Brentjens, R. J. (2019). Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood*, 134(26), 2361–2368. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019001641>

Fabrizio, V. A., Kernan, N. A., Boulad, F., Cancio, M., Allen, J., Higman, M., Margossian, S. P., Mauguen, A., Prockop, S., Scaradavou, A., Shah, N., Spitzer, B., Stieglitz, E., Yeager, N., O'Reilly, R. J., Brentjens, R. J., Jan Boelens, J., & Curran, K. J. (2020). Low toxicity and favorable overall survival in relapsed/refractory B-ALL following CAR T cells and CD34-selected T-cell depleted allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 55(11), 2160–2169. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0926-1>

Fitzgerald, J. C., Weiss, S. L., Maude, S. L., Barrett, D. M., Lacey, S. F., Melenhorst, J. J., Shaw, P., Berg, R. A., June, C. H., Porter, D. L., Frey, N. V., Grupp, S. A., & Teachey, D. T. (2017). Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Critical Care Medicine*, 45(2), e124–e131. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002053>

Gust, J., Finney, O. C., Li, D., Brakke, H. M., Hicks, R. M., Futrell, R. B., Gamble, D. N., Rawlings-Rhea, S. D., Khalatbari, H. K., Ishak, G. E., Duncan, V. E., Hevner, R. F., Jensen, M. C., Park, J. R., & Gardner, R. A. (2019). Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. *Annals of Neurology*, 86(1), 42–54. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/ana.25502>

Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Bader, P., Verneris, M. R., Stefanski, H. E., Myers, G. D., Qayed, M., De Moerloose, B., Hiramatsu, H., Schlis, K., Davis, K. L., Martin, P. L., Nemecek, E. R., Yanik, G. A., Peters, C., ... Grupp, S. A. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 378(5), 439–448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>

O'Brien, M. M., Ji, L., Shah, N. N., Rheingold, S. R., Bhojwani, D., Yi, J. S., Yuan, C. M., Harris, A. C., Brown, P. A., Borowitz, M. J., Militano, O., Devidas, M., Raetz, E. A., Gore, L., & Loh, M. L. (2019). A phase 2 trial of inotuzumab ozogamicin (InO) in children and young adults with relapsed or refractory (R/R) CD22+ B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): Results from children's oncology group protocol AALL1621. *Blood*, 134. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128977>

Rivers, J. M. (2017). Defining Optimal T Cell Characteristics for Pediatric Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Trials [University of Washington]. In ProQuest Dissertations and Theses. <https://search.proquest.com/dissertations-theses/defining-optimal-t-cell-characteristics-pediatric/docview/1941684262/se-2?accountid=26646>

Rossig, C., Pule, M., Altvater, B., Saiagh, S., Wright, G., Ghorashian, S., Clifton-Hadley, L., Champion, K., Sattar, Z., Popova, B., Hackshaw, A., Smith, P., Roberts, T., Biagi, E., Dreno, B., Rousseau, R., Kailayangiri, S., Ahlmann, M., Hough, R., ... Amrolia, P. J. (2017). Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 31(5), 1087–1095. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.39>

Rubnitz, J. E., Inaba, H., Kang, G., Gan, K., Hartford, C., Triplett, B. M., Dallas, M., Shook, D., Gruber, T., Pui, C.-H., & Leung, W. (2015). Natural killer cell therapy in children with relapsed leukemia. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER*, 62(8), 1468–1472. <https://doi.org/10.1002/pbc.25555>

Tan, Y., Pan, J., Deng, B., Ling, Z., Song, W., Xu, J., Duan, J., Wang, Z., Yu, X., Chang, A. H., & Feng, X. (2021). Toxicity and effectiveness of CD19 CAR T therapy in children with high-burden central nervous system refractory B-ALL. *Cancer Immunology, Immunotherapy* : CII. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00262-020-02829-9>

Stein, A. M., Grupp, S. A., Levine, J. E., Laetsch, T. W., Pulsipher, M. A., Boyer, M. W., August, K. J., Levine, B. L., Tomassian, L., Shah, S., Leung, M., Huang, P.-H., Awasthi, R., Mueller, K. T., Wood, P. A., & June, C. H. (2019). Tisagenlecleucel Model-Based Cellular Kinetic Analysis of Chimeric Antigen Receptor-T Cells. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(5), 285–295. <https://doi.org/10.1002/psp4.12388>

Vela, M., Corral, D., Carrasco, P., Fernández, L., Valentín, J., González, B., Escudero, A., Balas, A., de Paz, R., Torres, J., Leivas, A., Martínez-Lopez, J., & Pérez-Martínez, A. (2018). Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. *Cancer Letters*, 422, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.033>

There aren't children and young adults (n = 4)

Jiang, H., Li, C., Yin, P., Guo, T., Liu, L., Xia, L., Wu, Y., Zhou, F., Ai, L., Shi, W., Lu, X., Wang, H., Tang, L., Wei, Q., Deng, J., Jin, R., Xiong, W., Dong, J., Mei, H., & Hu, Y. (2019). Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial. *American Journal of Hematology*, 94(10), 1113–1122. <https://doi.org/10.1002/ajh.25582>

Pan, J., Niu, Q., Deng, B., Liu, S., Wu, T., Gao, Z., Liu, Z., Zhang, Y., Qu, X., Zhang, Y., Liu, S., Ling, Z., Lin, Y., Zhao, Y., Song, Y., Tan, X., Zhang, Y., Li, Z., Yin, Z., ... Tong, C. (2019). CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 33(12), 2854–2866. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0488-7>

Zhang, C., Wang, X.-Q., Zhang, R.-L., Liu, F., Wang, Y., Yan, Z.-L., Song, Y.-P., Yang, T., Li, P., Wang, Z., Ma, Y.-Y., Gao, L., Liu, Y., Gao, L., Kong, P.-Y., Liu, J., Tan, X., Zhong, J. F., Chen, Y.-Q., ... Zhang, X. (n.d.). Donor-derived CD19 CAR-T cell therapy of relapse of CD19-positive B-ALL post allotransplant. *LEUKEMIA*. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01056-6>

Zhang, L.-N., Song, Y., & Liu, D. (2018). CD19 CAR-T cell therapy for relapsed / refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY*, 11. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0593-5>

Does not detail conventional therapy (n = 1)

Furzer, J., Gupta, S., Nathan, P. C., Schechter, T., Pole, J. D., Krueger, J., & Pechlivanoglou, P. (2020). Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncology*, 6(3), 393–401. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5909>

Incomplete text (n=1)

Kadauke, S., Myers, R. M., Li, Y., Aplenc, R., Baniewicz, D., Barrett, D. M., Barz Leahy, A., Callahan, C., Dolan, J. G., Fitzgerald, J. C., Gladney, W., Lacey, S. F., Liu, H., Maude, S. L., McGuire, R., Motley, L. S., Teachey, D. T., Wertheim, G. B., Wray, L. Grupp, S. A. (2021). Risk-Adapted Preemptive Tocilizumab to Prevent Severe Cytokine Release Syndrome After CTL019 for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(8), 920–930. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.02477>

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 3. Definition of analyzed outcomes regarding efficacy, safety and cost-effectiveness.

| | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Life Year (LY) | "It expresses the additional number of years of life that a person lives as a result of receiving a treatment." ¹ |
| Quality-Adjusted Life Year (QALY) | "Takes into account two factors: the quality (of life; Q) and the quantity (life years gained; LY) generated by healthcare interventions. In the QALY, the length of time spent in a certain health state is weighed by the utility score given to that health state." ² |
| Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) | "It is expressed as the ratio of the difference in costs between two strategies to the difference in effectiveness." ³ |
| Adverse Event (AE) | "It is any medical occurrence unfavorable to the use of a drug, regardless of whether the event was caused by that drug." ⁴ |
| Total costs | "All costs incurred in the production of a set quantity of service." ⁵ |

| | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Administration costs | "Billing- and insurance-related (BIR) costs and includes the costs of claims management, clinical documentation and coding, and prior authorization. For this survey, administration costs included monitoring and patient hospitalization costs." ⁶ |
| Drug costs | "The amount that a health care institution or organization pays for its drugs. It is one component of the final price that is charged to the consumer." ⁵ |

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 4. Assessment of writing quality and risk of bias of studies included in the systematic review using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist.

| Section/item | Articles (Reported on page N°/ line N°) | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | Lin et al. ⁷ 2018 | Whittington et al. ⁸ 2018 | Sarkar et al. ⁹ 2019 | Ribera Santasusana et al. ¹⁰ 2020 | Thielen et al. ¹¹ 2020 | Wakase et al. ¹² 2021 |
| 1. Identify the study as an economic evaluation or use more specific terms such as "cost-effectiveness analysis", and describe the interventions compared. | Page: 3192 Line: 1 | Page: NI Line: NI | Page: 719 Line: 1 | Page: 253 Line: 1 | Page: 203 Line: 1 | Page: E1 Line: 1 |
| 2. Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base case and uncertainty analyses), and conclusions. | Page: 3192 Line: 1-27 | Page: 1161 Line: 1-37 | Page: 719 Line: 1-16 | Page: 253 Line: 1-21 | Page: 203 Line: 1-28 | Page: E1 Line: 1-25 |
| 3. Provide an explicit statement of the broader context for the study. Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions. | Page: 3192-3193 Line: 1-40 | Page: 1161-1162 Line: 1-27 | Page: 719-720 Line: 1-39 | Page: 253-254 Line: 1-59 | Page: 204 Line: 1-63 | Page: E1-E2 Line: 1-76 |
| 4. Describe characteristics of the base case population and subgroups analysed, | Page: 3193 Line: 8-53 | Page: 1163 Line: 5-31 | Page: 720 Line: 16-57 | Page: 254 Line: 10-17 | Page: 205 Line: 6-37 | Page: E2 Line: 8-35 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|
| including why they were chosen. | | | | | | |
| 5. State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made. | Page: 3193 Line: 27-29 | Page: 1163 Line: 1- 26 | Page: 720 Line: 65-84 | Page: 254 Line: 19-38 | Page: 204-205 Line: 1-13 | Page: E2 Line: 1-9 |
| 6. Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated. | Page: 3193 Line: 1-13 | Page: 1163 Line: 1- 26 | Page: 720 Line: 1-15 | Page: 254 Line: 1-9 | Page: 204-205 Line: 1-13 | Page: E2 Line: 1-9 |
| 7. Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen. | Page: 3193 Line: 13-24 | Page: 1163 Line: 6-31 | Page: 720 Line: 41-57 | Page: 254 Line: 18-37 | Page: 205 Line: 6-26 | Page: E2-E3 Line: 46-67 |
| 8. State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate. | Page: 3193 Line: 9-13 | Page: 1163 Line: 61-67 | Page: 720 Line: 6-8 | Page: 255 Line: 17-51 | Page: 205 Line: 27-37 | Page: E2 Line: 57-64 |
| 9. Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate. | Page: 3196 Line: 9-12 | Page: 1164 Line: 6-17 | Page: 721 Line: 18-21 | Page: 257 Line: 13-17 | Page: 206 Line: Table 1 | Page: E2 Line: 5-7 |
| 10. Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed. | Page: 3196 Line: 11-14 | Page: 1163 Line: 34-39 | Page: 721 Line: 1-9 | Page: 255 Line: 15-16 | Page: 204- 205 Line: 3-18 | Page: E3 Line: 44-46 |
| 11a. Single study-based estimates: Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data. | Page: NI Line: NI | Page: NI Line: NI | Page: NI Line: NI | Page: NI Line: NI | Page: NI Line: NI | Page: NI Line: NI |
| 11b. Synthesis-based estimates: Describe fully the methods used for identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data. | Page: 3193 Line: 26-60 | Page: 1162 Line: 3-57 | Page: 720 Line: 62-82 | Page: 255 Line: 15-62 | Page: 205 Line: 6-33 | Page: E2 Line: 40-72 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 12. If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes. | Page: 3193 Line: 26-60 | Page: 1163 Line: 6-56 | Page: 720 Line: 16-57 | Page: 255 Line: 15-62 | Page: 205 Line: 1-57 | Page: E2 Line: 1-36 |
| 13a. Single study-based economic evaluation: Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. | Page: NA Line: NA | Page: NA Line: NA | Page: NA Line: NA | Page: NA Line: NA | Page: NA Line: NA | Page: NA Line: NA |
| 13b Model-based economic evaluation: Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs. | Page: 3193 Line: 11-45 | Page: 1162 Line: 3-53 | Page: 720 Line: 1-57 | Page: 255 Line: 1-62 | Page: 205 Line: 6-26 | Page: E2 Line: 8-65 |
| 14 Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate. | Page: 3196 Line: 1-2 | Page: 1163 Line: 65-67 | Page: 720 Line: 114-115 | Page: 255 Line:64-66 | Page: 205 Line: 57-59 | Page: E3 Line: 44-47 |
| 15. Describe and give reasons for the specific type of decisionanalytical model used. Providing a figure to show model | Page: 3193 Line: 26-35 | Page: 1162 Line: 12-37 | Page: 720 Line: 1-18 | Page: 255 Line: 19-30 | Page: 205 Line: 6-19 | Page: E2 Line: 11-15 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| structure is strongly recommended. | | | | | | |
| 16. Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytical model. | Page: 3194 Line: 12-29 | Page: 1163 Line: 32-62 | Page: 720 Line: 62-90 | Page: 257 Line: Table 1 | Page: 206 Line: Table 1 | Page: E5 Line: Table 1 |
| 17. Describe all analytical methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (such as half cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty. | Page: 3196 Line: 15-30 | Page: 1163 Line: 63-68 | Page: 721 Line: 11-41 | Page: 257 Line: 10-31 | Page: 205 Line: 53-70 | Page: E6 Line: 21-51 |
| 18. Report the values, ranges, references, and, if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended. | Page: 3198 Line: 1-38 | Page: 1165 Line: Table 2 | Page: 721 Line: 1-10 | Page: 260 Line: Table 7 | Page: 206-207 Line: Table 1 | Page: E8 Line: Table 2 |
| 19. For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios. | Page: 3198 Line: 1-38 | Page: 1165 Line: 1-16 | Page: 723 Line: 1-36 | Page: 257 Line: 1-14 | Page: 205 Line: 1-19 | Page: E6 Line: 1-21 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 20a. Single study-based economic evaluation: Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective). | Page: NA Line:NA | Page: NA Line:NA | Page: NA Line:NA | Page: NA Line:NA | Page: NA Line:NA | Page: NA Line:NA |
| 20b. Model-based economic evaluation: Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions. | Page: 3198 Line: 39-67 | Page: 1165 Line: 16-22 | Page: 722 Line: Table 2 | Page: 258 Line: 1-15 | Page: 208 Line: 6-51 | Page: E6 Line: 22-46 |
| 21. If applicable, report differences in costs, outcomes, or costeffectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information. | Page: 3200 Line: 1-16 | Page: 1165 Line: 23-50 | Page: 723 Line: 37-49 | Page: 258 Line: 16-20 | Page: 209 Line: 3-49 | Page: E6 Line: 47-52 |
| 22. Summarise key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalisability of the findings and how the findings fit with current knowledge. | Page: 3200-3201 Line: 1-112 | Page: 1166-1167 Line: 1-85 | Page: 723-725 Line: 1-118 | Page: 258-261 Line: 1-132 | Page: 210-214 Line: 1-198 | Page: E6- E9 Line:160 |
| 23. Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe | Page: 3203 Line: 19 | Page: 1167 Line: 40-41 | Page: 725 Line: 34-36 | Page: 262 Line: 15-18 | Page: 203 Line: 19-21 | Page: E9 Line: 16-22 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| other non-monetary sources of support. | | | | | | |
| 24. Describe any potential for conflict of interest of study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. | Page: 3203 Line: 1-4 | Page: 1167 Line: 23-39 | Page: 725 Line: 49 | Page: 262 Line: 20-21 | Page: 214 Line: 27-35 | Page: E9 Line: 47-48 |

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 5. Assessment of outcomes evidenced in the systematic review using the GRADE pro tool.

| Studies | Risk of bias | Inconsistency | Indirect evidence | Inaccuracy | Publication bias | Overall certainty of evidence |
|--------------------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Years of Life (YLS) | | | | | | |
| 5 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Quality-Adjusted Life Years (QALYs) | | | | | | |
| 6 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Cytokine Release Syndrome (CRS) | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------|-------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 3 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Febrile Neutropenia | | | | | | |
| 4 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Acute Renal Failure | | | | | | |
| 3 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Encephalopathy | | | | | | |
| 2 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Thrombocytopenia | | | | | | |
| 3 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Anaemia | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 3 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Discounted Adverse Event Costs | | | | | | |
| 4 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Total Costs | | | | | | |
| 6 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Administration Costs | | | | | | |
| 5 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| Drug Cost | | | | | | |
| 4 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
| ICER discounted per QALY earned | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------|-------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 3 observational studies | Not serious | Serious ^a | Serious ^b | Not serious | highly suspect publication bias all potential confounders would reduce the demonstrated effect ^c | ⊕○○○ Very Low |
|-------------------------|-------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|

Explanations

a. It was not possible to actually measure this heterogeneity, given that the samples are repeated within different studies.

b. Participants evaluated in the studies do not adequately represent the population of interest, as the exposure group and control group populations were evaluated in different single-arm studies.

c. Half of the studies (Thielen et al.; Santasusana et al.; Wakase et al.) presented conflicts of interest, being directly or indirectly funded by Novartis.

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 6. Efficacy, safety and cost-effectiveness parameters considered in the analysis.

| Outcome | Efficacy | |
|----------------|----------------------------|----------------------------|
| LYs | Tisan ^{7,11,12} | Blina ^{7,11,12} |
| | 47.91 | 15.72 |
| | Tisan ^{7,8,11} | Clo-M ^{7,8,11} |
| | 44.95 | 10.77 |
| | Tisan ^{7,11,12} | Clo-C ^{7,11,12} |
| | 47.91 | 13.71 |
| | Tisan ¹⁰ | FLU-IDA ¹⁰ |
| | 10.97 | 0.87 |
| QALYs | Tisan ^{7,11,12} | Blina ^{7,11,12} |
| | 31.60 | 8.92 |
| | Tisan ^{7,8,11} | Clo-M ^{7,8,11} |
| | 29.28 | 5.96 |
| | Tisan ^{7,9,11,12} | Clo-C ^{7,9,11,12} |
| | 31.60 | 15.9 |
| | Tisan ¹⁰ | FLU-IDA ¹⁰ |
| | 9.43 | 0.46 |
| Outcome | Safety Total | |

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Cytokine Release Syndrome (CRS) | \$74,383.15 ^{7,10,11} | |
| Febrile neutropenia | \$24,393.60 ^{7,9-11} | |
| Acute Kidney Failure | \$25,524.25 ^{7,10,11} | |
| Encephalopathy | \$10,848.13 ^{10,11} | |
| Thrombocytopenia | \$15,144.35 ^{7,9,10} | |
| Anemia | \$13,816.95 ^{7,9,10} | |
| Outcome | Cost-Effectiveness | |
| Total Costs | Tisan ^{7,11,12} | Blina ^{7,11,12} |
| | \$1,361,891 | \$509,106 |
| | Tisan ^{7,8,11} | Clo-M ^{7,8,11} |
| | \$1,663,742 | \$574,862 |
| | Tisan ^{7,9,11,12} | Clo-C ^{7,9,11,12} |
| | \$2,330,691 | \$845,077 |
| | Tisan ¹⁰ | FLU-IDA ¹⁰ |
| | \$276,381.25 | \$23,473.33 |
| Administration Costs | Tisan ^{7,11,12} | Blina ^{7,11,12} |
| | \$27,002 | \$9,836 |
| | Tisan ^{7,8,11} | Clo-M ^{7,8,11} |
| | \$138,550 | \$118,183 |
| | Tisan ^{7,11} | Clo-C ^{7,11} |
| | \$27,002 | \$27,321 |
| | Tisan ¹⁰ | FLU-IDA ¹⁰ |
| | \$29,252.83 | \$22,499.13 |
| Drug Costs | Tisan ^{7,11} | Blina ^{7,11} |
| | \$849,400 | \$181,682 |

| | | |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Tisan ^{7,8,11} | Clo-M ^{7,8,11} |
| | \$1,254,890 | \$293,979 |
| | Tisan ^{7,11} | Clo-C ^{7,11} |
| | \$849,400 | \$78,880 |
| | Tisan ¹⁰ | FLU-IDA ¹⁰ |
| | \$294,113.23 | \$974.20 |
| ICER per QALY gained (Total) | Blina ^{11,12} | \$51,138 |
| | Clo-M ¹¹ | \$32,108 |
| | Clo-C ^{9,11,12} | \$116,511 |

Source: Authors' elaboration

Supplementary Table 7. Percent distribution of the incidence of Adverse Events by drug therapies in the selected studies in this systematic review (n= 6).

| Author / Year | Drug Therapies | Adverse Events | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------|--------|
| | | Cytokine Release Syndrome (CRS) | Acute Kidney Failure | Febrile Neutropenia | Thrombocytopenia | Encephalopathy | Anemia |
| Lin et al. ⁷ 2018 | Tisan | 46% | 8% | 35% | 5% | NR | 4% |
| | Blina | 6% | 0% | 17% | 21% | NR | 36% |
| | Clo-M | 0% | 0% | 60% | 12% | NR | NR |
| | Clo-C | 0% | 16% | 49% | 64% | NR | 64% |
| | FLA-IDA | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Whittington et al. ⁸ 2018 | Tisan | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Blina | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-M | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-C | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| | FLA-IDA | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sarkar et al. ⁹ 2019 | Tisan | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Blina | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-M | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-C | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | FLA-IDA | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ribera Santas usana et al. ¹⁰ 2020 | Tisan | 48.1% | 10.1% | 34.1% | 11.4% | 5.1% | 11.4% |
| | Blina | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-M | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-C | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | FLA-IDA | 0% | 0% | 44.1% | 100% | 0% | 80% |
| Thielen et al. ¹¹ 2020 | Tisan | 46.7% | 0% | 36% | 0% | 6% | 12% |
| | Blina | 5.7% | 0% | 60% | 21% | 0% | 35.7% |
| | Clo-M | 0% | 0% | 49.2% | 0% | 0% | 0% |
| | Clo-C | 0% | 8% | 17.1% | 64% | 0% | 64% |
| | FLA-IDA | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Wakas e et al. ¹² 2021 | Tisan | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Blina | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-M | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | Clo-C | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| | FLA-IDA | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

* NR= Not Reported

Source: Authors' elaboration

References

1. European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI). Glossary life-years-gained. [https://toolbox.eupati.eu/glossary/life-years-gained/#:~:text=Life%20Years%20Gained%20%5BLY%5D&text=Life%20years%20\(LY\)%20gained%20is,result%20of%20receiving%20a%20treatment](https://toolbox.eupati.eu/glossary/life-years-gained/#:~:text=Life%20Years%20Gained%20%5BLY%5D&text=Life%20years%20(LY)%20gained%20is,result%20of%20receiving%20a%20treatment).
2. Wichmann AB, Adang EM, Stalmeier PF, Kristanti S, Van den Block L, Vernooij-Dassen MJ, Engels Y; PACE. The use of Quality-Adjusted Life Years in cost-effectiveness analyses in palliative care: Mapping the debate through an integrative review. *Palliat Med.* 2017 Apr;31(4):306-322. doi: 10.1177/0269216316689652
3. Bang H, Zhao H. Median-Based Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). *J Stat Theory Pract.* 2012;6(3):428-442. doi: 10.1080/15598608.2012.695571.
4. Boehringer-Ingelheim. O que são Eventos Adversos em produtos de saúde humana? [https://www.boehringer-ingelheim.com.br/quem-somos/farmacovigilancia/o-que-sao-eventos-adversos-em-produtos-de-saude-humana#:~:text=%C3%89%20considerado%20um%20evento%20adverso,potenciais\)%20%E2%80%9Cefeitos%20colaterais%E2%80%9D](https://www.boehringer-ingelheim.com.br/quem-somos/farmacovigilancia/o-que-sao-eventos-adversos-em-produtos-de-saude-humana#:~:text=%C3%89%20considerado%20um%20evento%20adverso,potenciais)%20%E2%80%9Cefeitos%20colaterais%E2%80%9D).
5. National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR). Health Economics Information Resources: A Self-Study Course. Glossary of Frequently Encountered Terms in Health Economics. <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/glossary.html#CEA%20>
6. Cutler MD. Reducing Administrative Costs in U.S. Health Care. Harvard University March 2020. https://www.hamiltonproject.org/assets/files/Cutler_PP_LO.pdf
7. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(32):3192-3202. doi:10.1200/JCO.2018.79.0642
8. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr.* 2018;172(12):1161-1168. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2530
9. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):719-726. doi:10.1093/jnci/djy193
10. Ribera Santasusana JM, de Andrés Saldaña A, García-Muñoz N, Gostkorszewicz J, Martínez Llinàs D, Díaz de Heredia C. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel in the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020 May 15;12:253-264. doi: 10.2147/CEOR.S241880.

11. Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. Eur J Haematol. 2020;105(2):203-215. doi:10.1111/ejh.13427

12. Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. Transplant Cell Ther. 2021;27(3):241.e1-241.e11. doi:10.1016/j.jtct.2020.12.023

Apêndice- B

Ms. Ref. No: JCYT-D-22-00298R2

Title: A systematic review on the cost-effectiveness assessment of Tisagenlecleucel for Refractory or Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia B (R/R B-ALL) treatment in children and young adults
Cytotherapy

Dear Juliana Lott Carvalho,

We are pleased to inform you that your revised manuscript "A systematic review on the cost-effectiveness assessment of Tisagenlecleucel for Refractory or Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia B (R/R B-ALL) treatment in children and young adults" has been accepted for publication in Cytotherapy. On behalf of the Editors of Cytotherapy, we look forward to your continued contributions to the Journal.

You may also be aware that Cytotherapy is the official journal of ISCT, International Society for Cell & Gene Therapy. Membership includes a subscription to Cytotherapy. If you are not already a member of ISCT and you are interested in joining you can find details on the website: <http://www.celltherapysociety.org>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Cytotherapy, we look forward to your continued contributions to the Journal.


Yours sincerely,

Becky Fargen
Journal Manager
Cytotherapy

Comments from the editors and reviewers:

Reviewer #3: The author has appropriately revised the manuscript per my comments. I truly appreciate authors' dedication to this interesting work and patience while working on the reviewer comments.

Apêndice- C

 Concilium <revista@clium.org>      
Para: Juliana Lott Carvalho <juliana.lott@unb.br>; +4 outros Qua, 10/01/2024 23:37

Olá,

Aurélio Matos Andrade submeteu o manuscrito, "CLMJAN24 Acute Lymphoblastic Leukemia Mortality trend in the Federal District, Brazil, 2000- 2020: Tendência da mortalidade por leucemia linfoblástica aguda no Distrito Federal, Brasil, 2000-2020" ao periódico Concilium.

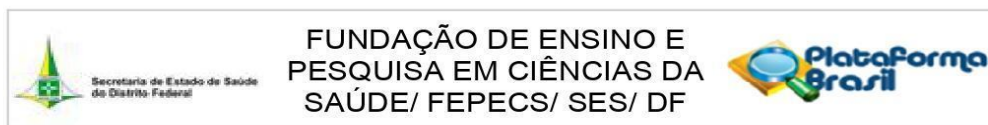
Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este periódico para publicar o seu trabalho.

Concilium

Revista Concilium
Equipe de editores

ANEXOS

Anexo- 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Validade e confiabilidade dos indicadores de mortalidade do Distrito Federal.

Pesquisador: Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 95486818.0.0000.5553

Instituição Proponente: Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.019.902

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de emenda ao projeto em tela, solicitando alteração do período das informações que serão parte do estudo.

Conforme parecer consubstanciado do CEP nº 2.885.987

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, com aspectos analíticos, que visa verificar a qualidade das informações sobre as causas básicas de óbitos registradas no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Distrito Federal.

A pesquisa está prevista para começar em 2019 com finalização em 2020.

Tamanho da amostra: 4000

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

-Verificar a qualidade das informações sobre as causas básicas de óbitos registradas no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Distrito Federal.

Objetivos Específicos:

-Identificar os fatores relacionados com a ocorrência de óbitos no Distrito Federal;

-Avaliar a concordância da causa básica de óbito registrada na Declaração de Óbito com àquelas registradas no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Distrito Federal.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

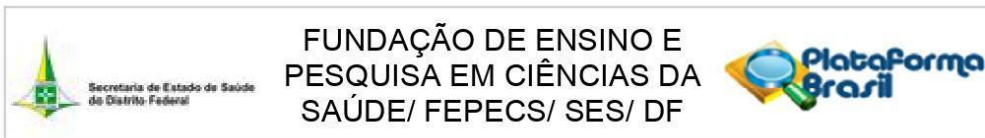
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4940

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.019.902

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer consubstanciado do CEP nº 2.885.987

Riscos:

Devido ao fato de que esta pesquisa utilizará registros documentais (ficha de investigação de óbito da GIASS e Declaração de Óbito) sobre óbitos ocorridos no Distrito Federal não há exposição clara dos indivíduos falecidos a riscos.

No entanto, o projeto de pesquisa apresenta riscos acerca do extravasamento de dados, bem como exposição de informações acerca da história de saúde do falecido disponibilizado na ficha de investigação. Para minimiza-los, cada ficha de coleta de dados será identificada com uma numeração, sem a identificação dos dados pessoais do falecido. Ainda, todas as fichas de investigação do projeto de pesquisa serão arquivadas nas dependências da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, na Subsecretaria de Vigilância à Saúde, na Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde e serão examinadas exclusivamente neste ambiente. Por fim, todos os pesquisadores envolvidos assinarão um termo de sigilo sobre a ótica da Resolução 466/2012.

Benefícios:

O projeto de pesquisa poderá contribuir para subsidiar políticas públicas de saúde que visem ações de promoção e prevenção nos níveis de atenção primário, secundário e terciário. Os grandes avanços esperados são:

- Reconhecimento das causas básicas de óbito da população do Distrito Federal para melhor estruturação da atenção primária em saúde;
- Minimização dos possíveis efeitos de subnotificação nos Sistemas de Informação da SES-DF e;
- Aprimoramento dos serviços de saúde.

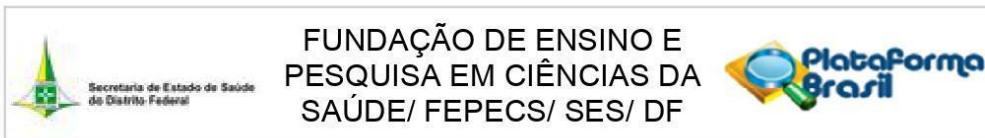
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ementa ao projeto aprovado pelo parecer consubstanciado do CEP nº 2.885.987

A pesquisadora solicita a modificação do período da coleta de informações, acerca dos óbitos que serão investigados, para o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020, uma vez que seriam incluídos apenas os óbitos ocorridos entre 2019 e 2020.

Justifica que essa solicitação possibilitará melhorar a comparabilidade dos dados, acerca da mortalidade no Distrito Federal, pois o impacto da qualidade da informação será avaliado ao longo do tempo e que, de acordo com a literatura, recomenda-se um período de 5 anos para avaliação do impacto de implementações de ações que visem a melhoria da qualidade das informações

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4940 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.019.902

sobre investigações de óbitos que foram e serão realizadas pela Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer substanciado do CEP nº 2.885.987

Folha de rosto: Apresentada e assinada pela diretora da DIVEP/SVS

Termo de Concordância/Anuência: Apresentado

Curriculum Vitae: Apresentados

Termo de Compromisso: Apresentado

Cronograma da pesquisa: Apresentado – coleta de dados para janeiro/19

Planilha de Orçamento: Apresentada

Dispensa de TCLE: Apresentado

Critérios de Inclusão e Exclusão: Definidos

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

EMENDA AO PROJETO APROVADA.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

O presente Parecer de aprovação tem validade de até dois anos, mediante apresentação de relatórios parciais, e após decorrido esse prazo, caso necessário, deverá ser apresentada emenda para prorrogação do cronograma.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE
UF: DF **Município:** BRASILIA **CEP:** 70.710-904
Telefone: (61)3325-4940 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.019.902

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1248968_E1.pdf | 31/10/2018 21:29:56 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_31_10_2018.pdf | 31/10/2018 21:24:35 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Emenda_projeto.pdf | 31/10/2018 21:24:06 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Carta_de_resposta.pdf | 28/08/2018 12:25:57 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_28_08_2018.pdf | 28/08/2018 12:23:15 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Orçamento | PLANILHA_DE_ORCAMENTO.pdf | 03/08/2018 00:37:44 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.pdf | 02/08/2018 10:12:19 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSA_TCLE.pdf | 02/08/2018 00:37:22 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | TERMO_DE_ANUENCIA_DA_INSTITUI CAO.pdf | 02/08/2018 00:30:52 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PE SQUISADOR_RESPONSAVEL.pdf | 02/08/2018 00:28:09 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf | 02/08/2018 00:27:51 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Simone_Seixas_da_Cruz.pdf | 02/08/2018 00:12:08 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Priscilla_Perez_da_Silva_Pereira.pdf | 02/08/2018 00:11:39 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Isaac_Suzart_Gomes_Filho.pdf | 02/08/2018 00:10:56 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Mauricio_Gomes_Pereira.pdf | 02/08/2018 00:08:18 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Outros | Ana_Claudia_Morais_Godoy_Figueiredo .pdf | 02/08/2018 00:07:47 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHA_DE_ROSTO.pdf | 02/08/2018 00:02:02 | Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo | Aceito |

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

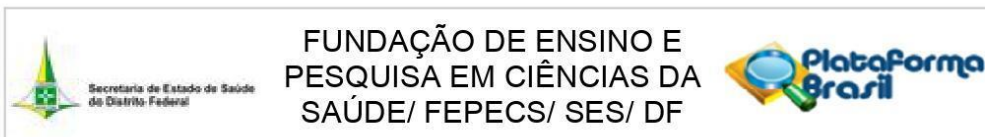
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4940

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.019.902

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 14 de Novembro de 2018

Assinado por:
DILLIAN ADELAINÉ CESAR DA SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4940 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Aurélio Matos Andrade, Juliana Lott Carvalho, Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo, Vitória Rodrigues Teixeira. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults. PROSPERO 2021 CRD42021266998 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42021266998

Review question

What is the cost-effectiveness of Tisagenlecleucel compared to conventional treatments for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in children and young adults?

Searches

We searched the following electronic bibliographic databases: MEDLINE via PubMed, EMBASE, LILACS, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and Web of Science. MeSH terms are "Child", "Child, Preschool", "Infant", "Adolescent", "Genetic Therapy", "Cell- and Tissue-Based Therapy", "Tissue Engineering", "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" We searched for randomized clinical trials and cohort studies. The search was conducted in April 2021. There was no restriction by year or language of publication.

Types of study to be included

Inclusion criteria: Phase I, II, III Randomized Controlled Clinical Trials and prospective/retrospective cohort studies comparing conventional/placebo therapies with advanced Tisagenlecleucel therapy in patients aged 0 to 26 years with Recurrent/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. No time or language restrictions.

Exclusion criteria: Studies that did not clearly report the method using Tisagenlecleucel advanced therapy, studies that compared only conventional therapies or only advanced therapies, and studies that used mixed methods associated with Phase I, II, III Randomized Controlled Trials and cohort studies.

Condition or domain being studied

B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a cancerous disease that mainly affects children and young adults, being diagnosed through peripheral blood and bone marrow samples. It is estimated that 15% to 20% of children and young adults with ALL in the world have relapsed or refractory disease (ALL R/R), making it an important challenge in the search for new drugs. With this in mind, a recent advanced therapy, Tisagenlecleucel, which uses chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), has been established as a promising alternative for the treatment of ALL R/R. However, it is still not clear what the cost-effectiveness ratio of Tisagenlecleucel to conventional therapies is, and it is urgent to systematize evidence for a better economic and cost-benefit assessment applied to public health policies.

Participants/population

Patients aged 0 to 26 years with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.

Intervention(s), exposure(s)

Use of Tisagenlecleucel advanced therapy product.

Comparator(s)/control

Use of conventional therapy.

Context

It involves health services specialized in the treatment of Recurrent/Refractory Acute Lymphoblastic

Leukemia, public and private health policy makers and the community.

Main outcome(s)

Evaluate the cost-effectiveness of using Tisagenlecleucel advanced therapy product compared to conventional therapies.

Measures of effect

Total costs, drug cost; Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER); Quality-Adjusted Life Year (QALY); and Life Years Gained (LYG).

Additional outcome(s)

Safety (adverse events) of the use of Tisagenlecleucel advanced therapy compared to conventional therapies.

Measures of effect

Adverse Event Costs

Data extraction (selection and coding)

The research results will be independently verified by two authors in the review. Initially, a selection of studies will be performed by reading the titles and abstracts, following the inclusion and exclusion criteria. In case of any disagreement, the two authors will discuss the conflict to try to reach a consensus. If the authors do not reach a consensus, a third author will confirm the eligibility of the studies. Data extraction will be performed independently by two authors using an extraction form. Discrepancies will be resolved by consensus. When agreement cannot be reached, a third author in the review will consider the article and a majority decision will be reached. The data extraction form will include the following variables: authors; year of publication; countries; aim of the study; target population; kind of study; dosage, control group, exposed group, total sample (N); study time; Adverse events; efficacy, cost-effectiveness, discount rate, gaps, financing and main findings.

Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias for economic assessments will be assessed using the Consolidated Health Economic Assessment Reporting Standards (CHEERS) checklist. The CHEERS checklist will be used to assess the reporting and quality of economic assessments using a 24-item checklist. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) will be used to assess the quality of evidence in eligible studies. The CHEERS and GRADE will be completed independently by two reviewers, and differences will be resolved by discussion and consensus. If the authors do not reach a consensus, a third author will confirm the eligibility of the studies.

Strategy for data synthesis

We will carry out a quantitative descriptive and analytical synthesis of the main findings.

Analysis of subgroups or subsets

Data will be grouped, whenever possible, in relation to cost-effectiveness, adverse events and efficacy regarding the control and exposed groups. And according to the quality of the study.

Contact details for further information

Mr. Aurélio Matos Andrade
aur87@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Oswaldo Cruz Foundation - Brasília
University of Brasília
www.fiocruzbrasilia.fiocruz.br

www.unb.br

Review team members and their organisational affiliations

Mr Aurélio Matos Andrade. Oswaldo Cruz Foundation Brasília
Professor Juliana Lott Carvalho. University of Brasilia
Mrs Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo. Health Sciences Teaching and Research Foundation
Miss Vitória Rodrigues Teixeira. Catholic Uuniversity of Brasilia

Collaborators

Miss Juliana da Motta Girardi. Oswaldo Cruz Foundation Brasília
Mrs Daniella Cristina Rodrigues Pereira. Oswaldo Cruz Foundation Brasília
Professor Flávia Tavares Elias. Oswaldo Cruz Foundation Brasília
Professor Henri Peixoto. University of Brasilia

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

21 June 2021

Anticipated completion date

21 December 2021

Funding sources/sponsors

University of Brasilia (UnB)

Conflicts of interest

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

09 August 2021

Date of first submission

09 July 2021

Stage of review at time of this submission

| Stage | Started | Completed |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| Preliminary searches | Yes | No |
| Piloting of the study selection process | No | No |
| Formal screening of search results against eligibility criteria | No | No |
| Data extraction | No | No |
| Risk of bias (quality) assessment | No | No |
| Data analysis | No | No |

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

09 August 2021

09 August 2021