Nota Técnica 303333

Data de conclusão: 21/01/2025 17:53:58

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Araçá/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 303333

CID: C74.9 - Neoplasia maligna da glândula supra-renal, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da glândula supra-renal não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BETADINUTUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: Betadinutuximabe 4,5 mg/ml, 35 frascos. Dosagem: 12,5 mg/dia em infusão contínua por 10 dias por ciclo, no total de 5 ciclos. Quantidade de frascos por ciclo: 7 frascos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: as alternativas disponíveis no SUS são o tratamento com outros fármacos quimioterápicos e os tratamentos não farmacológicos. Ademais, cabe ressaltar que para o tratamento do câncer, no âmbito do Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Assim, esses serviços habilitados como UNACON ou CACON, no SUS, devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dinutuximabe se liga ao disialogangliosídeo GD2, que é altamente expresso em neuroblastoma, na maioria dos melanomas e em outros tumores, além de estar presente em tecidos normais, como neurônios, melanócitos da pele e fibras nervosas sensoriais periféricas (2). Ao se ligar à superfície celular do GD2, o dinutuximabe induz a lise celular (das células que expressam GD2) por meio da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade mediada por complemento (CDC). O betadinutuximabe é uma molécula modificada que necessita de uma infusão mais lenta e portanto mais longa.
Não foram identificados estudos de fase III que avaliem o uso do betadinutuximabe no contexto específico de refratariedade após tratamento de primeira linha e antes do transplante de medula óssea.
Contudo, um estudo avaliou a eficácia e a segurança do uso de dinutuximabe beta combinado com quimioterapia convencional em 19 pacientes com neuroblastoma de alto risco em recidiva ou refratário, baseado em uma experiência de centro único. A combinação de dinutuximabe beta com quimioterapia convencional apresentou uma taxa de resposta objetiva de 63%, com remissão completa observada em 6 de 19 pacientes e resposta parcial em outros 6 de 19. Dois pacientes apresentaram doença estável. Nenhum dos participantes desenvolveu toxicidades consideradas inaceitáveis. O efeito colateral mais frequentemente relatado foi febre, particularmente nos ciclos iniciais do tratamento. Outros efeitos colaterais comuns incluíram diarreia, taquicardia, dor, erupções cutâneas, náusea/vômito e hipertensão, todos manejados de forma eficaz durante o estudo (3).
Um estudo clínico de fase 2, de desenho aberto e braço único, incluiu 40 pacientes com neuroblastoma de alto risco recidivado ou refratário. O objetivo principal foi avaliar a taxa de resposta objetiva 24 semanas após o término do quinto ciclo, além de medir a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em três anos. Os resultados mostraram que 26% dos pacientes alcançaram resposta objetiva. A taxa de sobrevida livre de progressão em três anos foi de 31% (intervalo de confiança de 95% de 17 a 47%), enquanto a sobrevida global em três anos atingiu 66% (intervalo de confiança de 95% de 47 a 79%) (4).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BETADINUTUXIMABE	4,5MG/ML SOL DIL INFUS VD CT FA TRANS X	35	R$ 61.164,33	R$ 2.140.751,55

4,5ML

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O betadinutuximabe é produzido pela empresa GLOBAL REGULATORY PARTNERS BRASIL LTDA e comercializado com o nome Qarziba® em frascos-ampola contendo 100 mg do produto em 4,5 mL de solução (4,5 mg/mL) para administração intravenosa. Em consulta à lista da CMED disponível no site da ANVISA em janeiro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo para o período de tratamento proposto.
O Instituto Nacional de Excelência em Saúde (National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, avaliou a custo-efetividade do tratamento do neuroblastoma com betadinutuximabe para pacientes com doença de alto risco (5). O comitê foi favorável a sua aprovação desde que os pacientes apresentassem ao menos resposta parcial ao tratamento quimioterápico de indução, não tivessem sido expostos anteriormente a alguma imunoterapia anti-GD2 e que o tratamento fosse seguido de quimioterapia mieloablativa e transplante de células tronco hematopoiéticas. Além disso, o medicamento deveria ser fornecido mediante acordo comercial. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) na comparação com a alternativa isotretinoína foi estimada como maior do que £40.000 por ano de vida ajustado para a qualidade (QALY) ganho e os valores exatos não foram declarados devido ao acordo comercial posteriormente estabelecido para o fornecimento desse medicamento.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou o tratamento com dinutuximabe apenas, não emitindo parecer a respeito do betadinutuximabe até o momento (6). O tratamento foi aprovado para reembolso, porém deve ser utilizado em concomitância com irinotecano, temozolomida e algum fator de estimulação de colônia de granulócitos e macrófagos. O reembolso foi aprovado apenas para o tratamento da doença recidivada ou refratária. A RCEI estimada ficou acima do limiar de pagamento do sistema de saúde desse país ($ 50.000 por QALY). Além disso, o comitê deixa claro que mesmo com reduções de preço que se aproximam de 100% o medicamento ainda não é custo-efetivo e dessa forma foi favorável a esse tratamento somente se haja acordo comercial com desconto para o seu fornecimento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta completa de 26% e taxa de sobrevida livre de progressão de 31% em 24 semanas, porém sem comparador.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências de boa qualidade avaliando o tratamento com betadinutuximabe em pacientes com neuroblastoma refratário. Para esse cenário clínico faltam estudos experimentais, sobretudo, ensaios clínicos de fase III.
É digno ressaltar também que a indicação em bula do uso do betadinutuximabe para o tratamento de neuroblastoma refratário é para aqueles casos em que qualquer doença ativa esteja estabilizada por outras medidas adequadas. Em laudos anexados ao processo temos a informação de que a parte autora apresentou refratariedade ao seu tratamento de primeira linha e ao tratamento cirúrgico.
Além disso, cabe considerar o custo e a custo-efetividade do medicamento pleiteado. A análise econômica realizada por países de alta renda resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta e ambas as avaliações não indicam o tratamento com betadinutuxmabe em combinação com interleucina-2 devido ao seu perfil de toxicidade. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação - cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. Em: Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Pizzo PA, Poplack DG; 2011. p. 886.
2. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 30 de setembro de 2010;363(14):1324–34.
3. Olgun N, Cecen E, Ince D, Kizmazoglu D, Baysal B, Onal A, Ozdogan O, Guleryuz H, Cetingoz R, Demiral A, Olguner M, Celik A, Kamer S, Ozer E, Altun Z, Aktas S. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. Front Oncol. 2022 Dec 23;12:1041443. doi: 10.3389/fonc.2022.1041443. PMID: 36620564; PMCID: PMC9816792.
4. Lode HN, Ehlert K, Huber S, Troschke-Meurer S, Siebert N, Zumpe M, Loibner H, Ladenstein R. Long-term, continuous infusion of single-agent dinutuximab beta for relapsed/refractory neuroblastoma: an open-label, single-arm, Phase 2 study. Br J Cancer. 2023 Nov;129(11):1780-1786. doi: 10.1038/s41416-023-02457-x. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37813959; PMCID: PMC10667538.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Dinutuximab beta for treating neuroblastoma [TA5338] [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta538
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dinutuximab [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/dinutuximab

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou laudo médico (Evento 2 - LAUDO2) descrevendo ser portadora de neuroblastoma em pelve, de alto risco, com metástases ósseas e de medula óssea. Em abril de 2024 iniciou o tratamento com o protocolo COGANBL02P1 por seis ciclos contendo altas doses de topotecano, ciclofosfamida, vincristina, etoposídeo e doxorrubicina. Em novembro de 2024 foi realizada a ressecção cirúrgica parcial da lesão primária em pelve. Contudo, os exames de novembro de 2024 mostram ainda a doença ativa, categorizada como refratária. Em laudo consta planejamento para tratamento com transplante de células tronco hematopoiéticas, após redução de doença. Atualmente está realizando um protocolo ponte na tentativa de evitar a progressão de doença, com temozolamida, vincristina e irinotecano. Apresenta boa capacidade funcional e, nesse contexto, pleiteia o tratamento com betadinutuximabe para a doença refratária pré-transplante.
O termo neuroblastoma refere-se a um conjunto de tumores originários de células neurais indiferenciadas da crista neural que dão origem à parte medular da adrenal e a todos os gânglios e plexos simpáticos. Esses tumores apresentam capacidade variável de sintetizar e secretar catecolaminas e, por sua origem histológica (células nervosas indiferenciadas), podem se apresentar em qualquer parte do corpo. Os neuroblastomas propriamente ditos correspondem a 97% de todos os tumores de origem neuroblástica e apresentam um espectro de diferenciação bastante amplo, com evolução clínica variando de regressão espontânea a comportamento extremamente agressivo (1).
São os tumores sólidos extracranianos mais frequentes na infância. O sítio primário mais comum na infância é a adrenal (40%), mas podem ter apresentação primária abdominal (25%), torácica (15%), cervical e outras. Os locais mais frequentes de metástases são: linfonodos, medula óssea, osso cortical, dura-máter, órbitas, fígado e pele (1).