

Nota Técnica 351450

Data de conclusão: 21/05/2025 18:47:16

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Erechim/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351450

CID: C74.1 - Neoplasia maligna da medula da supra-renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna da medula da suprarrenal

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: endovenosa

Posologia: betadinutuximabe 4,5mg/ml, fazer 13mg EV 1x ao dia por 5 dias, por 6 ciclos.

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: tratamento com outros fármacos quimioterápicos e tratamentos não farmacológicos (radioterapia, cirurgia, transplante) já experimentados pela parte autora. 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 resarcidos 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 é um anticorpo monoclonal anti-GD2 que apresenta efeito citotóxico contra células que expressam um antígeno chamado disialogangliosídeo 2 (GD2), a exemplo dos neuroblastomas (5). O betadinutuximabe, por sua vez, trata-se de uma apresentação reclonada do dinutuximabe, que permite protocolos de tratamento com intervalos mais longos e sem a necessidade de associação com citocinas (5,6).

Nos casos de pacientes diagnosticados com neuroblastomas de alto risco, o protocolo de tratamento inclui quimioterapia em altas doses, seguido de radioterapia e transplante autólogo de medula óssea. Quando o paciente apresenta resposta satisfatória a esta sequência de intervenções é recomendada terapia de manutenção, compreendida como a fase final da terapia. Nesta fase os pacientes podem receber imunoterapia com um anticorpo monoclonal anti-GD2 e ácido retinóico (isotretinoína). Dentre os diferentes anticorpos monoclonais anti-GD2 disponíveis, o betadinutuximabe é o mais estudado no cenário do neuroblastoma (6).

O uso associado da imunoterapia com dinutuximabe e da isotretinoína foi avaliado por um ensaio clínico de fase 3 desenvolvido pelo grupo de oncologia infantil dos EUA (do inglês, Child Oncology Group), que avaliou a adição da imunoterapia (consistindo no uso de dinutuximabe associado a um estimulador da colônia de granulócitos-macrófagos humanos e à interleucina-2) à terapia com isotretinoína, em comparação com o uso de isotretinoína isolada, a fim de compreender se esta adição traria benefícios, em termos de sobrevida, a crianças diagnosticadas com neuroblastoma de alto risco e que se encontram em remissão após realização de quimioterapia em altas doses seguido de radioterapia e transplante autólogo de medula óssea (7). Foram incluídos 226 pacientes, randomizados nos grupos isotretinoína (n=113) e isotretinoína associada à imunoterapia (n=113). A duração mediana do acompanhamento foi de 2,1 anos (variando de 4 dias a 6,9 anos). A estimativa de 2 anos para sobrevida livre de eventos foi de $66 \pm 5\%$ no grupo de imunoterapia e $46 \pm 5\%$ no grupo de isotretinoína em monoterapia ($P=0,01$). A imunoterapia também foi superior em relação à taxa estimada de sobrevida global ($86 \pm 4\%$ versus $75 \pm 5\%$ em 2 anos, $P=0,02$). Também foi analisado o efeito da imunoterapia no subgrupo de pacientes com 1 ano de idade ou mais que apresentavam doença em estágio IV no momento do diagnóstico. Neste subgrupo a taxa de sobrevida livre de eventos foi significativamente maior no grupo de imunoterapia ($63 \pm 6\%$ em 2 anos) do que no grupo de terapia padrão ($42 \pm 6\%$ em 2 anos, $P=0,02$). Contudo, neste grupo, não foi observada diferença estatisticamente significativa quando considerado o desfecho sobrevida global ($84 \pm 4\%$ versus $76 \pm 5\%$ em 2 anos, $P=0,10$). As taxas de sobrevivência

foram comparadas entre os dois grupos de tratamento com base em fatores prognósticos. Neste sentido, tem-se que a sobrevida livre de eventos foi pior em pacientes com doença em estágio IV ($P=0,003$), e que uma resposta parcial completa ou muito boa, em comparação com uma resposta parcial, antes do transplante autólogo de células-tronco foi preditiva de melhor sobrevida livre de eventos ($P=0,04$) e sobrevida global ($P=0,02$). Cabe destacar que, apesar da randomização não ter sido estratificada de acordo com o estágio tumoral ao diagnóstico, os dois grupos de tratamento foram equilibrados em relação ao número de pacientes com doença em estágio IV ($P=0,93$), o que também se observa para o quesito de resposta completa ou muito boa, e resposta parcial antes do transplante ($P=0,96$) (7). Em análise posterior, que avaliou a taxa de sobrevida livre de eventos em cinco anos, observou-se diferença estatisticamente significativa quando comparado o grupo que recebeu a imunoterapia àquele que recebeu isotretinoína em monoterapia ($56,6 \pm 4,7\%$ versus $46,1 \pm 5,1\%$, $P=0,042$). Tal diferença também foi observada quando considerada a taxa de sobrevida global em cinco anos ($73,2 \pm 4,2\%$ versus $56,6 \pm 5,1\%$, $P=0,045$) (8).

No que se refere à segurança, a imunoterapia foi associada a efeitos clínicos de toxicidade, como dor, hipotensão, síndrome de vazamento capilar e reações de hipersensibilidade, que aconteceram em menor quantidade naqueles que receberam isotretinoína em monoterapia. Dor de grau 3 ou 4 foi observada em 52% dos pacientes, e foram mais frequentes durante o ciclo 1, ocorrendo em 37% dos pacientes e diminuindo para 14% durante o ciclo 5 ($P<0,001$). O local mais comum de dor foi o abdome. A síndrome do vazamento capilar foi relatada em um total de 23% dos pacientes, ocorrendo mais frequentemente durante os ciclos 2 e 4, que envolveram uso concomitante de interleucina-2. Reações de hipersensibilidade de grau 3 ou 4 foram relatadas em 25% dos pacientes. As reações de hipersensibilidade foram mais frequentes durante os dois ciclos envolvendo interleucina-2, com incidências de 26% e 25%, em comparação com 5 a 12% durante os três ciclos envolvendo uso concomitante ao estimulador da colônia de granulócitos-macrófagos humanos ($P=0,001$). Outros efeitos tóxicos comuns durante os ciclos de imunoterapia incluíram febre (39% dos pacientes), hipocalêmia (35%), hiponatremia (23%), disfunção hepática, nível anormal de alanina aminotransferase (23%), hipotensão (18%), diarreia (13%), urticária (13%) e hipóxia (13%). No início do estudo, dois pacientes receberam inadvertidamente uma overdose da interleucina-2 programada (ou seja, uma dose > 20 vezes a dose programada) devido a um erro de medicação; um desses pacientes morreu de vazamento capilar relacionado à interleucina-2 e edema pulmonar. Nenhuma outra morte relacionada ao tratamento foi relatada. Todos os outros efeitos tóxicos foram autolimitados e resolvidos logo após a interrupção do tratamento e bem antes do início do tratamento subsequente (7).

Mais recentemente, ensaio clínico randomizado realizado pela sociedade internacional de oncologia pediátrica européia (do inglês, The International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group - SIOPEN), que estuda, em específico, o neuroblastoma, buscou compreender se o uso da interleucina-2 associada ao betadinutuximabe conferia efeito adicional que justificasse a manutenção deste esquema de tratamento (9). Foram incluídos 406 pacientes com neuroblastoma de alto risco e estadiamento IV ao diagnóstico, previamente submetidos à quimioterapia, radioterapia e transplante autólogo de medula óssea, e em tratamento com isotretinoína, para receber betadinutuximabe ($n=200$) ou betadinutuximabe associado à interleucina-2 ($n=206$). É digno de nota que os pacientes incluídos neste estudo tinham 20 ou mais anos de idade. O tempo mediano de acompanhamento foi de 4,7 anos, variando de 3,9 a 5,3 anos. Após 3 anos desde o início do seguimento a sobrevida livre de eventos foi de 56% (IC95% 49 a 63) naqueles que receberam apenas o betadinutuximabe, e de 60% (IC95% 53 a 66) naqueles que receberam betadinutuximabe associado à interleucina-2; ou seja, não foi observada diferença entre aqueles que receberam e os que não receberam

interleucina-2 (P=0,76).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BETADINUTUXIM ABE	20mg/4,5mL frasco-ampola de 4,5 mg/mL	30	R\$ 61.164,33	R\$ 1.834.929,90

* 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. Em consulta a tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em outubro de 2024, e considerando o preço máximo de venda ao governo (PMVG) para o tratamento proposto, e a prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não há estudo de custo-efetividade para a tecnologia em tela considerando o cenário brasileiro. No âmbito internacional, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence), do governo inglês, recomenda o uso do betadinutuximabe enquanto terapia de manutenção do neuroblastoma em pacientes que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento com quimioterapia, estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos humanos e transplante autólogo de medula óssea, e que ainda não tenham sido expostos à imunoterapia com outros agentes anti-GD2, apenas após desconto no valor do fármaco, uma vez que a razão custo-efetividade incremental (RCEI) calculada a partir da comparação com tratamento em monoterapia com isotretinoína extrapola o limiar de 40.000 libras esterlinas (9). Cabe destacar que o preço por frasco do produto considerado pela agência inglesa foi de 7.610 libras esterlinas, que equivalem a R\$ 45.873,53 se considerado o câmbio de R\$ 6,03 por libra esterlina. O comitê de avaliação do Canadá (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health) tomou decisão semelhante: incorporação condicionada à redução do custo do medicamento (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora na taxa de sobrevida livre de eventos e sobrevida global quando dinutuximabe foi utilizado em associação com estimulador da colônia de granulócitos-macrófagos humanos, interleucina-2 e isotretinoína, e comparado ao uso de isotretinoína em monoterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de paciente portador de neuroblastoma em estágio clínico IV tratado com quimioterapia neoadjuvante, cirurgia de ressecção máxima e transplante de células tronco

hematopoiéticas e já em uso do medicamento pleiteado através de antecipação de tutela. Inicialmente, cabe considerar que a avaliação de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica e deve considerar o momento da solicitação inicial do pleito, visando manter equidade e isonomia no sistema.

O neuroblastoma infantil, especialmente aquele de alto risco, é uma condição grave e cujo prognóstico é reservado. Seu tratamento inclui uma fase de indução (quimioterapia em altas doses), consolidação (transplante autólogo de medula óssea), e de manutenção (isotretinoína). O uso associado da imunoterapia com anticorpos anti-GD2 tem sido estudada como aliada à terapia de manutenção na prevenção de recidivas e melhora da taxa de sobrevida global dos pacientes diagnosticados com tal condição, e os resultados clínicos do único ensaio clínico de fase 3 que avaliou esta estratégia de tratamento foram promissores. No entanto, quando avaliado somente o subgrupo de pacientes com 1 ano de idade ou mais que apresentavam doença em estágio IV ao diagnóstico, não foi observado benefício estatisticamente significativo em termos de sobrevida global.

Além da ausência de benefício em termos de sobrevida global, o medicamento pleiteado tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua utilização é menor que o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Compreende-se o desejo da família e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e avançada, cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente a ausência de benefício em termos de sobrevida global, ao perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Quanto à eventual interrupção do tratamento, esclarecemos que o maior risco é de progressão da doença, que pode ocorrer mesmo com sua continuidade (37% versus 58% de evento em 2 anos, com e sem o tratamento respectivamente).

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. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 886.
2. Shohet JM, Nuchtern JG, Foster JH, Park JR, Shah S. Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentatio>

[n-diagnosis-and-staging-evaluation-of-neuroblastoma?search=neuroblastoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7738693/)

3. Neuroblastoma - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/neuroblastoma>
4. Pinto, N. R. et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 33, 3008–3017 (2015).
5. Dinutuximab beta for neuroblastoma. *Aust Prescr.* 2020 Dec;43(6):212-213. doi: 10.18773/austprescr.2020.068. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33363307; PMCID: PMC7738693.
6. Shohet JM, Nuchtern JG, Foster JH, Park JR, Shah S. Treatment and prognosis of neuroblastoma [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-neuroblastoma?search=neuroblastoma&topicRef=5187&source=see_link#H1909269216
7. AL Yu, AL Gilman, MF Ozkaynak, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 1324-1334
8. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, Naranjo A, Diccianni MB, Gan J, Hank JA, Batova A, London WB, Tenney SC, Smith M, Shulkin BL, Parisi M, Matthay KK, Cohn SL, Maris JM, Bagatell R, Park JR, Sondel PM. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res.* 2021 Apr 15;27(8):2179-2189. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33504555; PMCID: PMC8046731.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Dinutuximab beta for treating neuroblastoma - Technology appraisal guidance [TA538] - 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta538>
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Unituxin for Neuroblastoma – Details. Disponível em <https://www.cadth.ca/unituxin-neuroblastoma-details>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATTESTMED10) descrevendo ser portadora de neuroblastoma (CID10: C74.1) em estágio clínico IV e com doença caracterizada como de alto risco. Foi tratado com quimioterapia neoadjuvante (protocolo SIOP) e ressecção cirúrgica máxima e já realizou transplante de células tronco hematopoiéticas. Nessa situação pleiteia tratamento com betadinutuximabe já concedido

através de antecipação de tutela em junho de 2024.

O termo neuroblastoma (NB) refere-se a um conjunto de tumores originários de células nervosas indiferenciadas da crista neural que dão origem à parte medular da glândula 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 (1,2).

São os tumores sólidos extracranianos mais frequentes na infância, sendo a terceira neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência, após a leucemia e tumores do sistema nervoso central (SNC). Corresponde a 8% a 10 % dos casos de neoplasias na criança, com prevalência de um caso a cada sete mil nascidos vivos. É uma neoplasia derivada do sistema nervoso simpático e tem comportamento clínico extremamente heterogêneo. A doença acomete lactentes e crianças, principalmente até 10 anos de idade. Mais de 80% dos casos têm menos de cinco anos de idade no diagnóstico. Nos lactentes, o neuroblastoma é o câncer mais comum, sendo considerada a malignidade mais frequente no primeiro ano de vida (2,3).

A etiologia é desconhecida. Não há fatores ambientais ou exposições maternas que possam ter influência na ocorrência da doença. O NB ocorre mais frequentemente na forma esporádica. Em 1% a 2% dos casos são familiares e podem se apresentar como doença adrenal bilateral ou doença multifocal. O neuroblastoma pode estar associado a doenças relacionadas com o desenvolvimento de tecidos da crista neural como doença de Hirschprung, hipoventilação central e neurofibromatose tipo 1 (3).

O local mais frequente do NB é o abdome, correspondendo a 65% dos casos, principalmente na glândula adrenal (em 40% das crianças e em 25% dos lactentes). Distensão abdominal, associada a dor e massa palpável ao exame físico, indica investigação com avaliação do tamanho tumoral, sua localização e o acometimento de outras estruturas representadas como achados de hepatomegalia, linfonodomegalias e outros sinais de metástase da doença. A presença de hepatomegalia maciça ao diagnóstico pode levar a quadro de insuficiência respiratória, principalmente nos lactentes. Os pacientes com doença loco-regional podem ser relativamente assintomáticos, enquanto aqueles com doença metastática podem se apresentar com febre, emagrecimento, dor e irritabilidade (2,3). Os locais mais frequentes de metástases são: linfonodos, medula óssea, osso cortical, dura-máter, órbitas, fígado e pele (1). Nos lactentes, há um padrão de metástase especial que é caracterizada por nódulos subcutâneos e/ou infiltração hepática difusa com hepatomegalia associada a infiltração de medula óssea menor que 10% (2).

Tanto o prognóstico quanto o tratamento dependem da classificação do paciente em grupo de risco (baixo, intermediário ou alto), definidos de acordo com as características clínicas e biológicas da doença (1-3). Os pacientes identificados como grupo de baixo risco são encaminhados para tratamento local com cirurgia. Aqueles com grupo de risco intermediário terão indicação de quimioterapia sistêmica associada à cirurgia; e os com grupo de alto risco receberão tratamento intensivo com quimioterapia em altas doses seguido de cirurgia, transplante autólogo de medula óssea, uso de ácido retinóico (isotretinoína) e imunoterapia (3,4).

A probabilidade de sobrevida global em 5 anos, para pacientes de 0 a 30 anos com neuroblastoma de alto risco, foi estimada em 29% (pacientes diagnosticados entre 1990 e 1994; n = 356), 34% (pacientes diagnosticados entre 1995 e 1999; n = 497), 47% (pacientes diagnosticados entre 2000 e 2004; n = 1.015) e 50% (pacientes diagnosticados entre 2005 e 2010; n = 1.484) (4). As melhorias iniciais no resultado foram alcançadas pela introdução da

consolidação com quimioterapia mieloablativa e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, seguido pela introdução de uso do ácido retinóico, um agente diferenciador usado para tratar a doença residual mínima, e da imunoterapia com agentes anti-GD2, a exemplo do betadinutuximabe (5).