Nota Técnica 362923

Data de conclusão: 13/06/2025 10:43:02

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 362923

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

Diagnóstico: C74.9 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: betadinutuximabe 20 mg/4,5mL, 25 frascos. Dose: 10 mg/m2/dia por 10

dias x 5 ciclos, intercalados po

Posologia: betadinutuximabe 20 mg/4,5mL, 25 frascos.
Dose: 10 mg/m2/dia por 10 dias x 5 ciclos, intercalados por 35 dias de intervalo. Aplicar 7,5 mg EV 1 vez ao dia por 10 dias = total 5 frascos por ciclo. Repetir a aplicação com intervalo de 35 dias. Total 5 ciclos = 5 frascos por ciclo = 25 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (6). Ao se ligar à superfície celular do GD2, o fármaco induz a lise celular (das células que expressam GD2) por meio da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e citotoxicidade mediada por complemento. O betadinutuximabe é uma molécula modificada que necessita de uma infusão mais lenta e portanto mais longa.
Não foram identificados estudos clínicos que avaliem o uso do betadinutuximabe no contexto específico de refratariedade após tratamento de terceira linha.
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 incluem diarreia, taquicardia, dor, erupções cutâneas, náusea/vômito e hipertensão, todos manejados de forma eficaz durante o estudo (7).
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%) (8).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

BETADINUTUXIMABE	4,5MG/ML SOL DIL INFUS VD TRANS CT FA X 4,5ML	25	R$ 61.184,93	R$ 1.529.623,25

* 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 Patheon Italia S.P.A Ferentino - Itália e comercializado por Recordati Rare Disease com o nome Qarziba® em frascos-ampola contendo 20 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 maio 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.

A Conitec avaliou a evidência do uso de betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco apenas na fase de manutenção. (6). Nesse relatório, está descrito que os membros do comitê deliberaram por unanimidade a incorporação desse tratamento apenas para a fase de manutenção e somente se o desconto proposto pela empresa seja aplicado para o SUS independentemente da modalidade de aquisição.

No âmbito internacional, 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 (9). 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 (10). 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: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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 metodológica que avaliem o betadinutuximabe no tratamento de terceira linha do meduloblastoma.
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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente à estimativa de 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 para a situação em tela, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Shohet JM, Nuchtern JG, Foster JH, Park JR, Shah S. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-evaluation-of-neuroblastoma
2. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. Em: Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Pizzo PA, Poplack DG; 2011. p. 886.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Neuroblastoma - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/neuroblastoma.
4. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de setembro de 2015;33(27):3008–17.
5. Dinutuximab beta for neuroblastoma. Aust Prescr. dezembro de 2020;43(6):212–3.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de

manutenção: relatório de recomendação n° 934. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-934-betadinutuximabe.
7. Olgun N, Cecen E, Ince D, et al. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. Front Oncol. 2022 Dec 23;12:1041443.
8. Lode HN, Ehlert K, Huber S, et al. 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.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Dinutuximab beta for treating neuroblastoma [TA5338] [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta538
10. 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 apresenta laudo médico (Evento 1, PARECER17, Páginas 1-2) descrevendo ser portadora de de neuroblastoma da região paravertebral cervical à esquerda, metastático para linfonodos cervicais, com histologia desfavorável, e doença classificada como de alto risco (CID-10 C74.9) desde novembro de 2023. Foi iniciado tratamento de primeira linha com quimioterapia sistêmica, a qual foi utilizada de novembro de 2023 até janeiro de 2024. Em virtude de resposta parcial, iniciou com quimioterapia de segunda linha com vincristina, irinotecano e temozolamida, a qual utilizou de fevereiro de 2024 até agosto de 2024. Após reavaliação e cirurgia para remoção de massa tumoral residual, a parte autora foi submetida à terceira linha de tratamento com ciclofosfamida e topotecano entre setembro de 2024 e março de 2025. Após nova avaliação por exames de imagem, pleiteia tratamento com betadinutuximabe a ser utilizado em associação com isotretinoína
O termo neuroblastoma (NB) refere-se a um conjunto de tumores originários de células neurais 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. 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 (2). A doença acomete lactentes e crianças, principalmente até 10 anos de idade. Mais de 80% dos casos são menores 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 (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, hipoventilacão 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 (1,3). 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).