Nota Técnica 412983

Data de conclusão: 06/10/2025 07:31:14

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/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 412983

CID: C71.0 - Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos (C71.0)

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: dordaviprona

Via de administração: VO

Posologia: uso interno: 1) dordaviprona (Modeyso) - 72 comprimidos. Tomar 3 comprimidos

em dose única semanal. Solicito 6 meses de tratamento.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: dordaviprona

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Radioterapia, diversos quimioterápicos e cuidados paliativos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: dordaviprona

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: dordaviprona

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: dordaviprona

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A dordaviprona é um ativador da protease mitocondrial ClpP (mitochondrial caseinolytic protease P) e também atua como inibidor do receptor de dopamina D2 (DRD2)(3,4). Os GDM's com mutação da histona H3 K27M estão associados à perda da trimetilação da H3 K27, evento epigenético que contribui para sua agressividade. A dordaviprona demonstrou, em modelos in vitro e in vivo, capacidade de restaurar essa modificação epigenética, induzir apoptose e exercer atividade antitumoral (4).
Foi identificado um estudo que realizou uma análise integrada que avaliou o uso de dordaviprona no tratamento de glioma difuso da linha média (GDM) (5). Foram incluídos 50 pacientes (pediátricos, n = 4; adultos, n = 46) com GDM recorrente e mutação H3 K27M, que receberam monoterapia oral com dordaviprona em quatro ensaios clínicos ou em um protocolo de acesso expandido. Os pacientes elegíveis apresentavam doença mensurável pelos critérios de Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia (RANO) para glioma de alto grau (HGG), escore de desempenho (PS) ? 60, e estavam a ? 90 dias da radioterapia. Tumores pontinos e espinhais não foram elegíveis. A taxa de resposta global (RANO-HGG) foi de 20% (IC 95%, 10,0–33,7). A mediana do tempo até a resposta foi de 8,3 meses (variação, 1,9–15,9), e a mediana da duração da resposta foi de 11,2 meses (IC 95%, 3,8–não atingido). Uma redução ?50% na dose de corticosteroides ocorreu em 7 dos 15 pacientes avaliáveis (46,7% [IC 95%, 21,3–73,4]), enquanto melhora no escore de desempenho foi observada em 6 dos 34 pacientes avaliáveis (20,6% [IC 95%, 8,7–37,9]). Em relação aos eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3, estes ocorreram em 20% dos pacientes, sendo o mais comum fadiga (n = 5; 10%). Não foram observados eventos adversos de grau 4 relacionados ao tratamento, óbitos ou descontinuações do tratamento.
Um estudo de coorte avaliou o uso de dordaviprona em pacientes com GDM em um centro médico na França (6). Foram acompanhados 174 pacientes (102 crianças e 72 adultos). A duração mediana do tratamento foi de 1,9 meses (0,03–15,2 meses). A sobrevida global (SG) mediana desde o diagnóstico para toda a coorte foi de 15,5 meses (3,73–87,06 meses), sendo 14,2 meses (3,73–87,06 meses) especificamente para crianças (p = 0,001). A sobrevida global mediana após o início da dordaviprona foi de 4,7 meses (0,03–23,7 meses) para toda a coorte. As análises univariada e multivariada identificaram localização tumoral no tálamo e idade avançada como fatores prognósticos favoráveis. A reirradiação foi associada a uma sobrevida significativamente maior após o início do tratamento com dordaviprona apenas em crianças.
Atualmente há um estudo clínico de fase III em andamento. O estudo ACTION (7), multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, visa avaliar o uso de dordaviprona em glioma difuso com mutação H3 K27M recém-diagnosticado. Pacientes que concluíram a radioterapia padrão de primeira linha são randomizados 1:1:1 para receber placebo, dordaviprona uma vez por semana ou dordaviprona duas vezes por semana em 2 dias consecutivos. São avaliados como desfechos primários de eficácia a SG e sobrevida livre de progressão (SLP). Não houve restrição para idade, porém, os pacientes devem ter ?10 kg no momento da randomização. Pacientes com tumor espinhal primário, glioma pontino intrínseco difuso, doença leptomeníngea ou disseminação do líquido cefalorraquidiano não foram elegíveis. Os resultados desse estudo estão previstos para agosto de 2026.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Dordaviprona (Modeyso®)	125 mg caixa com 10 cápslulas	8	R$ 343.655,00	R$ 2.749.240,00

O medicamento dordaviprona é produzido pela Jazz Pharmaceuticals com registro recente no FDA, portanto ainda não tem registro junto a ANVISA e não é comercializado no Brasil. Apresenta-se, portanto, o valor orçado pela parte (Evento 1, ORÇAM20, Página 1), conforme documentos juntados aos autos processuais.
Não encontramos estudos econômicos sobre a dordaviprona para GDM.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado, sem estudos randomizados comparativos até o momento.

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

Conclusão

Tecnologia: dordaviprona

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis são incertas e não demonstraram benefício suficiente para sustentar a indicação de dordaviprona para o tratamento de GDM. Além disso, o fato de não ter ainda registro junto a ANVISA o caracteriza como tratamento off-label.
Ademais, a dordaviprona apresenta um custo financeiro elevado com alto impacto orçamentário e é imprescindível a consideração de questões econômicas 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, e 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 cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de registro junto à ANVISA e avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 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. Marcus KJ, Karajannis MA. Diffuse intrinsic pontine glioma - UpToDate [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diffuse-intrinsic-pontine-glioma/print
2. Miguel Llordes G, Medina Pérez VM, Curto Simón B, Castells-Yus I, Vázquez Sufuentes S, Schuhmacher AJ. Epidemiology, Diagnostic Strategies, and Therapeutic Advances in Diffuse Midline Glioma. J Clin Med. 12 de agosto de 2023;12(16):5261.
3. FDA [Internet]. Modeyso. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219876s000lbl.pdf
4. Dordaviprone: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/dordaviprone-drug-information

5. Arrillaga-Romany I, Gardner SL, Odia Y, Aguilera D, Allen JE, Batchelor T, et al. ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M–Mutant Diffuse Midline Glioma. J Clin Oncol. 1o de maio de 2024;42(13):1542–52.
6. Carlo DD, Annereau M, Vignes M, Denis L, Epaillard N, Dumont S, et al. Real life data of ONC201 (dordaviprone) in pediatric and adult H3K27-altered recurrent diffuse midline glioma: Results of an international academia-driven compassionate use program. Eur J Cancer [Internet]. 5 de fevereiro de 2025; 216. Disponível em: https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(24)01772-6/fulltext
7. Arrillaga-Romany I, Lassman A, McGovern SL, Mueller S, Nabors B, van den Bent M, et al. ACTION: a randomized phase 3 study of ONC201 (dordaviprone) in patients with newly diagnosed H3 K27M-mutant diffuse glioma. Neuro-Oncol. 6 de março de 2024;26(Suppl 2):S173–81.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO8; Evento 1, LAUDO10; ATESTMED11, Página 1; Evento 1, INDEFERIMENTO18), trata-se de paciente de 7 anos, diagnosticado com neoplasia maligna do encéfalo. Está em acompanhamento no serviço de oncologia pediátrica da Santa Casa de Porto Alegre. O quadro teve início com estrabismo e prosseguindo a investigação foi evidenciado tumor em ponte. Posteriormente, apresentou episódios de cefaleia, evoluindo com paralisia facial e alteração do equilíbrio. Foi realizada biópsia em 01/08/2025 (Evento 1, EXMMED15), cujo resultado foi consistente com glioma difuso da linha média, K27 alterado, grau 4. O painel somático para tumores sólidos (Evento 1, EXMMED15, Página 4) relatou: “foi encontrada a variante K28M em H3F3A, também descrita como K27M em nomenclatura alternativa, a qual prediz resposta a tratamento com dordaviprona. Adicionalmente, foram encontradas variantes no gene TP53.”. Não dispõe de terapia-alvo no momento, tendo realizado apenas radioterapia (de 10/08/2025 a 19/09/2025), para tentativa de controle local. Solicita terapia alvo devido a impossibilidade de ressecção completa. Encontra-se restrito em atividades extenuantes (ECOG 1) e sem comorbidades. Neste contexto, pleiteia tratamento com dordaviprona.
O glioma difuso da linha média (GDM) é um tumor cerebral altamente agressivo e letal, que acomete principalmente crianças e adultos jovens. Localiza-se em estruturas da linha média, como o tronco encefálico, caracterizando-se por crescimento infiltrativo difuso, o que inviabiliza a ressecção cirúrgica (1,2). Os sintomas variam conforme a região afetada, incluindo paralisia facial, distúrbios visuais, alterações do equilíbrio, disartria e disfagia. O prognóstico é desfavorável: mais de 50% dos pacientes sobrevivem menos de 12 meses após o diagnóstico, e a taxa de sobrevida em dois anos é inferior a 10%. Apesar de raro, o GDM é responsável por 10 a 15% das mortes por tumores cerebrais em crianças (1,2).
As opções terapêuticas limitadas resultam em prognóstico reservado, apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento. A radioterapia estereotáxica tornou-se uma abordagem comum e historicamente é a principal modalidade utilizada para prolongar a sobrevida desses pacientes. No entanto, sua eficácia é frequentemente limitada, devido à natureza infiltrativa do tumor e à dificuldade de atingir todas as células malignas. Atualmente, diversos estudos clínicos investigam abordagens terapêuticas promissoras, como terapias com células T, imunoterapia e terapias-alvo (2). O GDM distingue-se ainda pela presença de tecido tumoral heterogêneo, frequentemente associado à barreira hematoencefálica intacta, o que contribui para sua

resistência à quimioterapia. Essa, por sua vez, é comumente administrada em conjunto com a radioterapia, buscando um efeito sinérgico. Contudo, não existem diretrizes padronizadas para esses tratamentos, resultando em ampla variabilidade de esquemas, especialmente diante da progressão da doença. Entre os medicamentos empregados com finalidade adjuvante ou paliativa estão o etoposídeo, bevacizumabe, irinotecano, nimotuzumabe e ácido valpróico. No entanto, na maioria dos casos, esses fármacos não demonstraram eficácia significativa em alterar o prognóstico desfavorável em curto prazo (2).

Novas estratégias terapêuticas vêm sendo exploradas, incluindo agentes imunomoduladores, terapias com células T CAR anti-GD2 e células NK CAR anti-GD2, técnicas para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, inibidores da isocitrato desidrogenase, além de vacinas oncolíticas e peptídicas. Essas abordagens buscam direcionar o tratamento com base nas características moleculares do tumor, representando uma perspectiva de inovação no manejo do GDM (1,2). Recentemente, em agosto de 2025, o FDA aprovou em caráter de urgência o medicamento dordaviprona (Modeyso®), considerado terapia-alvo no tratamento de GDM com mutação H3 K27M que progrediram após terapias anteriores (3).