Nota Técnica 430384

Data de conclusão: 12/11/2025 08:32:20

Paciente

Idade: 5 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Mampituba/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 430384

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

Diagnóstico: neoplasia maligna da glândula supra-renal, não especificada (C74.9)

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. Aplicar 6,5 mg IV 1x ao dia por 10 dias, por 5 ciclos. Cada frasco contém 20 mg.

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).

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.
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 retinoico (isotretinoína). Dentre os diferentes anticorpos monoclonais anti-GD2 disponíveis, o betadinutuximabe é o mais estudado no cenário do neuroblastoma (1).
Um estudo utilizando dados do ensaio clínico HR-SIOPEN avaliou pacientes tratados prospectivamente com betadinutuximabe associado ao ácido retinóico, comparado com pacientes em fase de manutenção em uso de ácido retinóico isolado, provenientes de um controle histórico. O estudo consistiu na comparação entre uma coorte prospectiva e um controle histórico. Foram avaliados 844 pacientes, de 146 instituições em 19 países, com um tempo médio de acompanhamento de 5,8 anos e idade mediana dos participantes foi de 2,9 anos. A sobrevida livre de eventos em cinco anos foi de 57% (intervalo de confiança de 95% de 51 a 62%) para a população que recebeu betadinutuximabe, comparada a 42% (intervalo de confiança de 95% de 38 a 47%) na população tratada apenas com ácido retinóico. A sobrevida global foi de 64% (intervalo de confiança de 95% de 59 a 69%) e 50% (intervalo de confiança de 95% de 46 a 55%) em 5 anos nas coortes betadinutuximabe e controle. A taxa de recidiva/progressão da doença em cinco anos foi de (41%) (intervalo de confiança de 95% de 37–47%) para os pacientes do grupo que recebeu betadinutuximabe e 57% (intervalo de confiança de 95% de 53–61%) para os pacientes do grupo controle (7).
Foi avaliado a eficácia e a segurança do uso de betadinutuximabe combinado com quimioterapia convencional em um estudo com 19 pacientes com neuroblastoma de alto risco em recidiva ou refratário, baseado em uma experiência de centro único. A combinação de betadinutuximabe 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 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 (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total

BETADINUTUXIMABE	4,5MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS 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.
Em consulta a tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em novembro de 2025, 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.
A Conitec avaliou a evidência do uso de betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção, no relatório de recomendações n° 934 de setembro de 2024 (6). Nesse documento sua incorporação foi recomendada, desde que o custo do tratamento seja reduzido de forma substancial e que a dificuldade de acesso ao medicamento seja solucionado pela empresa fabricante. Em relação à primeira condicional, uma análise de impacto orçamentário estimou um acréscimo de aproximadamente R$ 1,3 milhão no primeiro ano e de R$ 29,8 milhões ao longo de cinco anos, caso ocorra sua incorporação ao SUS. No relatório, no entanto, também foram realizadas estimativas levando em conta aplicação de desconto de 39% no preço máximo de venda ao governo proposto pela empresa, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 305.660,33 por anos de vida ajustados para a qualidade (QALY). O impacto orçamentário estimado com a aplicação desse desconto seria de R$ 107.827.150,98 ao fim de cinco anos, mesmo assim muito acima do limiar de custo efetividade estabelecido pela CONITEC para casos especiais. Embora a Conitec não adote um limiar fixo, valores de razões incrementais de custo-efetividade (RCEI) superiores a três vezes o PIB per capita brasileiro são, em geral, considerados elevados. Em 2024, o PIB per capita do Brasil foi estimado em cerca de R$ 40.000,00, indicando um limiar aproximado de até R$ 120.000,00. Assim, a RCEI do betadinutuximabe ultrapassa esse valor de referência. Os parâmetros utilizados no relatório nos fornecem uma base para quais pacientes o medicamento estará disponível no SUS, contudo, é importante destacar que a definição exata da população coberta pela incorporação só será conhecida quando publicado, ou atualizado, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da condição em tela.
No âmbito internacional, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence), do Reino Unido, 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 (Canada's Drug Agency) tomou decisão semelhante: incorporação condicionada à redução do custo do medicamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de 17% na taxa de sobrevida livre de eventos em cinco anos e de 14% na taxa de sobrevida global em cinco anos.

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

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O neuroblastoma infantil, especialmente aquele de alto risco, é uma condição grave, cujo prognóstico é reservado. Seu tratamento inclui uma fase de indução (quimioterapia em altas doses), consolidação (transplante autólogo de medula óssea) e de manutenção. 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. Não foram encontrados, contudo, estudos que tenham avaliado o uso do betadinutuximabe em monoterapia, isso é, não associado a estimulador da colônia de granulócitos-macrófagos humanos e interleucina-2.
Além disso, o esquema terapêutico pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa 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 recomendaram a sua incorporação apenas após firmado 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. Para a situação do tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção temos parecer favorável à sua incorporação por parte da CONITEC. No entanto, as informações disponíveis em laudo médico indicam que o paciente ainda se encontra em fase de consolidação, distinta daquela para a qual o medicamento tem seu parecer. Entretanto, consta em laudos médicos previsão de realização de radioterapia e transplante de medula óssea. Diante do planejamento terapêutico apresentado, o fornecimento do medicamento mostra-se pertinente, desde que condicionado à conclusão da fase de consolidação, à comprovação de condições clínicas para o início da fase de manutenção e à aquisição da tecnologia pleiteada com os descontos propostos pela fabricante.

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. Ladenstein, Pötschger, Valteau-Couanet, Luksch, Castel, Ash, et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HRNBL1). Cancers. 28 de janeiro de 2020;12(2):309.
8. 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.
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: Trata-se de paciente diagnosticado com neuroblastoma metastático, apresentando doença retroperitoneal em estádio 4, com metástases para medula óssea e osso de mastoide, confirmada em 19/02/25 por exame anatomopatológico e estudos de imagem (Evento 1, EXMMED12, Página 8; Evento 1, EXMMED12, Página 4). Classificado como alto risco, devido à doença metastática e amplificação do gene NMYC, iniciou quimioterapia conforme Protocolo COG Alto Risco em 21/02/25. Como parte do tratamento para pacientes de alto risco, realizou seis ciclos de quimioterapia até 11/08/25. Consta em laudo médico, planejamento de realizar transplante de células-tronco autólogo e radioterapia locorregional. Em exame de reavaliação realizado em 10/07/25, foi observada resposta ao tratamento, com redução volumétrica de mais de 50% da lesão primária. Foi submetido à cirurgia para tentativa de ressecção de tumor abdominal residual em 18/07/25, com resultado de doença irressecável devido à sua localização. Conforme laudo médico, realizou o protocolo de primeira linha

disponibilizado pelo SUS e necessita realizar transplante de medula autólogo e consolidação com imunoterapia (Evento 1, ATESTMED15, Página 2). Neste contexto, pleiteia acesso ao medicamento betadinutuximabe para uso após o transplante, considerando o cronograma terapêutico.

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).