Nota Técnica 485913

Data de conclusão: 25/03/2026 17:13:01

Paciente

Idade: 5 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sagrada Família/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 485913

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna da medula da supra-renal (C74.1)

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 11 mg ao dia, administrado por 5 dias consecutivos, a cada 35 dias, por 6 ciclos, totalizando 30 ampolas.

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 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 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 analisou 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 ± 5% no grupo de imunoterapia e 46 ± 5% no grupo de isotretinoína em monoterapia (P=0,01). A imunoterapia também foi superior em relação à taxa estimada de sobrevida global (86 ± 4% versus 75 ± 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 ± 6% em 2 anos) do que no grupo de terapia padrão (42 ± 6% em 2 anos, P=0,02). Contudo, neste grupo, não foi observada diferença estatisticamente significativa quando considerado o desfecho

sobrevida global (84 ± 4% versus 76 ± 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 ± 4,7% versus 46,1 ± 5,1%, P=0,042). Tal diferença também foi observada quando considerada a taxa de sobrevida global em cinco anos (73,2 ± 4,2% versus 56,6 ± 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), hipocalemia (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 intereleucina-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 de 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
Betadinutuximabe	20mg/4,5mL frasco-ampola de 4,5 mg/mL	30	R$ 61.184,93	R$ 1.835.547,90

* 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 março de 2026, 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.
Análise de custo efetividade da CONITEC (11) publicado em 2024 através de novo modelo econômico resultou em um maior custo e atividade do betadinutuximabe em comparação ao ácido retinoico. A eficácia incremental foi de 1,72 QALY e 3,25 anos de vida ganhos a um custo incremental de R$ 1.034.214,10. A razão de custo-utilidade incremental foi igual a R$ 601.978,04 por QALY adicional. Citam que os resultados da análise de custo efetividade estão sujeitos a incertezas, em especial devido à limitação das evidências sobre a eficácia do medicamento. De forma importante, a análise da CONITEC tem parecer favorável a incorporação do medicamento ao SUS para tratamento na fase de manutenção de neuroblastoma de alto risco desde que o custo do tratamento seja reduzido de forma substancial, sendo a redução para R$39.046,69.
No âmbito internacional, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence), do governo inglês, recomenda o uso do betadinutuximabe enquanto terapia de manutenção do neuroblastoma em pacientes que tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento com quimioterapia, estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos humanos e transplante autólogo de medula óssea, e que ainda não tenham sido expostos à imunoterapia com outros agentes anti-GD2, apenas após desconto no valor do fármaco, uma vez que a razão custo-efetividade incremental (RCEI) calculada a partir da comparação com tratamento em monoterapia com isotretinoína extrapola o limiar de 40.000 libras esterlinas (9). Cabe destacar que o preço por frasco do produto considerado pela agência inglesa foi de 7.610 libras esterlinas, que equivalem a R$ 45.873,53 se considerado o câmbio de R$ 6,03 por libra esterlina, praticado na data de hoje (16/09/2022). 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: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: 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, como o betadinutuximabe, tem sido estudado como aliado à terapia de manutenção na prevenção de recidivas e melhora da taxa de sobrevida global dos pacientes diagnosticados com tal condição. 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.
Ainda que atestado benefício com o uso da tecnologia pleiteada, é imperioso destacar que trata-se de uma tecnologia de alto custo, sendo, em avaliaçao da CONITEC, custo-efetivo para a realidade brasileira com redução de preço de forma substancial para R$ 39.046,69, considerado o PMVG com ICMS de 17%. Nesse sentido, ressalta-se que, também nas decisões individuais, devem ser consideradas as limitações inerentes à alocação de recursos públicos, sob pena de se viabilizar atendimento privilegiado com recursos extraídos da coletividade. Trata-se de recursos finitos, mesmo em países de maior renda, vinculados a destinações orçamentárias específicas e com reduzida margem de realocação, de modo que sua aplicação inadequada pode acarretar prejuízo ao conjunto da população assistida pelo SUS.
Diante do exposto, manifestamo-nos de modo desfavorável à concessão judicial do medicamento.

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-presentation-diagnosis-and-staging-evaluation-of-neuroblastoma

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.

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

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.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Dinutuximab beta for treating neuroblastom - 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

11. 11. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Relatório de recomendação no 934: betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (evento 1, ATESTMED4), a autora, de 4 anos, é portadora de neuroblastoma (CID10: C74.1). O diagnóstico foi realizado em dezembro de 2025 através de biópsia com anatomopatológico e exame de imuno-histoquímica compatível com neuroblastoma indiferenciado, apresentando alto índice mitótico, necrose tumoral presente em 50% e com classificação internacional de patologia do neuroblastoma (INPC) como histologia desfavorável (evento 1, EXMMED5). Em exame de cintilografia óssea de 14/01/2026, houve a presença de lesões ósseas com atividade osteoblástica, provavelmente metastáticas, configurando-se assim, doença com estadiamento clínico - EC IV. Em laudo médico (evento 1, ATESTMED4), há a informação de que a autora se encontra realizando quimioterapia, sendo que o protocolo prevê ciclos adicionais, cirurgia, radioterapia e transplante autólogo de medula

óssea. Nesse contexto, pleiteia betadinutuximabe como tratamento após transplante autólogo.
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, sendo a terceira neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência, após a leucemia e tumores do sistema nervoso central (SNC). Corresponde de 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 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 (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 Hirschsprung, 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 (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).