

Nota Técnica 540976

Data de conclusão: 20/07/2026 15:46:54

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 26/05/2022

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Guareí/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001373-18.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 540976

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

Diagnóstico: neuroblastoma de alto risco

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: EV

Posologia: betadinutuximabe 4,5 mg/mL, aplicar 7,1 mg via endovenosa a cada 24 horas, infusão contínua, por 10 dias (1 ciclo). Deverá receber um total de 5 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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

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 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 (5,7).

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 (7).

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 (8). 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 ($56,6 \pm 4,7\%$ 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 $56,6 \pm 5,1\%$, $P=0,045$) (9).

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 (8).

Mais recentemente, ensaio clínico randomizado realizado pela sociedade internacional de oncologia pediátrica europeia (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 (10). 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).

A avaliação da CONITEC reconheceu benefício clínico do betadinutuximabe associado à isotretinoína na manutenção do neuroblastoma de alto risco, com sobrevida livre de eventos em cinco anos de 57%, em comparação a 42% com isotretinoína isolada (HR 0,71; IC95% 0,5 a 0,86), e sobrevida global de 64% versus 50%, respectivamente (HR 0,66; IC95% 0,53 a 0,81). Entretanto, a certeza da evidência foi considerada muito baixa, principalmente porque a comparação foi realizada com uma coorte histórica, havendo incerteza quanto à magnitude do efeito e necessidade de monitoramento da efetividade em condições de prática clínica. Quanto à segurança, os eventos adversos foram considerados, em geral, manejáveis e toleráveis, incluindo dor neuropática, febre, manifestações gastrointestinais, prurido e síndrome de extravasamento capilar; observou-se maior toxicidade quando o betadinutuximabe foi associado à interleucina-2, sem benefício adicional de sobrevida, razão pela qual essa associação não é usualmente recomendada (6).

Custo:

Item: BETADINUTUXIMABE

Descrição: 4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML

Quantidade: 25

Valor unitário: R\$ 64.356,46

Valor total: R\$ 1.608.911,50

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em São Paulo (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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 à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho 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.

A CONITEC avaliou o betadinutuximabe associado à isotretinoína para pacientes com neuroblastoma de alto risco, com idade igual ou superior a 12 meses, previamente submetidos à quimioterapia de indução, com obtenção de pelo menos resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células-tronco, para uso na fase de manutenção. Em modelo de custo-utilidade de Markov, com horizonte de vida, perspectiva do SUS e ácido retinoico como comparador, o tratamento apresentou custo incremental de R\$ 1.034.214,10, ganho de 1,72 anos de vida ajustados para a qualidade (QALY) e razão de custo-efetividade incremental de R\$ 601.978,04 por QALY. Após a recomendação preliminar desfavorável, motivada pela elevada razão de custo-efetividade e pelo impacto orçamentário, foi acordado preço de R\$ 39.046,69 por frasco para compra centralizada e de R\$ 39.052,81 para compras

descentralizadas com isenção de ICMS. Com o novo preço, a razão de custo-efetividade incremental foi reduzida para R\$ 305.660,33 por QALY, e o impacto orçamentário incremental estimado foi de R\$ 107.827.150,98 em cinco anos, contribuindo para a recomendação final favorável à incorporação (6).

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 (11). 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 de setembro de 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 (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora na taxa de sobrevida livre de eventos e sobrevida global quando utilizado em associação com isotretinoína, e quando comparado ao uso de isotretinoína em monoterapia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: 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 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.

Conforme relatórios médicos anexados aos autos, o paciente é portador de neuroblastoma de alto risco e, após a realização de quimioterapia de indução, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco e radioterapia, encontra-se apto para a fase de manutenção do tratamento. Dessa forma, o quadro clínico do paciente é compatível com a indicação para a qual o betadinutuximabe foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Cumprido destacar que a avaliação econômica que fundamentou a incorporação considerou redução substancial do valor em relação ao preço máximo de venda ao governo, de modo que eventual aquisição por preço superior ao pactuado comprometeria os parâmetros de custo-efetividade considerados.

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. 2026.
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. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção: relatório de recomendação nº 934. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
7. 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>
8. 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
9. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. 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.
10. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):1617-1629.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Dinutuximab beta for treating neuroblastom - Technology appraisal guidance [TA538] - 2018. Disponível em:

12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Unituxin for Neuroblastoma – Details. Disponível em <https://www.cadth.ca/unituxin-neuroblastoma-details>

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: NAT-Jus Doenças Raras - HCPA/TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico confirmado de neuroblastoma de alto risco, conforme critérios do International Neuroblastoma Risk Group (INRG): idade superior a 18 meses e doença metastática (estádio M). Conforme laudo médico, datado de 15/04/2026, após quimioterapia de indução, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco e radioterapia, o paciente encontra-se apto para fase de manutenção (Num. 588720082 - Pág. 1). Foram anexados aos autos exames realizados em dezembro de 2025, incluindo exame anatomopatológico de massa abdominal, cujo resultado evidenciou neoplasia imatura pouco diferenciada de células pequenas (os achados histológicos podem corresponder à hipótese de neuroblastoma). Consta, ainda, citologia de medula óssea compatível com infiltração medular por neoplasia de origem não hematológica. Exame de FISH realizado em amostra de massa abdominal, com resultado inconclusivo para pesquisa de amplificação do gene N-MYC. Exame anatomopatológico, datado de 09/04/2026, com quadro histológico compatível com neuroblastoma pouco diferenciado, a lesão mede 4,5 × 4,2 cm, com presença de necrose tumoral em cerca de 50% da lesão, presença de áreas de calcificação e acúmulo de macrófagos espumosos, neoplasia coincidente com a margem de ressecção. Perfil do estudo imunohistoquímico associado aos achados morfológicos favorece neuroblastoma pouco diferenciado (Num. 588720080). Foi anexado nos autos, exame PET-CT realizado em março de 2026. Em comparação com o estudo anterior, de 17/12/2025, houve redução significativa da extensa formação expansiva heterogênea, retroperitoneal, com focos de calcificações de permeio, sem planos de clivagem nítidos com o rim/suprarrenal direita, com permanência de calcificações discretamente metabólicas nesta região. Não mais se observa o aumento do metabolismo no esterno, 3º arco costal esquerdo, ossos da bacia e coluna cervical. Houve redução do metabolismo das demais lesões restantes (Num. 588720080 - Pág. 88). Tomografia computadorizada de abdome realizada em março de 2026, a qual, em comparação com o exame de 04/12/2025, evidenciou redução das dimensões dos nódulos/massas retroperitoneais e relativa estabilidade das lesões ósseas mal delimitadas da bacia (Num. 588720080 - Pág. 89). Nesse contexto, pleiteia o fornecimento de betadinutuximabe para uso na fase de manutenção de tratamento do neuroblastoma.

O neuroblastoma (NB) é um tumor embrionário originado de células indiferenciadas da crista neural, precursoras da medula adrenal e do sistema nervoso simpático. Em decorrência dessa origem, pode surgir em qualquer segmento da cadeia simpática, apresenta capacidade variável de sintetizar catecolaminas e exibe amplo espectro biológico, variando desde regressão espontânea até doença altamente agressiva. Os neuroblastomas propriamente ditos representam cerca de 97% dos tumores neuroblásticos (1,2). É o tumor sólido extracraniano mais frequente da infância e a terceira neoplasia maligna pediátrica mais comum, após as leucemias e os tumores do sistema nervoso central. Corresponde a aproximadamente 8% a

10% dos cânceres infantis, com incidência estimada de um caso para cada 7.000 nascidos vivos. Acomete predominantemente lactentes e crianças pequenas, sendo que mais de 80% dos casos são diagnosticados antes dos cinco anos de idade e constitui a neoplasia maligna mais frequente no primeiro ano de vida (2,3).

A etiologia permanece desconhecida e a maioria dos casos é esporádica. Apenas 1% a 2% apresentam caráter familiar, geralmente associados à doença bilateral ou multifocal. O NB também pode estar associado a distúrbios do desenvolvimento da crista neural, como doença de Hirschsprung, síndrome da hipoventilação central congênita e neurofibromatose tipo 1 (3). O abdome é o sítio primário mais frequente (cerca de 65% dos casos), principalmente a glândula adrenal. A apresentação clínica é variável e depende da localização e da extensão da doença. Tumores localizados podem ser assintomáticos ou manifestar-se por massa abdominal, dor ou distensão abdominal, enquanto a doença metastática frequentemente cursa com febre, perda de peso, dor óssea, irritabilidade e hepatomegalia, especialmente em lactentes. Os sítios metastáticos mais comuns incluem linfonodos, medula óssea, osso, fígado, órbitas, dura-máter e pele (1-3).

O tratamento e o prognóstico são determinados pela estratificação em grupos de risco (baixo, intermediário e alto), baseada em características clínicas, histopatológicas e biológicas. Pacientes de baixo risco geralmente são tratados apenas com cirurgia; aqueles de risco intermediário recebem quimioterapia associada à cirurgia; e os de alto risco necessitam de tratamento multimodal intensivo, incluindo quimioterapia, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, isotretinoína e imunoterapia anti-GD2 (3,4). Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, o prognóstico dos pacientes com doença de alto risco permanece desfavorável. A sobrevida global em cinco anos aumentou de aproximadamente 29% para cerca de 50% entre as décadas de 1990 e 2000, principalmente em decorrência da incorporação da quimioterapia mieloablativa seguida de transplante autólogo, da terapia de diferenciação com isotretinoína e, mais recentemente, da imunoterapia anti-GD2 (4,5).