

Nota Técnica 549614

Data de conclusão: 04/08/2026 12:30:02

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 15/04/2024

Idade: 2 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sorocaba/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001359-34.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 549614

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: dinutuximabe beta 4,5 mg/mL. Aplicar 3 mg via endovenosa a cada 24 horas, infusão contínua, por 10 dias (1 ciclo). Deverá receber 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 (5,8).

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 (8).

O uso associado da imunoterapia com dinutuximabe e isotretinoína foi avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase 3 conduzido pelo Children’s Oncology Group, que incluiu 226 pacientes com neuroblastoma de alto risco em remissão após quimioterapia em altas doses, transplante autólogo de medula óssea e radioterapia (9). Os participantes foram randomizados para receber isotretinoína isoladamente ou associada à imunoterapia (dinutuximabe, estimulador da colônia de granulócitos-macrófagos e interleucina-2). Após mediana de seguimento de 2,1 anos, a imunoterapia foi associada a maior sobrevida livre de eventos em dois anos (66% versus 46%; $P=0,01$) e maior sobrevida global (86% versus 75%; $P=0,02$). Em seguimento de longo prazo, o benefício permaneceu estatisticamente significativo, com sobrevida livre de eventos em cinco anos de 56,6% versus 46,1% ($P=0,042$) e sobrevida global de 73,2% versus 56,6% ($P=0,045$) (10). Em relação à segurança, a imunoterapia esteve associada a maior frequência de eventos adversos, principalmente dor, hipotensão, síndrome de vazamento capilar e reações de hipersensibilidade, os quais foram, em sua maioria, reversíveis após a interrupção do tratamento (9).

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 interleucina-2 associada ao betadinutuximabe conferia efeito adicional que justificasse a manutenção deste esquema de tratamento (11). Foram incluídos

406 pacientes, com idade entre 1 a 20 anos, 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). 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) (11).

Em 2024, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) realizou revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia e a segurança do betadinutuximabe associado ao ácido retinoico para o tratamento de manutenção de pacientes com neuroblastoma de alto risco (6). A busca identificou 538 referências nas bases Medline, Embase e Cochrane, das quais apenas um estudo atendeu aos critérios de elegibilidade: o estudo HR-NBL1/SIOPEN, que comparou betadinutuximabe associado ao ácido retinoico com ácido retinoico isoladamente. Nesse estudo, observou-se melhora da sobrevida livre de eventos em cinco anos (57% versus 42%; HR 0,71; IC95% 0,58–0,86) e da sobrevida global em cinco anos (64% versus 50%; HR 0,66; IC95% 0,53–0,81) em favor do betadinutuximabe. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa pelo sistema GRADE, principalmente em razão do uso de controle histórico e das limitações metodológicas do estudo. Na apreciação da tecnologia, a CONITEC reconheceu que, apesar da baixa certeza da evidência, os resultados sugerem benefício clínico relevante em uma doença rara, com poucas alternativas terapêuticas, embora tenha destacado as limitações metodológicas e a necessidade de monitoramento contínuo da efetividade e da segurança em condições de prática clínica.

Custo:

Item: BETADINUTUXIMABE

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

Quantidade: 10

Valor unitário: R\$ 64.356,46

Valor total: R\$ 643.564,60

* 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 a tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em agosto 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.

Na avaliação econômica realizada pela CONITEC em 2024, foi desenvolvido um modelo de

custo-utilidade do tipo Markov, na perspectiva do SUS, comparando betadinutuximabe associado ao ácido retinoico com ácido retinoico isoladamente (5). Na reanálise conduzida pelos pareceristas, o tratamento com betadinutuximabe apresentou ganho incremental de 1,72 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e custo incremental de R\$ 1.034.214,10, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 601.978,04 por AVAQ ganho. Após a apresentação de nova proposta comercial pela empresa demandante, a RCEI foi reduzida para R\$ 305.660,33 por AVAQ, resultado que contribuiu para a recomendação favorável à incorporação da tecnologia pela CONITEC (5).

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 RCEI calculada a partir da comparação com tratamento em monoterapia com isotretinoína extrapola o limiar de 40.000 libras esterlinas (12).

O comitê de avaliação do Canadá (Canada's Drug Agency) tomou decisão semelhante: incorporação condicionada à redução do custo do medicamento (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global em pacientes com neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção após quimioterapia, transplante autólogo de medula óssea e radioterapia, quando utilizada imunoterapia anti-GD2 associada à isotretinoína, sem evidência de benefício adicional da associação com interleucina-2.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BETADINUTUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de benefício clínico da imunoterapia anti-GD2 associada à isotretinoína em pacientes com neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção, com aumento da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global em comparação ao uso isolado de isotretinoína. Estudos posteriores também demonstraram que a associação de interleucina-2 não confere benefício adicional de eficácia e está relacionada a maior toxicidade, motivo pelo qual os protocolos atuais recomendam o uso do anticorpo anti-GD2 sem essa associação.

Em 2024, a CONITEC avaliou a incorporação do betadinutuximabe para terapia de manutenção de pacientes com neuroblastoma de alto risco. Apesar de reconhecer as limitações metodológicas da evidência disponível e classificar sua certeza como muito baixa pelo sistema GRADE, o Comitê considerou que os resultados demonstram benefício clínico relevante em uma doença rara, grave e com opções terapêuticas limitadas. Após negociação de preço e reavaliação econômica, a tecnologia foi recomendada para incorporação ao Sistema Único de Saúde, sendo posteriormente disponibilizada para pacientes que preenchem

os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

No presente caso, a autora apresenta diagnóstico de neuroblastoma de alto risco, tendo realizado quimioterapia de indução, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e radioterapia, encontra-se na fase de manutenção do tratamento. Dessa forma, o quadro clínico da paciente é compatível com a indicação para a qual o betadinutuximabe foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Cumprir 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. 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. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Relatório de Recomendação nº 934/2024. Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 7, de 11 de fevereiro de 2025. Torna pública a decisão de incorporar o betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção no âmbito do Sistema Único de Saúde.

8. 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>
9. 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
10. 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.
11. 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 Oncology. 2020;21(12):1610-1623.
12. 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>
13. 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: Segundo laudos médicos (Num. 596131194 e Num. 588522982), a parte autora, com 2 anos e 3 meses, possui diagnóstico de neuroblastoma de alto risco, conforme critérios do International Neuroblastoma Risk Group (INRG), com doença metastática e presença de alteração genética desfavorável (amplificação do gene MYCN - exame não anexado aos autos). Já foi submetida à quimioterapia de indução, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e radioterapia, encontrando-se atualmente na fase de manutenção do tratamento. Nesse contexto, pleiteia tratamento com betadinutuximabe.

O neuroblastoma é uma neoplasia maligna originada de células da crista neural do sistema nervoso simpático, correspondendo ao tumor sólido extracraniano mais frequente da infância e à terceira neoplasia maligna pediátrica mais comum, após as leucemias e os tumores do sistema nervoso central (1–3). A doença acomete predominantemente crianças menores de cinco anos de idade e apresenta comportamento clínico heterogêneo, variando desde regressão espontânea até formas altamente agressivas. O sítio primário mais frequente é o abdome, especialmente a glândula adrenal, sendo comum a presença de doença metastática ao diagnóstico, principalmente em linfonodos, medula óssea, ossos e fígado (1–3).

O prognóstico e o tratamento dependem da classificação do paciente em grupos de risco, definida a partir de características clínicas e biológicas da doença. Pacientes classificados como de baixo risco são tratados principalmente com cirurgia, enquanto aqueles de risco intermediário recebem quimioterapia associada ao tratamento cirúrgico. Nos casos de alto risco, o tratamento é multimodal e inclui quimioterapia intensiva, cirurgia, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, radioterapia e, na fase de manutenção, isotretinoína associada à imunoterapia anti-GD2 (3,4).

Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, o neuroblastoma de alto risco permanece associado a prognóstico reservado. A introdução do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, seguida da terapia de manutenção com isotretinoína e imunoterapia anti-GD2, representou um dos principais avanços no tratamento dessa população, contribuindo para o aumento da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global quando comparada às estratégias terapêuticas anteriormente disponíveis (4,5).