



**RECORDATI
RARE DISEASES**

Qarziba® no tratamento de neuroblastoma de alto risco (HRNB)

Dossiê apresentado a CONITEC para
solicitação de incorporação de
betadinutuximabe

Janeiro de 2024

Índice Geral

Parte 1 – Avaliação das Evidências Clínicas.....	pág. 3
Parte 2 – Análise de Custo-Efetividade.....	pág. 101
Parte 3 – Análise de Impacto Orçamentário.....	pág. 157

QARZIBA® no tratamento de manutenção de neuroblastoma de alto risco (HRNB)

Parte 1 – Avaliação das Evidências Clínicas

Índice

Lista de Tabelas.....	3
Abreviações	4
Resumo Executivo	6
1 Contexto	9
1.1 Doença e População Alvo	10
Fonte: Orphanet 2017; Matthay, Maris et al. 2016	12
1.2 Diagnóstico	12
1.3 Epidemiologia: Incidência e Prevalência	18
1.4 Qualidade de vida dos pacientes	20
1.5 Mortalidade e Introdução da imunoterapia	21
2 Tratamento Clínico.....	25
Tratamento de pacientes de alto risco	26
Tratamento de pacientes refratários/recidivantes.....	30
3 Qarziba® (betadinutuximabe)	33
3.1 MECANISMO DE AÇÃO.....	34
Efeitos farmacodinâmicos	35
Farmacocinética.....	35
Dosagem/Posologia.....	36
3.2 Evidências principais para aprovação da medicação	38
4 Comparadores e outras terapias relevantes.....	41
5 Necessidades clínicas não atendidas e o valor clínico de Qarziba®	44
6 Evidências Científicas	46
6.1 Métodos de pesquisa de literatura	46
6.2 Resultados da Revisão Sistemática.....	48
6.2.1 Síntese descritiva - Neuroblastoma de alto risco (HRNB)	50
6.2.1.1 Avaliação da qualidade metodológica.....	62
6.3 Discussão dos Resultados da Revisão Sistemática	63
6.3.1 Conclusões terapêuticas.....	65
7 Referências.....	67
Apêndice 1.	77
Apêndice 2. Lista de estudos excluídos da revisão sistemática e razões	78
Apêndice 3. Características e resultados dos estudos de neuroblastoma incluídos	81
Apêndice 4. Avaliação de qualidade metodológica	96
Apêndice 5. Lista dos principais estudos com Qarziba para HRNB e RRNB.....	99

Lista de Tabelas

Tabela 3: Tratamento de RRNB de acordo com a classificação de risco (National Cancer Institute, 2022)	31
Tabela 4: Estratégia PICOS para revisão sistemática	47
Tabela 5: Características dos pacientes no estudo HR-NBL1/SIOPEN.....	55
Tabela 6: Razões de risco de sobrevida livre de eventos em 5 anos (Ladenstein et al., 2020).	58
Tabela 5: Avaliação da qualidade de estudos incluídos de neuroblastoma de alto risco - manutenção na primeira linha	62
Tabela 16: Características e resultados dos estudos de neuroblastoma incluídos	81
Tabela 17: Característica dos endpoints dos estudos de neuroblastoma de alto risco incluídos - manutenção	85
Tabela 18: Característica dos estudos incluídos de neuroblastoma recidivante/refratário ...	89
Tabela 19: Característica dos endpoints dos estudos incluídos de neuroblastoma recidivante/refratário	91

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema de via de diagnóstico, estadiamento e tratamento para neuroblastoma	17
Figura 2: Sobrevida global para neuroblastoma nos Estados Unidos da América (1990 a 2010)	22
Figura 3: Curvas de sobrevida global por estágio de neuroblastoma em São Paulo – Brasil (1991 a 2012)	23
Figura 4: Tendências temporais para sobrevida global para pacientes com neuroblastoma estágio 4	24
Figura 5: Representação esquemática das fases de tratamento de neuroblastoma.....	26
Figura 6: Mecanismo de ação de Qarziba.....	34
Figura 7: Visão geral do estudo HR-NBL1/SIOPEN	39
Figura 8: Fluxograma de pesquisa sistemática e seleção de estudos.	49
Figura 9: Taxa de sobrevida livre de evento em 3 anos para Qarziba ou Qarziba + IL-2.....	52
Figura 10: Taxa de sobrevida global em 5 anos para Qarziba ou Qarziba + IL-2	52
Figura 11: Os resultados do estudo de tolerabilidade de APN311-302	53
Figura 12: Fluxograma do estudo por Ladenstein, 2020b, coorte do RCT HR-NBL1/SIOPEN.	54
Figura 13: Dados de sobrevida livre de eventos (EFS) de Ladenstein, 2020b.....	56
Figura 14: Dados de sobrevida global (OS) de Ladenstein, 2020b.....	57
Figura 15: Incidência cumulativa de dados de recidiva de Ladenstein, 2020b.....	57

Abreviações

EAs	Eventos adversos
ANOVA	Análise de variância
ASCT	Transplante autólogo de células tronco
BuMel	Terapia de consolidação contendo bussulfano-melfalana
CEM	Carboplatina, etoposídeo, melfalana
ch14.18/CHO	Anticorpo monoclonal quimérico 14.18 anti-GD2 produzido em células de ovário de hamster chinês – betadinutuximabe (Qarziba®)
ch14.18/SP2/O	Unituxin®, dinutuximabe
CCLG	<i>Children's Cancer and Leukaemia Group</i>
IC	Intervalo de Confiança
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
COJEC	Cisplatina, vincristina, carboplatina, etoposídeo, ciclofosfamida
CR	Resposta completa
CSR	Relatório de Estudo Clínico
EFS	sobrevida livre de evento
FAS	Conjunto completo de análise
FDA	Administração Federal de Medicamentos
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos
HC1	Controle histórico 1 (da fase R1 do estudo 302)
HC2	Controle histórico 2 (Garaventa)
HC3	Controle histórico 3 (da fase R1 do estudo 302, pacientes recidivados)
HRNB	Neuroblastoma de alto risco
IDRF	Fatores de risco definidos por imagem
IL2	Interleucina-2 (aldesleucina)
INRG	Grupo de Risco Internacional de Neuroblastoma
INRGSS	Sistema de Estadiamento de Grupo de Risco Internacional de Neuroblastoma
INSS	Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastoma
LTI	Infusão de longo prazo
MAT	Terapia mieloablativa
MCID	Diferença mínima clinicamente importante
MIBG	Metaiodobenzulguanidina
MRD	Doença residual mínima
MYCN	oncogene relacionado a v-myc mielocitomatose viral
NBL	Neuroblastoma
NI	Não inferioridade
OS	Sobrevida geral
PK	Farmacocinética
PR	Resposta parcial

PSUR	Relatório Periódico de Atualização de Segurança
RA	Ácido retinóico ou isotretinoína ou ácido 13-cis-retinoico
RRNB	Neuroblastoma recidivante/refratário
SAS	Esquema de acesso especial
SCA	Alterações cromossômicas segmentares
SCR	Resgate de célula tronco
DP	Desvio padrão
SE	Erro padrão
SIOPEN	Grupo de Neuroblastoma da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP)
STI	Infusão de curto prazo
TVD	Topotecana, vincristina, doxorubicina
VGPR	Resposta parcial muito boa

Resumo Executivo

Neuroblastoma (NB) é um câncer pediátrico raro, contudo, é o tumor sólido pediátrico extracraniano mais comum e a terceira neoplasia maligna mais comum em crianças e adolescentes, responsável por 8-10% de todos os cânceres infantis e 15% de todas as mortes por câncer em crianças. Ocorre predominantemente em bebês e crianças jovens de menos de 5 anos de idade (90% dos casos). Pacientes com NB recidivante são aqueles com doença progressiva após resposta ao tratamento de primeira linha. Cerca de metade das crianças tratadas para NB de alto risco (HRNB) e que atingem uma resposta inicial apresentarão retorno da doença. Pacientes com NB refratário apresentaram resposta insuficiente ao tratamento inicial, o que ocorre em aproximadamente 15% dos casos de HRNB. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes são progressivos primários, isto é, com progressão no tratamento inicial.

HRNB é um câncer com sobrevida menor que 30% observada antes da disponibilidade de imunoterapia. Contudo, o desenvolvimento de novas imunoterapias anti-GD2, como Qarziba® (betadinutuximabe), na última década melhorou significativamente a eficácia do tratamento, também otimizando a segurança com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Como resultado, atualmente foi reconhecido como tratamento de escolha para manutenção para HRNB após transplante de medula óssea em protocolos internacionais e diretrizes terapêuticas.

NB é uma doença severa que envolve vários órgãos e sistemas, com os pacientes comumente apresentando metástases, anomalias cromossômicas e mutações genéticas. De acordo com o National Cancer Institute (NCI) e Sociedade de Oncologia Pediátrica para Rede de Pesquisa Europeia de Neuroblastoma (SIOPEN), o tratamento para HRNB pode ser amplamente dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção. Durante a fase de manutenção, com base nos protocolos clínicos do SIOPEN e Children's Oncology Group (COG), o uso de imunoterapia anti-GD2 com isotretinoína é recomendado como tratamento padrão na América do Norte e Europa. Anti-GD2 é o único tratamento aprovado para NB globalmente, isto é, na América do Norte, Europa, Israel, Japão, China, Rússia e Austrália, e é a única imunoterapia aprovada para o tratamento de tumores sólidos pediátricos em qualquer país. No Brasil, atualmente não há protocolos clínicos estabelecidos para o tratamento de NB, contudo, é tipicamente oferecida aos pacientes terapia composta por várias modalidades de tratamento, incluindo vários ciclos de quimioterapia de indução, cirurgia, radioterapia, consolidação com quimioterapia de dose elevada e transplante de células-tronco, que estão associados ao ônus significativo do tratamento e impactos à sua qualidade de vida. A imunoterapia anti-GD2 não apenas melhora a sobrevida, como também reduz o risco de que todos os tratamentos anteriores falhariam com recidiva. Assim, há uma elevada necessidade não atendida por tratamentos eficazes no país, de acordo com os padrões adotados globalmente.

Qarziba® (betadinutuximabe) é um anticorpo monoclonal tipo IgG1 utilizado na imunoterapia anti-GD2. Foi aprovado pela ANVISA em 19/04/2021, por meio da decisão RE número 1557 (15/04/2021). Esta droga está indicada para o tratamento de pacientes com: HRNB (12 meses de idade ou mais), tratados anteriormente com quimioterapia e que atingiram no mínimo uma resposta parcial, seguida por terapia mieloablativa e transplante de células-tronco; e de pacientes com histórico de NB recidivante ou refratário, com ou sem doença residual.

Dados clínicos demonstram que Qarziba® (betadinutuximabe) com ácido retinóico (RA), com ou sem IL-2, fornece eficácia superior em comparação a RA isoladamente, melhorando a possibilidade de sobrevida crônica, com um perfil de segurança tolerável e tratável. Qarziba® foi

utilizado em estudos clínicos desde 2009 em 126 centros em mais de 1.000 pacientes em 18 países europeus, Austrália e Israel. Em geral, mais de 10.000 pacientes foram tratados com Qarziba® (betadinutuximabe) globalmente. Uma vez que NB é uma doença rara, o conjunto acumulado de evidência apresentado nesta submissão por meio de uma extensa revisão sistemática é considerável e robusto (risco baixo-moderado de viés). Importante observar que, no HRNB, a sobrevida global (OS) e sobrevida livre de eventos (EFS) foram obtidas em um estudo importante com um grande tamanho de amostra (no contexto de uma população muito pequena elegível para tratamento). Isto provavelmente minimizará o possível viés resultante da ausência de uma comparação randomizada. A comparação principal, embora não randomizada por considerações éticas, se baseou no acompanhamento crônico de braços prospectivos do mesmo RCT com os mesmos critérios de inclusão/exclusão. A OS em 5 anos de Qarziba® (betadinutuximabe) para manutenção no HRNB é de 64% (IC de 95% 59-69%) ($p < 0,001$). Os dados de acompanhamento crônico de 6,9 anos revelam uma HR de 0,70 em favor de Qarziba®, em comparação à monoterapia com isotretinoína (IC de 95% 0,54-0,91).

Qarziba® (betadinutuximabe) é uma terapia tolerável com perfil de segurança aceitável. Os eventos adversos mais comuns relacionados a esta droga são pirexia, dor, hipersensibilidade, vômito, diarreia, síndrome de extravasamento capilar e hipotensão. Todas estas reações são tratáveis e melhoram em ciclos subsequentes (isto é, durante o tratamento). Qarziba® (betadinutuximabe) pode ser administrado em uma dose recomendada de 100 mg/m² por ciclo, por 5 ciclos, com uso da infusão contínua recomendada de longo prazo de 10 dias (LTI) ou a infusão de curto prazo alternativa de 5 dias (STI). Qarziba® (betadinutuximabe) é administrado por no máximo 5 ciclos por 6 meses.

Uma avaliação econômica de Qarziba® (betadinutuximabe) com RA vs o comparador RA isoladamente foi realizada com base em dados de estudos clínicos. Um modelo fracionado de sobrevida foi desenvolvido para avaliar o custo-efetividade de Qarziba® (betadinutuximabe) no HRNB. O modelo definiu os estados de saúde do paciente como: estável, insucesso e morte. No caso base, os dados de sobrevida fracionados são provenientes do acompanhamento clínico crônico de Qarziba® (betadinutuximabe) com extrapolação até o ponto de cura de 10 anos, quando a recidiva da doença é provável. De acordo com os dados do estudo de coorte dos EUA no registro dos EUA, a morte de pacientes com neuroblastoma de alto risco se concentra em cinco anos após o diagnóstico, e se os pacientes ainda estão vivos cinco anos após o diagnóstico, quase todos destes podem ser considerados sobreviventes (acompanhamento de 15 anos). Após o ponto de cura, quando o risco de recidiva é insignificante, os pacientes são transferidos para o estado de morte com base na mortalidade na população geral, porém com ajuste para considerar o maior risco de morte em sobrevivente devido ao histórico de NB. Como análise de sensibilidade, foi testada a extrapolação das curvas de Kaplan-Meier do estudo com uso de diversos ajustes de funções de sobrevida paramétrica.

Não houve dados de utilidade disponíveis a partir do programa clínico, devido aos desafios no uso das escalas de resultados relatados pelo paciente em crianças jovens. Em vez disso, foram utilizados cálculos de utilidade da população a partir da literatura.

Os custos foram calculados a partir da perspectiva do Sistema de Saúde do Brasil (Sistema Único de Saúde – SUS); foram considerados apenas custos diretos de tratamento (isto é, custo do tempo do cuidador e perda de produtividade não foram incluídos).

Na análise do caso base, o aumento da proporção de custo-efetividade (ICER) de imunoterapia com Qarziba® em comparação a RA isoladamente no HRNB foi de 362.211/QALY e 95.126/anos de vida ganhos (LY). As análises de sensibilidade indicaram que os resultados são robustos, sem sensibilidade importante para a taxa de desconto aplicada às utilidades de saúde.

Com relação à análise de impacto orçamentário, o modelo com cenário de incorporação gradual de Qarziba® demonstrou um impacto orçamentário incremental de R\$ 2.748.847 no primeiro ano, atingindo R\$ 98.719.830 em 5 anos.

Os resultados da avaliação econômica indicam que Qarziba® oferece bom valor pelo dinheiro com um impacto orçamentário previsível. Como a primeira imunoterapia disponível a pacientes pediátricos com tumores sólidos no Brasil, seria uma diferença considerável nas vidas das crianças afetadas e suas famílias.

1 Contexto

Este é um dossiê de valor que fornece evidências clínicas e econômicas para a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC de Qarziba® (betadinutuximabe) para o tratamento de pacientes com neuroblastoma (NB) de alto risco (HRNB) e recidivante e refratário (RRNB).

Qarziba® (betadinutuximabe) obteve designação de medicamento órfão em novembro de 2012 e recebeu autorização para comercialização europeia em maio de 2017 (EMA/H/C/003918). Subsequentemente, esta droga foi aprovada para financiamento público na maior parte dos países da UE/EEC e Reino Unido. No Brasil, Qarziba® (betadinutuximabe) foi aprovado pela Agência Regulatória Sanitária Brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) em 19/04/2021 por meio da decisão RE número 1557 (15/04/2021). Uma vez que Qarziba® é uma nova droga para uma doença rara e atende aos critérios estabelecidos pela RDC número 205/2017, seu processo de registro foi avaliado em um procedimento de análise especial (procedimento prioritário). O processo de apreçamento por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CMED foi realizado em maio/2021 (processo número: 25351744915202023).

De acordo com a bula, Qarziba® (betadinutuximabe) está indicado para tratar:

- Neuroblastoma de alto risco em pacientes de 12 meses de idade ou mais, tratados anteriormente com quimioterapia e que atingiram no mínimo uma resposta parcial, seguida por terapia mieloablativa e transplante de células-tronco;
- Pacientes com histórico de neuroblastoma recidivante ou refratário, com ou sem doença residual.

Antes do tratamento de neuroblastoma recidivante, qualquer doença ativamente progressiva deverá ser estabilizada por outras medidas adequadas. Em pacientes com um histórico de doença recidivante/refratária e em pacientes que não atingiram resposta completa após terapia de primeira linha, Qarziba® (betadinutuximabe) deverá ser combinado com interleucina-2 (IL-2).

Qarziba® (betadinutuximabe) é uma imunoterapia anti-GD2 considerada um padrão de tratamento estabelecido na fase de manutenção de HRNB, e também é utilizada no

RRNB. A imunoterapia anti-GD2 está disponível na América do Norte, Europa, Rússia, Japão, Israel, China e Austrália. A evidência para Qarziba® (betadinutuximabe) foi gerada de vários estudos clínicos desde 2009 em 126 centros, em mais de 1.000 pacientes em 18 países europeus, Austrália e Israel (Ladenstein et al., 2018; APEIRON Biologics AG, 2015; APEIRON Biologics AG, 2016a; APEIRON Biologics AG, 2016b; APEIRON Biologics AG, 2017b; APEIRON Biologics AG, 2017a; APEIRON Biologics AG, 2019; Lode et al., 2019)

No Brasil, atualmente, não há protocolos clínicos estabelecidos e disponíveis para o tratamento de NB; são geralmente oferecidas diferentes modalidades de tratamento aos pacientes, incluindo ciclos de quimioterapia de indução, cirurgia, radioterapia e consolidação com quimioterapia de dose elevada e transplante de células tronco, que causam ônus considerável do tratamento e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Apesar de vários tratamentos atingirem remissão, os pacientes ainda podem recidivar devido à doença residual mínima persistente, que é o alvo da imunoterapia anti-GD2. Portanto, Qarziba® (betadinutuximabe) não apenas melhora a sobrevida, como também reduz o risco de recidiva após todos os tratamentos anteriores, tornando o ônus do tratamento anterior incorrido mais justificável. Assim, há uma elevada necessidade não atendida por um tratamento eficaz no país, especialmente da perspectiva do Sistema Único de Saúde - SUS.

1.1 Doença e População Alvo

Neuroblastoma (NB) é um câncer pediátrico raro, definido como um tumor sólido extracraniano de células primordiais do sistema nervoso simpático, principalmente na medula adrenal e regiões paravertebrais ou periaórticas. Representa 8-10% de todas as malignidades infantis e é o tumor sólido mais comum em crianças sem origem cerebral, com incidência de 12,4 por 1 milhão de crianças de 0-14 nos Estados Unidos da América, 10,2 na Europa e 8,8 no Brasil ([International Agency for Research on Cancer, 2012](#); [European Medicines Agency, 2017](#)).

A ampla maioria de NB é diagnosticada em crianças menores de 5 anos de idade (90% dos casos), e quase todos os pacientes são diagnosticados até os 10 anos de idade. A idade mediana ao diagnóstico é de 18 meses ([Smith et al., 2014](#); [DQ Pediatric](#)

[Treatment Editorial Board, 2019](#)). Em um centro de oncologia pediátrica em São Paulo (Brasil), a idade média das crianças ao diagnóstico de NB (n=258) foi de 40,5±46,4 meses, com uma idade mediana de 28,9 meses (IQR 42,2); em 63% dos casos, o tumor estava no abdômen. Destes 258 pacientes, 171 (66%) estavam em remissão e 57 (33%) apresentaram recorrência do tumor ([Lucena et al., 2018](#)).

NB é um câncer pediátrico genética e clinicamente heterogêneo, e possui uma apresentação clínica e prognóstico diversos, dependendo da biologia e citogenética do tumor ([Yu et al., 2010](#)). Células nervosas e células da medula adrenal se desenvolvem a partir de neuroblastos no feto. A ausência de maturação destas células em tecidos nervosos ou adrenais diferenciados causa crescimento e divisão não controlados que, por sua vez, se desenvolvem no corpo do tumor de NB ([Ladenstein et al., 2011b](#); [Matthay et al., 2016](#)).

Tumores NB podem variar em termos de localização, aspecto histopatológico e características biológicas, bem como em seu comportamento clínico, podendo abranger um amplo espectro de regressão espontânea para maturação em um ganglioneuroma benigno, ou doença agressiva com disseminação metastática, levando à morte. Os tumores podem surgir em qualquer local ao longo do sistema nervoso simpático, porém são encontrados mais frequentemente nas adrenais ou em outros locais no abdômen, tórax ou pélvis. As características únicas destes tumores são sua frequência elevada de doença metastática (aproximadamente 50% dos tumores ao diagnóstico são metastáticos) e tendência de regressão espontânea dos tumores na infância, isto é, em pacientes menores de 12 meses ([Orphanet](#); [Ladenstein et al., 2011b](#)). Osso, medula óssea, linfonodos e fígado estão entre os locais metastáticos mais frequentemente observados. Os sintomas de neuroblastoma variam, dependendo do local do tumor, porém podem geralmente incluir nódulos abdominais, distensão abdominal, equimose periorbital (também conhecida como “olhos de guaxinim”), proptose, dor óssea, pancitopenia, febre, hipertensão, anemia, paralisia e diarreia. Os sinais e sintomas mais comuns à apresentação em crianças diagnosticadas com NB são fornecidos na **Error! Reference source not found.** ([Maris et al., 2007](#); [Matthay et al., 2016](#)).

Tabela 1: Sinais e sintomas de neuroblastoma

Sinais e sintomas clínicos comuns (dependem da localização do tumor primário e locais locorregionaisdss/metastáticos)	
Massa abdominal palpável	Protrusão ocular (proptose)
Distensão abdominal	Cegueira
Problemas digestivos	Hematoma/edema periorbital
Desconforto	Pálpebra caída (ptose)
Dor	Tontura
Dor óssea/clauidicação	Desconforto respiratório
Dor de cabeça	Disfagia
Dormência ou fraqueza	Problemas circulatórios
Febre	Distúrbios de coagulação
Perda de peso	Constipação
Náusea, vômito	Diarreia
Palidez ou sangramento	Problemas de micção
Comprometimento renal	Disfunção vesical ou intestinal
Sudorese	Hipertensão
Paralisia (a partir da compressão da medula vertebral)	

Fonte: [Orphanet 2017](#); [Matthay, Maris et al. 2016](#)

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de NB é desafiador, por poder surgir em qualquer local no sistema nervoso simpático e ser altamente heterogêneo ao diagnóstico. NB é diagnosticado por uma combinação de exames laboratoriais, imagem radiográfica e patologia. Níveis elevados de catecolaminas ou metabólitos de catecolina podem ser detectados na urina em 90% dos pacientes ([Matthay et al., 2016](#)). Metaiodobenzilguanidina (MIBG), um análogo de noradrenalina, é prontamente captada pelas células de NB, o que permitiu o uso de MIBG radioiodada (Iodo-123) para imagem diagnóstica (exame I-123-mIBG). Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) que fornecem medições tridimensionais do local da doença primária é utilizada para avaliação preliminar dos tumores, ao passo que cintigrafia MIBG é utilizada mais frequentemente para avaliar a extensão de disseminação metastática, e é recomendada antes da excisão cirúrgica ([Maris et al., 2007](#); [Monclair et al., 2009](#); [Matthay et al., 2016](#)). Imagens radiográficas também podem ser utilizadas para identificar a presença de fatores de risco definidos por imagem (IDRFs) para excisão cirúrgica do tumor e

estadiamento do tumor por classificação de risco ([Monclair et al., 2009](#); [Colon et al., 2011](#)).

Além da imagem radiográfica, a patologia de NB é um determinante valioso do prognóstico. NB pode ser classificado com base no grau de diferenciação neuroblástica (não diferenciado, pouco diferenciado e em diferenciação) e índice de mitose-cariorrexe (baixo, intermediário ou alto). Histologicamente, NB é caracterizado por produção limitada de células de Schwann, células com pouco estroma e neuroblastos abundantes ([Huang et al., 2013](#)).

A caracterização genômica de tumores NB também é avaliada ao diagnóstico, e é útil na definição do prognóstico do paciente. N-MYC, uma proteína que é um importante regulador da transcrição que pode ativar genes, que permite o crescimento prolongado com repressão de outros genes que controlam a diferenciação celular, está associada ao estágio tumoral avançado e progressão da doença ([Huang et al., 2013](#)). Portanto, a amplificação do gene MYCN é utilizada como um biomarcador para estratificação de risco de NB. A amplificação do membro da família MYC, MYCN, é encontrada em ~25% de todos os casos de NB (com taxas mais elevadas de até ~40% em HRNB) e se correlaciona ao prognóstico reservado ([Heck et al., 2009](#)). Atualmente, a amplificação de MYCN permanece sendo o marcador genético mais bem caracterizado de risco no NB.

O principal resultado/padrão de NB é a sobrevida global (OS) ([Driscoll et al., 2009](#); [Zhuang et al., 2009](#)), com sobrevida livre de evento (EFS) sendo o resultado primário na maior parte dos estudos clínicos. A probabilidade de sobrevida depende de diversas variáveis prognósticas, incluindo idade do paciente, estágio do tumor e características biológicas da doença (por exemplo, status do oncogene MYCN, ploidia do tumor e aberrações cromossômicas). No caso de pacientes recidivados, o tempo até a primeira recidiva (TTFR) também é altamente prognóstico da OS após recidiva ([London et al., 2011](#)). A idade ao diagnóstico também é altamente prognóstica, uma vez que pacientes menores de 18 meses apresentam melhor OS que aqueles diagnosticados após os 18 meses ([Ikeda et al., 2002](#)).

Para auxiliar na estratificação de risco de pacientes com NB, foram propostos vários esquemas de estadiamento dos pacientes ao longo das décadas, que consideram diferentes variáveis prognósticas para atribuição de risco e recomendações para

tratamento. Desde meados dos anos 1990, muitos centros de câncer utilizaram o Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastoma (INSS), que é um sistema de estadiamento pós-operatório ([Brodeur et al., 1993](#); [Matthay et al., 2016](#)).

A classificação do INSS classifica os pacientes com base na expansão tumoral inicial, infiltração de linfonodos locorregionais e extensão de ressecção tumoral cirúrgica inicial ([Brodeur et al., 1993](#)). Estágios localizados 1-3, estágio metastático 4 e NB infantil metastático estágio 4S são distintos. A classificação mais nova de estágio do Grupo de Risco Internacional de Neuroblastoma (INRG) (inicialmente proposta em 2005) é elaborada para detectar a extensão de NB independentemente da cirurgia inicial e status de linfonodos ([Brisse et al., 2011](#)). O Sistema de Estadiamento do INRG (INRGSS) foi elaborado para identificar grupos de risco pré-tratamento homogêneos para permitir a comparação de estudos clínicos realizados no exterior por diferentes grupos cooperativos. Com base nos critérios definidos de modo radiológico, conhecidos como IDRF, foram diferenciados o estágio L1 (NBLs localizados sem IDRF), estágio L2 (NBLs localizados com IDRF), estágio M (NBLs metastáticos) e estágio MS (NB em pacientes de <18 meses com padrões limitados de metástase) ([Monclair et al., 2009](#); [Brisse et al., 2011](#)). O INSS foi amplamente substituído pelo INRGSS. A sobreposição entre estes é apresentada na Tabela 2.

No Brasil, aproximadamente 50% dos casos de NB recém-diagnosticado estão em estágio 4, caracterizando uma doença avançada, sendo geralmente classificada como pacientes de alto risco, isto é, todos os pacientes no estágio INSS 4 (INRGSS estágio M) e pacientes em estágios INSS 2, 3 ou 4S (INRGSS L2 ou MS) com amplificação do gene MYCN ([Lucena et al., 2018](#)).

Tabela 2: Classificação de Estágio INSS e INRGSS de Neuroblastoma

INSS		INRGSS	
Estágio 1	Tumor localizado após ressecção completa com ou sem vestígios microscópicos, linfonodos representativos ipsilaterais e contralaterais microscopicamente sem tumor, linfonodos conectados ao tumor podem estar infiltrados. Tumores de linha central retirados macroscopicamente sem infiltração de	Estágio L1	Tumor localizado sem detecção de IDRF e limitado a uma cavidade corporal.

INSS		INRGSS	
	linfonodos são classificados como estágio 1.		
Estágio 2A	Tumor localizado após retirada incompleta, representativo sem aderência; Linfonodos microscopicamente sem tumor.		
Estágio 2B	Tumor localizado após ressecção completa ou incompleta, detecção de infiltração de ipsilateral, sem aderência; Linfonodos contralaterais sem aderência; Linfonodos sem tumor.	Estágio L2	Tumor localizado com detecção de uma ou mais IDRF.
Estágio 3	Tumor unilateral não ressecável com Extensão pela linha central com ou sem infiltração dos linfonodos regionais; ou tumor localizado com infiltração dos linfonodos contralaterais sem aderência; ou tumor de linha central com expansão infiltrativa bilateral ou infiltração de linfonodos. (A linha central é definida como a limitação contralateral da coluna vertebral.)		
Estágio 4	Metástase em linfonodos de longa distância, ossos, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos que não atendem à definição do estágio 4S.	Estágio M	Detecção de metástases distantes (exceto estágio MS).
Estágio 4s	Tumor localizado estágio 1, 2A ou 2B com metástase no fígado, pele; ou medula óssea (máximo 10%, não detectável na cintigrafia MIBG) em bebês.	Estágio Ms	Doença metastática em crianças de 18 meses, com metástases limitadas à pele, fígado e medula óssea.
Tumores multifocais são expansão do maior tumor. O estágio é marcado como M, por exemplo, 3M.		Tumores multifocais são classificados de acordo com a extensão do maior tumor.	

Fonte: ([Brodeur et al., 1993](#); [Monclair et al., 2009](#); [Brisse et al., 2011](#))

IDRF: Fatores de risco definidos por imagem

Uma atualização mais recente (2016) do esquema de classificação de risco apresentado pelo INRG são os Grupos de Risco Internacional de Neuroblastoma (mINRG) ([Cohn et al., 2009](#)). Crianças diagnosticadas com NB são classificadas em quatro grupos de risco diferentes, de acordo com mINRG: grupos de alto risco, intermediário, baixo e muito baixo, que se baseiam em seu estágio INRG, idade e biologia do tumor.

Alternativamente, os pacientes podem ser classificados em grupos de risco com base na EFS prevista associada às características da doença ([Meany, 2019](#)). Pacientes com EFS em 5 anos maior que 85%, 75% a $\leq 85\%$, $\geq 50\%$ a $\leq 75\%$ ou menos que 50% são classificados como risco muito baixo, risco baixo, risco intermediário e alto risco, respectivamente ([Cohn et al., 2009](#)). Contudo, deve ser observado que o estadiamento com base na EFS se baseia na sobrevida prevista, e foi desenvolvido antes da introdução de imunoterapia; este estadiamento não é utilizado para qualificar pacientes ao tratamento.

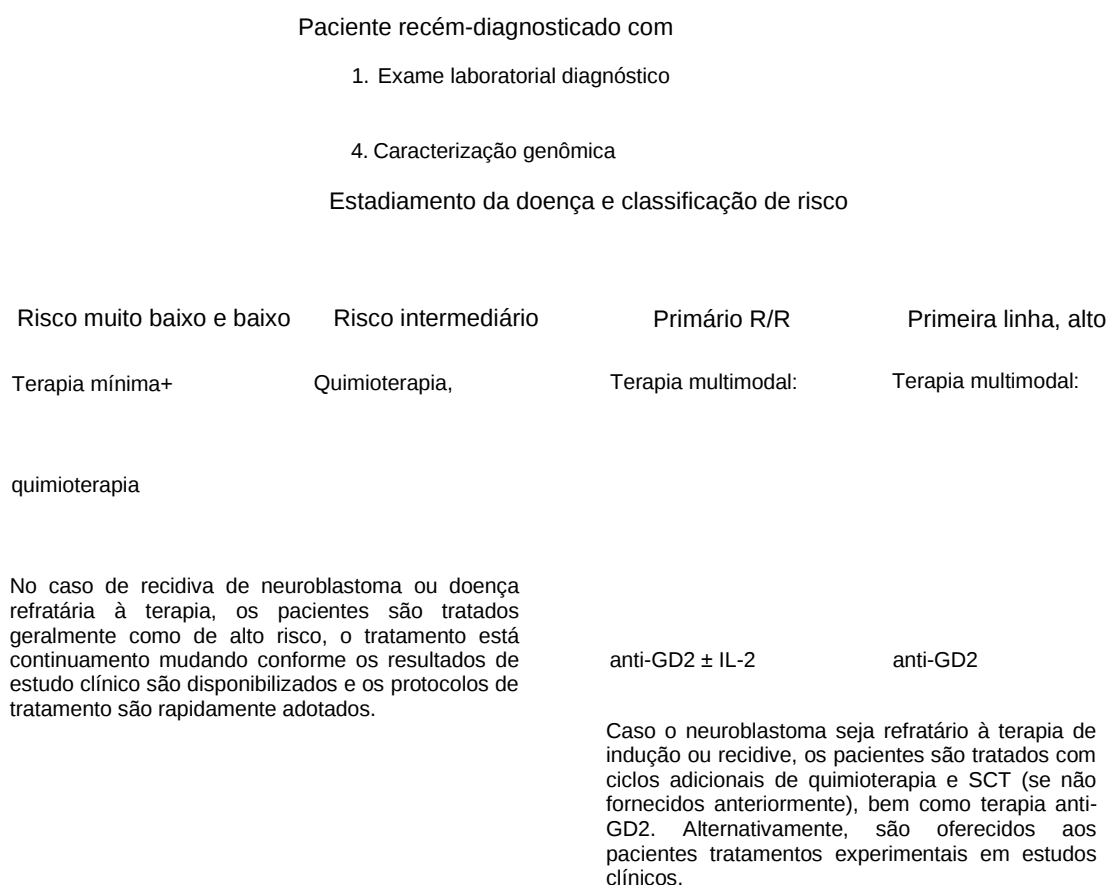
Estes grupos de risco são então utilizados para definir as diretrizes de tratamento recomendadas. HRNB de acordo com estadiamento do mINRG se refere a pacientes com estágio INRG L1 ou L2 com amplificação de MYCN, crianças de menos de 18 meses com estágios M e MS com amplificação de MYCN, crianças maiores de 18 meses com estágio M e crianças menores de 18 meses com estágio MS com um perfil genômico desfavorável. Contudo, quando o sistema INSS é utilizado, HRNB é definido como estágios do INSS 2 ou 3 com amplificação de MYCN de qualquer idade ou INSS 4S com amplificação de MYCN com menos de 1 ano ou estágio INSS 4 (o único estágio 4 considerado de risco intermediário é quando a criança tem < 1 anos e sem amplificação de MYCN ou entre 1-1,5 ano de idade, MYCN não amplificado e índice de DNA DI >1) ([Cohn et al., 2009](#)).

Apesar da existência de vários sistemas de classificação de risco e sua complexidade e evolução contínua, a elegibilidade real de pacientes de alto risco para a terapia multimodal, incluindo imunoterapia, é muito consistente nos estudos clínicos, bem como entre os países e centros de tratamento, uma vez que a porcentagem de todos os pacientes com NB classificados como alto risco é amplamente relatada como sendo de 50% ([Lucena, 2013](#)). Além disso, devido à severidade da apresentação clínica com a presença de doença metastática, os pacientes de alto risco são facilmente identificados, frequentemente já em tratamento primário, com o diagnóstico confirmado em centros especializados.

Em contraste à população com HRNB (recém-diagnosticado), pacientes com RNRB não necessariamente precisam ser diagnosticados inicialmente como pacientes de alto risco, uma vez que pacientes de risco muito baixo, baixo e intermediário podem apresentar recidiva ou sofrer doença refratária. Estes pacientes são tipicamente

classificados como RRNB, porém seguem o regime de indução, consolidação e manutenção. Contudo, a ampla maioria dos pacientes com RRNB é de alto risco. O processo completo de diagnóstico, estratificação de grupo de risco e tratamento é resumido de modo esquemático na Figura 1.

Figura 1: Esquema de via de diagnóstico, estadiamento e tratamento para neuroblastoma



Adaptada de: [SCB, 2019](#); [RareCare, 2020](#)

OBS.: A combinação de Qarziba com quimioterapia ainda não é recomendada, por estar em desenvolvimento clínico (BEACON-Immuno trial). Quimioimunoterapia é recomendada atualmente como uma opção para Unituxin nos EUA.

As definições de RRNB são diferentes. Um paciente recidivado apresenta doença progressiva após resposta anterior; com a resposta sendo no mínimo resposta parcial, isto é, resposta parcial ou completa. Em outras palavras, NB recidivante se refere ao retorno de NB em pacientes já submetidos ao tratamento para a doença e que

inicialmente responderam àquele tratamento. Portanto, pacientes recidivados são aqueles que progrediram após terapia de consolidação ou manutenção. Aproximadamente metade das crianças tratadas para HRNB e que atingem uma resposta inicial (remissão) apresentarão retorno da doença. Por outro lado, um paciente refratário é aquele que apresentou resposta inferior à parcial ao tratamento inicial (portanto, mais precisamente: refratário primário) – esta resposta pode ser resposta mínima ou doença estável. Em aproximadamente 15% das crianças com HRNB, o tumor não responde ao tratamento inicial, isto é, estas crianças são denominadas com NB refratário ([Tolbert et al., 2018](#); [Jabbari et al., 2019](#); [Paraboschi et al., 2021](#)). A abordagem de tratamento para crianças com NB refratário é semelhante à para crianças com NB recidivante, estudos clínicos de NB incluem pacientes recidivantes e refratários. Assim, estes pacientes são coletivamente denominados neste dossiê como RRNB.

1.3 Epidemiologia: Incidência e Prevalência

De acordo com diferentes definições, doenças raras são caracterizadas por sua baixa incidência na população, conhecimento limitado sobre a doença em si e diagnóstico, disponibilidade de poucas opções de tratamento e escassez de dados clínicos e epidemiológicos para planejamento de políticas públicas. Na União Europeia, doenças raras são definidas como doenças potencialmente fatais ou cronicamente debilitantes, com uma prevalência inferior a 5:10.000 (isto é, 500 por 1 milhão), e que exigem esforços orquestrados em várias áreas para prevenir morbidade e mortalidade significativas, redução da qualidade de vida do paciente e ônus socioeconômico ([European Commission, 2008](#)). Nos Estados Unidos da América, a Lei de Drogas Órfãs de 1983 define uma doença rara como qualquer doença ou condição que afete menos de 200.000 pessoas no país ([US Food and Drug Administration](#)). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, doença rara se refere à doença que afeta 65 pessoas em um grupo de 100.000, isto é, 1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos ([Brasil - Ministério da Saúde, 2014c](#)).

NB possui uma incidência de 12,4 casos por milhão de crianças menores de 15 anos de idade nos Estados Unidos da América, 10,2 na Europa e 8,8 no Brasil ([International](#)

[Agency for Research on Cancer, 2012](#); [European Medicines Agency, 2017](#)). Contudo, apesar de ser uma doença muito rara, NB é responsável por 8-10% de todos os cânceres pediátricos e cerca de 15% das mortes em crianças ([Park et al., 2008](#)).

De acordo com dados de cinco registros no Brasil (1995-2012, n=140) publicados pela Incidência Internacional de Câncer Infantil (ICC)/Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC), a incidência de NB é de 8,8 por milhão de crianças de 0-14 anos ([International Agency for Research on Cancer, 2012](#); [Steliarova-Foucher et al., 2017](#)). Outro estudo brasileiro, no qual os dados foram coletados de 13 cidades, demonstra que a taxa de incidência de NB ajustada à idade foi de 5,9 por milhão de pacientes menores de 15 anos ([de Camargo et al., 2011](#)). Os autores também identificaram incidência diferente entre os estados/regiões do Brasil, destacando um subdiagnóstico da doença em locais específicos.

Uma revisão de literatura abrangente recente também demonstrou que a incidência de NB difere significativamente entre diversos contextos de recursos, devido à qualidade variável dos registros de câncer e possível subdiagnóstico. Utilizando dados de registro de casos de NB entre 2000 e 2016 do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) dos EUA, registro Nacional de Câncer da África do Sul (SANCR) e Registro de Tumor Infantil da África do Sul (SACTR), os autores descobriram que, internacionalmente, a incidência variou entre -97,1% e +80% em comparação ao programa SEER ([van Heerden et al., 2021](#)).

Multiplicando esta taxa de incidência brasileira (8,8 casos/milhão) pela população de 0-14 anos no país em 2022, é obtida uma estimativa de 387 novos casos de NB ao ano. Cerca de metade destes casos é de estágios 4 e 4S (46% e 5%, respectivamente) ([Lucena et al., 2018](#)), sendo classificados como HRNB (isto é, 197 pacientes ao ano) e outros 22,1% destes 387 pacientes se referem a RRNB ([Lucena, 2013](#)) (isto é, 85 pacientes ao ano). Este cálculo de 22,1% dos pacientes recém-diagnosticados classificados como RRNB condiz com 50% dos pacientes com HRNB concluindo a indução e atingindo resposta e recidivando ou não respondendo ao tratamento (refratários).

De acordo com isso, peritos clínicos brasileiros esperam um total de 387 pacientes diagnosticados com NB no Brasil ao ano. Aproximadamente metade dos pacientes recém-diagnosticados apresentará doença de alto risco (197 pacientes). Destes, cerca

de 77 pacientes com HRNB serão elegíveis para tratamento de manutenção com Qarziba® ao ano. Além disso, espera-se que um total de 73 pacientes com RRNB será elegível para tratamento com Qarziba® ao ano (cerca de 85% de todos os RRNB, isto é, 85 pacientes ao ano). Não há diretrizes clínicas ou protocolos disponíveis para tratamento de NB no Brasil, assim, as práticas atuais se baseiam em diretrizes internacionais e práticas do mundo real que objetivam fornecer o melhor tratamento de suporte para os pacientes.

1.4 Qualidade de vida dos pacientes

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) de pacientes com NB é pouco documentada devido à raridade da doença e limitações em buscar informações diretamente dos pacientes pediátricos ([Gerharz et al., 2003](#); [Matza et al., 2004](#)). Entretanto, a partir de avaliações de sobreviventes adultos de NB ([Matthay et al., 2016](#); [Portwine et al., 2016](#)), sabe-se que estas crianças sofrem comprometimento cognitivo e perda de audição. NB demonstrou afetar adversamente o desempenho físico e acadêmico ([Gurney et al., 2007](#); [RareCare, 2020](#)), atividades da vida diária e função psicossocial ([Barrera et al., 2005](#)) de pacientes com doença ativa ([Swedish Childhood Cancer Registry, 2013](#)) e sobreviventes. Lidar com uma criança com NB pode ser uma tensão na saúde mental dos pais, com aumento de relatos de transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão entre os pais de uma criança com câncer ([Kazak et al., 2004](#); [Jones, 2012](#)), bem como causa de desconforto psicológico em irmãos hígidos, podendo resultar em aumento do risco de apresentar problemas psicológicos posteriormente na vida ([Buchbinder et al., 2011](#)).

Pacientes que sobrevivem a HRNB apresentam efeitos crônicos da doença e toxicidade de várias linhas de tratamentos intensivos, incluindo vários ciclos de quimioterapia de indução e quimioterapia de consolidação de dose elevada, cirurgia, radioterapia e transplante de células-tronco ([Ladenstein R et al., 2019b](#)). Devido à severidade da doença e natureza intensiva dos tratamentos existentes para HRNB, a terapia é dolorosa e debilitante para estes pacientes jovens, com efeitos colaterais severos e duradouros, incluindo perda de audição, disfunção orgânica, esterilidade,

comprometimento do crescimento e atraso do início da puberdade, hipotireoidismo, nefropatia crônica, diarreia crônica e escoliose, com o risco de incapacidade permanente, malignidades secundárias ou recidiva tardia de NB relatadas em pacientes tratados antes da introdução de imunoterapia ([Simon et al., 2017](#)). A maior parte do ônus relacionado ao tratamento no NB está relacionada à quimioterapia de dose elevada administrada antes do transplante de células-tronco, com impacto da imunoterapia limitado ao curto período durante o tratamento e eventos adversos ocorrendo principalmente durante os ciclos iniciais.

1.5 Mortalidade e Introdução da imunoterapia

Apesar de avanços recentes no tratamento de NB, a doença permanece um dos cânceres de cura mais difícil. Em geral, os resultados da doença NB melhoraram com os anos, contudo, esta melhora é atribuída primariamente às taxas de cura elevadas entre pacientes com doença benigna, ao passo que a taxa de pacientes com HRNB mostrou apenas melhora modesta apesar do aumento dramático na terapia intensiva. Na realidade, antes da introdução de imunoterapia, a sobrevida entre estes pacientes era baixa, com uma probabilidade de 20-45% de sobrevida crônica ([Tas et al., 2020](#)).

Pinto et al., 2015 avaliaram retrospectivamente a sobrevida global em 3.352 pacientes com HRNB diagnosticados entre 1990-2010 (Figura 2). Os autores encontraram melhora significativa nas taxas de sobrevida, especialmente para os casos de consolidação com terapia de dose elevada e transplante de células-tronco após o ano 2000, e devido à implementação de imunoterapia e citocinas mais isotretinoína após consolidação entre 2005-2010 ([Pinto et al., 2015](#)). Entre 2000-2004, apenas 6% dos pacientes receberam imunoterapia e citocinas mais isotretinoína após consolidação, vs 30% dos pacientes entre 2005-2010 (Dados do Children's Oncology Group – COG).

Figura 2: Sobrevida global para neuroblastoma nos Estados Unidos da América (1990 a 2010)

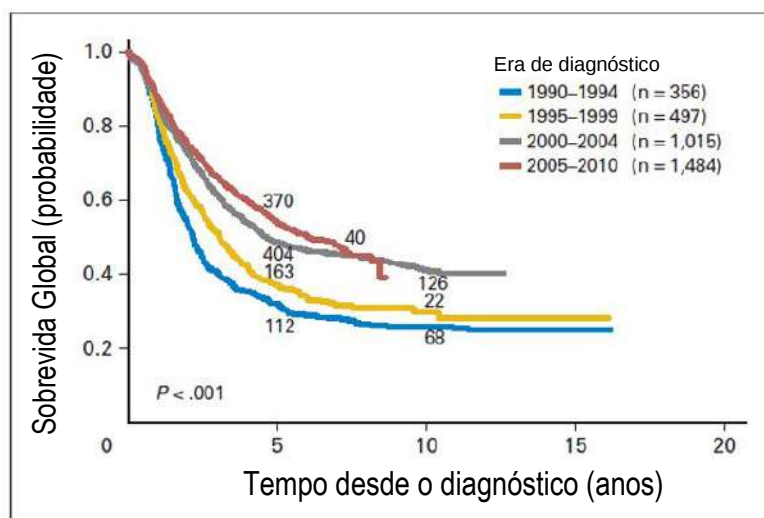
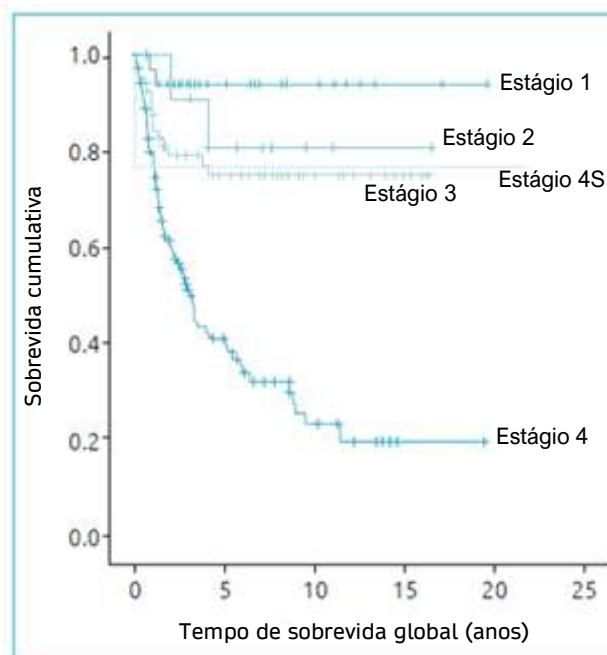


Fig 2. Probabilidade de sobrevida global (OS) entre 3.352 pacientes do Children's Oncology Group (COG) com neuroblastoma de alto risco diagnosticados entre 1990 e 2010, de acordo com a era. As taxas de OS em cinco anos (+ EP) para pacientes diagnosticados entre 1990 e 1994 (n = 356), 1995 a 1999 (n = 497), 2000 a 2004 (n = 1.015) e 2005 a 2010 (n = 1.484) são de 29% + 0,02, 34% + 0,02, 47% + 0,02 e 50% + 0,02, respectivamente. Dados do Centro de Estatística e Dados do COG.

Fonte: Pinto et al., 2015

Em um estudo retrospectivo publicado por Lucena et al., 2018 utilizando registros médicos de n=258 pacientes diagnosticados com NB (todos os grupos de risco, com 29% em estágio 3 e 46% em estágio 4) em São Paulo (Brasil) durante 1991-2012, a OS e EFS em cinco anos foram de 62% e 52%, respectivamente. A principal causa da morte foi progressão da doença (72%). Contudo, em pacientes em estágio 4, a OS em 5 anos foi de 41% (Kaplan-Meier; valor de $p < 0,001$) (Figura 3) e a sobrevida livre de eventos foi de 26%, correspondendo a dados antes de 2000 do estudo do COG de Pinto et al. 2015 (Pinto et al., 2015). No estudo brasileiro, 50% dos pacientes em alto risco apresentaram recidiva (Lucena et al., 2018). Em uma análise de pacientes recidivados do banco de dados do INRG, a OS em 5 anos demonstrou ser de 20% na ausência de imunoterapia (London et al., 2011), destacando o prognóstico particularmente reservado e elevada necessidade não atendida nesta população.

Figura 3: Curvas de sobrevida global por estágio de neuroblastoma em São Paulo – Brasil (1991 a 2012)



Fonte: Lucena et al., 2018

Dados recentes do mundo real de um registro holandês de câncer revelam que, com a introdução de terapia anti-GD2, a sobrevida dos pacientes aumentou substancialmente. A análise demonstrou efetividade da terapia anti-GD2 em pacientes recém-diagnosticados com NB (n=306, 1990-2014, com imunoterapia disponível desde 2009). Uma análise multivariada, ajustada para o período de diagnóstico, demonstrou que a imunoterapia à base de anti-GD2 foi associada ao aumento de OS (HR=0,37, IC de 95%: 0,19-0,72, $p<0,01$) (Tas et al., 2020). Deve ser observado que a publicação não especifica a proporção de pacientes tratados com Qarziba® (betadinutuximabe; disponível em estudos clínicos na Europa desde 2010; autorização de comercialização desde 2017) e Unituxin® (dinutuximabe; autorização de comercialização desde 2015, retirado do mercado europeu em 2017, porém amplamente utilizado nos Estados Unidos da América). Importante observar que as curvas de sobrevida (Figura 4) para pacientes tratados de 2010 a 2014 representam apenas 53% dos pacientes tratados com imunoterapia, assim, o efeito pode não ser totalmente registrado nas figuras. Pode ser observado que a OS em 5 anos de pacientes estágio 4 do período pré-imunoterapia

(1990-2009) de ~40% corresponde à OS em 5 anos de ~40% da coorte brasileira de período similar (1991-2012). Isto indica que os resultados durante a era pré-imunoterapia foram semelhantes no Brasil e Europa.

Figura 4: Tendências temporais para sobrevida global para pacientes com neuroblastoma estágio 4

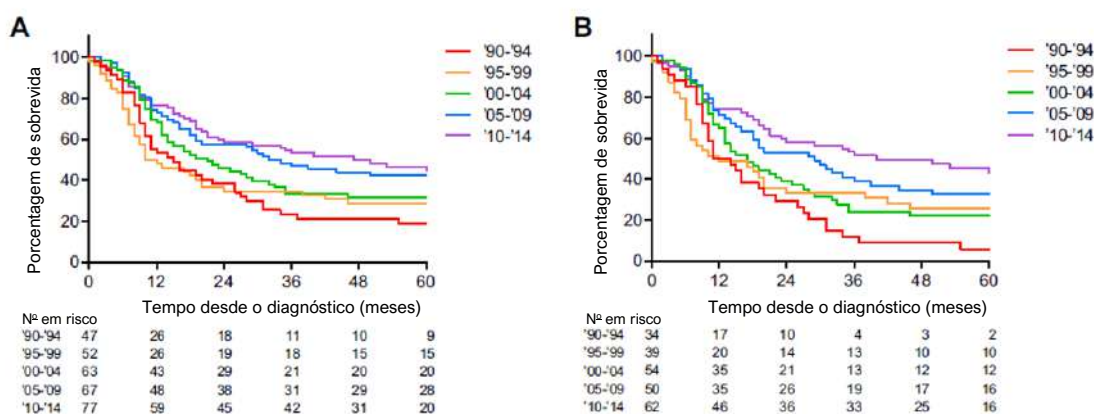


Fig. 4. Tendências temporais de sobrevida global (OS) em 5 anos para pacientes com neuroblastoma estágio 4. As taxas de OS em cinco anos são fornecidas por períodos de 5 anos para todos os pacientes com neuroblastoma estágio 4 (4A) e para pacientes com neuroblastoma estágio 4 com ≥ 18 meses ao diagnóstico (4B). Fig. 4. Uma OS em 5 anos de pacientes com neuroblastoma estágio 4 foi de $19 \pm 6\%$ em 1990-1994 (vermelho); $29 \pm 6\%$ em 1995-1999 (laranja); $32 \pm 6\%$ em 2000-2004 (verde); $42 \pm 6\%$ em 2005-2009 (azul); e $44 \pm 6\%$ em 2010-2014 (roxo). Para pacientes de ≥ 18 meses de idade com estágio 4, a OS em 5 anos foi de $6 \pm 4\%$ em 1990-1994 (vermelho); $26 \pm 7\%$ em 1995-1999 (laranja); $22 \pm 6\%$ em 2000-2004 (verde); $33 \pm 7\%$ em 2005-2009 (azul) e $43 \pm 7\%$ em 2010-2014 (roxo). (Para interpretação das referências à cor na legenda desta figura, o leitor é encaminhado à versão deste artigo na web.)

A: todos os pacientes com NB estágio 4, B: pacientes com NB estágio 4 de ≥ 18 meses ao diagnóstico

Fonte: Tas, Reedjik et al., 2020

Dados publicados recentemente do estudo HRNBL-1/SIOPEN com pacientes com HRNB acompanhados desde o diagnóstico (e não desde o início do tratamento de manutenção) revelaram OS em 5 anos de 51% em pacientes tratados durante o período no qual a imunoterapia anti-GD2 foi incluída na terapia multimodal (após março de 2010) (Bellini et al., 2021). Novamente, os dados do COG dos Estados Unidos da América demonstram sobrevida discretamente melhor com pacientes tratados frequentemente com transplante tandem. Contudo, é importante ressaltar que a imunoterapia anti-GD2 melhora significativamente a sobrevida após transplante único e tandem. Além disso, a eficácia esperada de Qarziba® será mais bem refletida no estudo HRNBL-2/SIOPEN, que está atualmente recrutando pacientes (NCT04221035). Este é um estudo internacional, multicêntrico, aberto, randomizado, fase III, que inclui três randomizações sequenciais para avaliar a eficácia de quimioterapias de indução e consolidação e radioterapia para pacientes com HRNB. Crucialmente, Qarziba® (betadinutuximabe) é oferecido a todos

os pacientes neste estudo, uma vez que já é um tratamento padrão estabelecido após todas as randomizações anteriores.

Historicamente, o prognóstico foi particularmente trágico para pacientes com NB recidivante ou refratário. De acordo com dados sobre mais de 300 pacientes recidivantes/refratários compilados pelo COG nos Estados Unidos da América, antes da disponibilidade de imunoterapia, a taxa de sobrevida livre de evento em 4 anos foi apenas 6%, ao passo que a taxa de sobrevida global foi de apenas 20% ([London et al., 2017](#)).

Assim, há uma elevada necessidade não atendida de garantir acesso a uma terapia aprovada que poderia aumentar os resultados de sobrevida atuais e reduzir o impacto geral da doença em pacientes que apresentam HRNB, bem como aqueles com doença refratária e recidivante. Estudos clínicos e dados do mundo real confirmaram a eficácia da terapia anti-GD2 em comparação a controles sem imunoterapia, com aumento significativo da sobrevida em uma população de pacientes de difícil tratamento, e ajustando quanto a possíveis alterações na prática clínica ([Mueller et al., 2018](#); [Tolbert et al., 2018](#); [Jabbari et al., 2019](#); [Ladenstein et al., 2020a](#); [Paraboschi et al., 2021](#)).

2 Tratamento Clínico

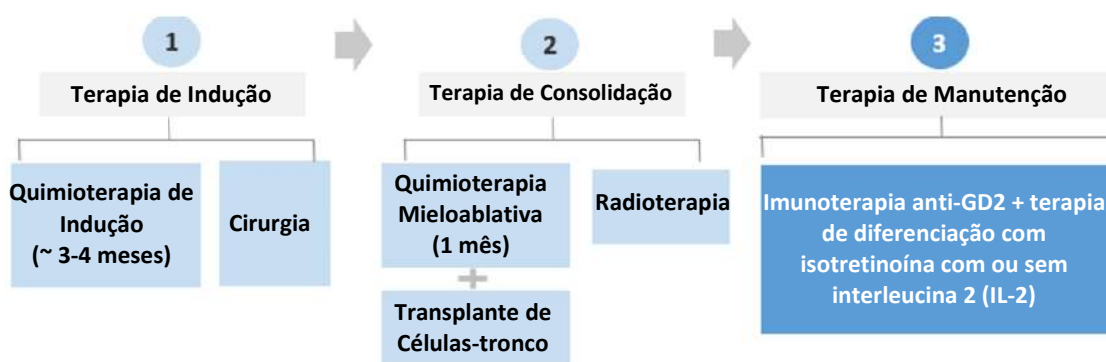
Os protocolos terapêuticos atuais se baseiam na classificação de risco proposta pelo COG e SIOPEN com base na idade, estágio da doença, status de MYCN, grau histológico e ploidia/índice de DNA ([Simon et al., 2017](#); [Butler et al., 2021](#); [Chung et al., 2021](#)).

Os regimes de tratamento descritos nas seções a seguir deste dossiê se referem às diretrizes americanas e europeias. Isto porque, no Brasil, não há atualmente protocolos clínicos estabelecidos e algoritmos terapêuticos para o tratamento de NB. Também não há recomendações específicas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) ou Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). Devido à raridade de NB e desafios no tratamento da doença, muitos países, incluindo Brasil, não possuem práticas clínicas padronizadas, assim, são adotados protocolos internacionais como os da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica - Neuroblastoma (SIOPEN) ou do Children's Oncology Group (COG) ([Children's Cancer and Leukaemia Group, 2015a](#); [Children's Cancer and Leukaemia Group, 2015b](#); [Simon et al., 2017](#); [Elliott et al., 2019](#)).

Tratamento de pacientes de alto risco

O tratamento para NB é multimodal e depende da idade da criança, estágio da doença, características biológicas do câncer e outros fatores identificados durante o diagnóstico ([National Cancer Institute, 2022](#)). De acordo com a recomendação americana do National Cancer Institute ([National Cancer Institute, 2022](#)), o tratamento de HRNB é composto por três fases: fase de indução, fase de consolidação incluindo transplante de células-tronco e manutenção ou pós-consolidação (Figura 5).

Figura 5: Representação esquemática das fases de tratamento de neuroblastoma



- (i) **Fase de indução:** o objetivo desta etapa é reduzir o tamanho do tumor primário e lesões metastáticas. O regime poliquimioterápico pode ser utilizado antes de uma tentativa de ressecção do tumor primário. Caso seja obtida uma resposta positiva com quimioterapia, a ressecção do tumor primário é geralmente realizada;
- (ii) **Fase de consolidação:** o objetivo da consolidação é eliminar possível doença residual pela redução de ciclos de quimioterapia mieloablativa; a reinfusão de transplantes de células-tronco é utilizada para restaurar a função da medula óssea após erradicação das células de neuroblastoma. Esta é seguida por radioterapia;
- (iii) **Fase de manutenção ou pós-consolidação:** o objetivo da manutenção é erradicar doença residual mínima (MRD) e prevenir recidiva da doença.

Fonte: [National Cancer Institute, 2022](#)

Esta abordagem terapêutica multimodal para NB é ajustada individualmente a cada paciente e tipicamente envolve as modalidades de tratamento a seguir: quimioterapia, excisão cirúrgica do tumor primário, radioterapia, transplante e observação cautelosa ([Liang et al., 2020](#); [Khan et al., 2021](#)):

- **Quimioterapia:** quimioterapia combinada é fornecida em vários ciclos antes da cirurgia para direcionamento às células de NB e para reduzir o tumor em preparação para cirurgia, ou alternativamente após a cirurgia, objetivando tumores residuais.
- **Cirurgia** é utilizada para retirar todo o tumor ou parte deste. Caso todo o tumor possa ser retirado e não tenha se espalhado para outras partes do corpo, a criança poderá não necessitar de nenhum outro tratamento, contudo, pacientes em alto risco, na maior parte das vezes, apresentam metástase distante que não poderia ser retirada cirurgicamente.
- **Radioterapia** é comumente utilizada para tratar crianças com HRNB após consolidação, com o objetivo de reduzir o risco de recidiva. Radioterapia também pode ser utilizada para aliviar sintomas de NB, geralmente no contexto paliativo.
- **Transplante de células tronco:** crianças com HRNB são tratadas com uso de transplante autólogo de células-tronco, com quimioterapia de dose elevada anterior e radioterapia subsequente.
- **Observação cautelosa:** apenas para pacientes com NB de risco muito baixo e baixo, o tratamento específico poderá não ser necessário. Quando o tumor da criança não estiver crescendo ou se disseminando, a opção de encerrar o monitoramento pode ser a melhor. Nestes casos, a criança não recebe nenhum tratamento até que desenvolva sintomas ou até que seus sintomas se alterem. Em algumas crianças muito jovens, a doença poderá desaparecer por si, e não é necessário tratamento. Esta opção não é considerada para pacientes de alto risco.

Estas modalidades são frequentemente capazes de reduzir drasticamente a carga tumoral nas fases de indução e consolidação e podem levar a uma remissão completa aparente da doença, com doença residual mínima (MRD) ainda causando um risco de recidiva. Os grupos cooperativos então incluíam quimioterapia de dose elevada com resgate autólogo com célula tronco hemopoiética como consolidação pacientes com HRNB. Contudo, pacientes com HRNB tratados com este chamado ‘esquema padrão’ apresentam > 50% de taxa de recorrência, o que indica que a maior parte dos insucessos

terapêuticos atualmente ocorre durante o estágio pós-consolidação devido a MRD ([Mora et al., 2003](#)).

Após um período variável de doença quiescente (principalmente não detectável), muitos pacientes recidivam, geralmente com focos metastáticos resistentes a terapias citotóxicas e em algum momento apresentam progressão rápida e avassaladora. Assim, o principal desafio para as novas terapias é o tratamento do número limitado de células que escapam das terapias de indução e consolidação. Estas células conseguem sofrer proliferação ou migração, levando à recorrência metastática de NB. Neste contexto, a manutenção com uma imunoterapia anti-GD2 é atualmente o paradigma de tratamento mais adequado.

Terapia de Manutenção

Após a consolidação, a criança continuará com terapia de manutenção para erradicar quaisquer células cancerosas restantes ([Jabbari et al., 2019](#); [Paraboschi et al., 2021](#)). Terapia de manutenção inclui:

- Ácido retinóico (RA) – também conhecido como isotretinoína, para promover diferenciação de células de NB, e,
- Imunoterapia para mobilizar o sistema imune do corpo a erradicar quaisquer células cancerosas restantes.

Imunoterapia foi testada nas últimas três décadas como uma estratégia contra MRD no HRNB. A maior parte da experiência clínica se concentrou em anticorpos monoclonais contra antígenos de membrana celular. Em 1985, Cheung et al. descreveu pela primeira vez quatro anticorpos monoclonais contra um antígeno glicolipídico na superfície de células de NB humanas: GD2 ([Cheung et al., 1985](#)).

A imunoterapia direcionada com uso de anticorpos monoclonais anti-GD2 é um importante avanço clínico no tratamento de HRNB. Em um estudo de referência publicado em 2010 pelo grupo americano COG, a adição do anticorpo monoclonal anti-GD2 ch14.18 (dinutuximabe – Unituxin®) combinado com citocinas e isotretinoína melhorou as taxas de sobrevida em comparação a isotretinoína isoladamente na fase pós-consolidação (Yu et al., 2010). Como consequência deste e estudos subsequentes, em 2015, dinutuximabe (Unituxin®) foi aprovado na Europa (EMA) e Estados Unidos da

América (FDA) para tratamento de HRNB ([Mora et al., 2003](#)). Contudo, a autorização para comercialização europeia para Unituxin® foi retirada (devido à incapacidade em curto e médio prazos de fornecer Unituxin em quantidades suficientes para atender às demandas globais atuais) no início de 2017 e não está mais licenciado na Europa ([European Medicines Agency, 2015](#)).

Betadinutuximabe (Qarziba®) foi desenvolvido pela empresa de biotecnologia com base em Viena, Apeiron Biologics AG, como um resultado de um esforço colaborativo entre instituições acadêmicas (grupo SIOPEX) e iniciativas de pesquisa pública e privada. Foi utilizado em estudos clínicos desde 2009 em 126 centros em mais de 1.000 pacientes em 18 países europeus, Austrália e Israel. Esta terapia obteve autorização de comercialização europeia em 2017 ([European Medicines Agency, 2022](#); [European Medicines Agency, 2017](#)). Diferente do caso de dinutuximabe (Unituxin®), que foi aprovado apenas para a indicação de manutenção no alto risco, betadinutuximabe (Qarziba®) foi licenciado para manutenção de alto risco e no contexto recidivante/refratário.

Uma vez que o padrão de glicosilação varia entre ch14.18/CHO (Qarziba®) e ch14.18/SP2/O (Unituxin®) devido a diferentes linhagens celulares de produção, o que pode influenciar a farmacocinética, eficácia e segurança do anticorpo, os dois produtos não são considerados biossimilares. Contudo, não foi realizada comparação clínica direta entre os dois produtos ([Cheung et al., 1985](#); [Wu et al., 1986](#)). O relatório de avaliação da EMA afirma que: nos contextos de primeira linha e recidivante/refratário, ch14.18 (anti-GD2) se tornou padrão de tratamento para pacientes com neuroblastoma ([European Medicines Agency, 2017](#)).

As Diretrizes da GPOH alemã observam que imunoterapia com betadinutuximabe (Qarziba®) é atualmente considerada o padrão de terapia na Europa (por ser o único anti-GD2 disponível na Europa) ([Simon et al., 2017](#)) para tratamento de HRNB. Isto também foi corroborado pelas recomendações do SIOPEX, de acordo com as quais betadinutuximabe com 13-cis-RA, sem IL-2, se tornou o padrão de tratamento do SIOPEX para manutenção ([Pasqualini, C. et. al. 2020](#)).

Estas recomendações seguem as mesmas etapas de tratamento (Figura 5), com poucas diferenças nas drogas utilizadas como parte da terapia multimodal durante os estágios de indução e consolidação. Durante a fase de manutenção, é recomendado o

uso de terapia de diferenciação e imunoterapia - [Qarziba® (betadinutuximabe)] com isotretinoína (sem IL-2) ([Ladenstein et al., 2018](#); [Ladenstein et al., 2019](#)). Imunoterapia também é o tratamento padrão durante a fase de manutenção na América do Norte e RU ([Elliott et al., 2019](#); [National Cancer Institute, 2019](#)). As recomendações atualizadas do COG sugerem ausência de associação de IL-2 com regimes de tratamento existentes com betadinutuximabe com base nos resultados do estudo clínico de betadinutuximabe publicado por Ladenstein et al., 2018 ([Shohet et al., 2021](#)).

Em resumo, as recomendações europeias e americanas indicam o uso de imunoterapia anti-GD2 (como Qarziba®) no tratamento de manutenção ou pós-consolidação de pacientes classificados como HRNB.

Tratamento de pacientes refratários/recidivantes

A doença refratária é caracterizada pelo estado no qual o paciente responde de modo insuficiente à indução com quimioterapia – resposta menor que parcial é considerada refratária. Caso haja progressão durante a indução, o paciente é considerado resistente à quimioterapia, isto é, progressivo primário. Doença progressiva primária é distinta de doença refratária. NB pode progredir em qualquer dos três grupos de risco: baixo, intermediário ou elevado, contudo, pacientes que progridem durante o tratamento de NB baixo e intermediário são tratados com alto risco. Ao avaliar a progressão, o crescimento tumoral resultante de maturação é diferenciado de progressão tumoral pela realização de uma biópsia e revisão de histologia. Os pacientes podem apresentar doença de maturação persistente com absorção de MIBG que não afeta os resultados da doença, em particular naqueles em risco baixo ou intermediário ([National Cancer Institute, 2022](#)). NB recidivante ocorre quando a doença recidiva após no mínimo resposta parcial ([National Cancer Institute, 2022](#)) ao tratamento.

De acordo com a recomendação do National Cancer Institute (2019), RRNB deverá ser tratado com base na classificação de risco do local do tumor (loco-regional ou metastático) (Tabela 1) ([National Cancer Institute, 2022](#)).

Tabela 1: Tratamento de RRNB de acordo com a classificação de risco (National Cancer Institute, 2022)

Caracterização de recorrência	Tratamento recomendado
Recorrência locorregional em pacientes inicialmente classificados como baixo risco	Cirurgia seguida por observação ou quimioterapia
	Quimioterapia que pode ser seguida por cirurgia
Recorrência metastática em pacientes inicialmente classificados como baixo risco	Observação (se a doença metastática for 4S e se a biologia for favorável)
	Quimioterapia
	Cirurgia seguida por quimioterapia
Recorrência locorregional em pacientes inicialmente classificados como risco intermediário	Cirurgia (ressecção completa)
	Cirurgia (ressecção incompleta) seguida por quimioterapia
	Radioterapia (apenas para pacientes com doença progressiva após quimioterapia ou cirurgia de revisão)
Recorrência metastática em pacientes inicialmente classificados como risco intermediário	Terapia de alto risco (imunoterapia incluída)
Recidiva em pacientes inicialmente classificados como alto risco	Quimioterapia e imunoterapia
	131I-MIBG isoladamente, combinado com outro tratamento ou seguido por transplante de células tronco
	Inibidores de ALK
	Quimioterapia
	Imunoterapia
Recorrência no Sistema Nervoso Central	Cirurgia e radioterapia
	Quimioterapia em combinação com cirurgia e radioterapia
	Novas abordagens terapêuticas

A diretriz do Children's Cancer and Leukaemia Group do Reino Unido (CCLG) para alternativas e tratamento no RRNB de alto risco (2015) recomendou que pacientes com estas condições sejam recrutados para participar de um estudo clínico, devido à necessidade clínica não atendida (naquele momento na Europa, havia estudos de inclusão aberta; e betadinutuximabe (Qarziba®) foi disponibilizado fora de estudos clínicos apenas em 2017). O regime de tratamento sugerido se baseou no estudo clínico BEACON (Estudo de atividade de bevacizumabe com temozolomida ± irinotecano para neuroblastoma em crianças; NCT02308527). Este estudo objetiva abordar, entre outros, se a adição de betadinutuximabe a uma estrutura de quimioterapia (temozolomida ou temozolomida + topotecana) aumenta o efeito da estrutura isoladamente ([Children's Cancer and Leukaemia Group, 2015a](#)).

Isso significa que não há tratamentos padrão únicos para RRNB, uma vez que alguns pacientes recebem transplante de células tronco ou MIBG após se tornarem refratários ou recidivarem. De acordo com as diretrizes do CCLG, tipicamente, pacientes que receberam transplante na manutenção de primeira linha não terão este mesmo

procedimento oferecido após a recidiva (isto é, receberão quimioterapia seguida por Qarziba® com RA). Contudo, pacientes não submetidos a um transplante anterior serão tratados com quimioterapia e possivelmente MIBG e, se for atingida resposta adequada, serão elegíveis para transplante seguido por Qarziba® e RA ([National Cancer Institute, 2022](#); [Barone et al., 2017](#)). Uma pequena porcentagem (~10%) de pacientes poderá ser elegível para inibidores de ALK ([Bellini et al., 2021](#)), que são administrados além de anti-GD2. O transplante alogênico de células-tronco e CAR-T são atualmente considerados experimentais.

Em resumo, o National Cancer Institute (NCI 2022) recomenda o uso de imunoterapia para recidiva metastática em pacientes inicialmente classificados como risco baixo e risco intermediário e para recidiva em pacientes inicialmente classificados como alto risco. Conforme detalhado acima, a diretriz do grupo CCLG recomenda o uso de anticorpos anti-GD2 em infusão para pacientes com recidiva com ou sem terapia mieloablativa anterior ([National Cancer Institute, 2022](#); [Barone et al., 2017](#)). De acordo com Ladenstein, ([Ladenstein et al., 2019](#)) a recomendação de padrão de tratamento atual para SIOpen é Qarziba® (betadinutuximabe) sem citocina de acordo com o cronograma de infusão longa (LTI) investigado em HRNB e RRNB (estudos APN311-202, APN311-303, APN311-302 R4) ([APEIRON Biologics AG, 2015](#); [APEIRON Biologics AG, 2016a](#); [APEIRON Biologics AG, 2016b](#); [APEIRON Biologics AG, 2017b](#); [APEIRON Biologics AG, 2017a](#); [APEIRON Biologics AG, 2019](#)). Os estudos revelam que não incluir IL-2 na imunoterapia com Qarziba® (betadinutuximabe) melhora o perfil de segurança e permite redução da medicação concomitante e tempo de hospitalização e, portanto, resulta na melhora da qualidade de vida em pacientes com NB ([Cicek et al., 2020](#)).

Conforme afirmado anteriormente, não há diretriz brasileira específica para o tratamento de HRNB ou RRNB. De acordo com peritos clínicos brasileiros, os médicos seguem as diretrizes do SIOpen de acordo com o protocolo de estudo clínico HR-NBL-1 (SIOpen HR-NB) ou prática clínica do mundo real, com objetivo de fornecer tratamento de suporte para os pacientes.

3 Qarziba® (betadinutuximabe)

Anticorpos monoclonais: Código ATC: L01XC16 – betadinutuximabe (também denominado ch14.18/CHO ou APN311).

Qarziba® (betadinutuximabe) é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico de camundongos-humanos (imunoterapia anti-GD2), produzido em uma linhagem celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Uma vez que o padrão de glicosilação varia entre ch14.18/CHO (Qarziba®) e outro anticorpo anti-GD2 ch14.18/SP2/0 (Unituxin®, dinutuximabe) devido a diferentes linhagens celulares de produção, o que pode influenciar a farmacocinética, eficácia e segurança do anticorpo, os dois produtos não são considerados biossimilares ([Cheung et al., 1985](#); [Wu et al., 1986](#)). Unituxin®, dinutuximabe obteve autorização para comercialização na UE em 2015 (apenas para terapia de manutenção), porém o produto foi retirado do mercado em 2017 devido a problemas de fabricação/fornecimento.

Qarziba® (betadinutuximabe) foi aprovado na Europa desde 2017 e integra as recomendações de vários protocolos de estudos clínicos randomizados lideradas pelo SIOPEN para tratamento de manutenção de NB. Além disso, também foi aprovado em Israel, Hong Kong, Austrália, China, Taiwan, Rússia e recentemente no Brasil (abril de 2021).

De acordo com a bula, Qarziba® (betadinutuximabe) está indicado para tratamento ([European Medicines Agency, 2022](#); [Bula Anvisa](#)).

- Neuroblastoma de alto risco em pacientes de 12 meses de idade ou mais, tratados anteriormente com quimioterapia e que atingiram no mínimo uma resposta parcial, seguida por terapia mieloablativa e transplante de células-tronco;
- Pacientes com histórico de neuroblastoma recidivante ou refratário, com ou sem doença residual.

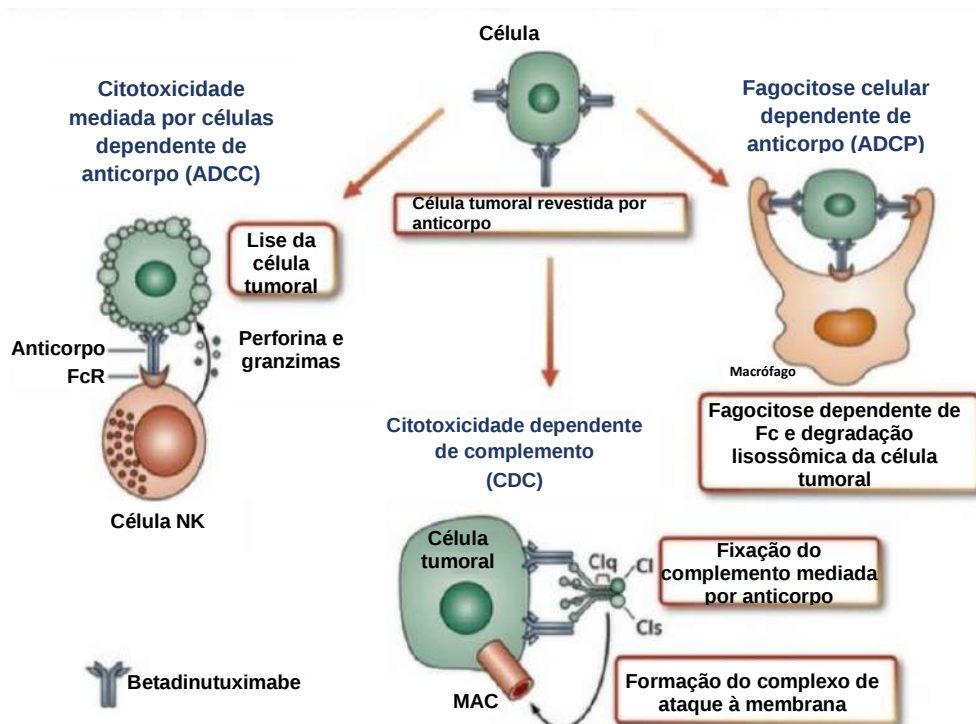
Antes do tratamento de neuroblastoma recidivante, qualquer doença ativamente progressiva deverá ser estabilizada por outras medidas adequadas. Em pacientes com um histórico de doença recidivante/refratária e em pacientes que não atingiram

resposta completa após terapia de primeira linha, Qarziba® (betadinutuximabe) deverá ser combinado com interleucina-2 (IL-2).

3.1 MECANISMO DE AÇÃO

Qarziba® (betadinutuximabe) é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico de camundongos-humanos especificamente direcionado contra a metade glicolípídeo de disialogangliosídeo 2 (GD2), que é superexpressa em células de NB ([European Medicines Agency, 2022; Bula Anvisa](#)). A ligação de GD2 induz citotoxicidade mediada por complemento, CDC (citotoxicidade mediada pelo complemento) e citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpos) que leva o sistema imune a atacar e matar células de neuroblastoma. Ao se ligar a GD2 de neuroblastoma via betadinutuximabe, as células tumorais podem ser reconhecidas pelo sistema imune em então as células cancerosas podem ser seletivamente destruídas (Figura 6).

Figura 6: Mecanismo de ação de Qarziba



- A ligação a betadinutuximabe a GD2 permite que as células tumorais sejam reconhecidas e sejam alvo do sistema imune, que então pode destruir estas células (imunoterapia)

- Betadinutuximabe ativa respostas imunes adaptativas e inatas: ADCC, CDC e ADCP
Ref: (adaptada de Weiner et al. 2010)

Efeitos farmacodinâmicos

Qarziba® (betadinutuximabe) demonstrou se ligar *in vitro* a linhagens celulares de NB conhecidas pela expressão de GD2 e induzir citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo (ADCC). Na presença de células efetoras humanas, incluindo células nucleares do sangue periférico e granulócitos de doadores humanos normais, betadinutuximabe demonstrou mediar a lise de linhagens celulares de NBM e melanoma humanos de modo dose-dependente. Além disso, estudos *in vivo* demonstraram que betadinutuximabe pôde suprimir a metástase hepática em um modelo singênico de metástase hepática em camundongos.

A neurotoxicidade associada a Qarziba® (betadinutuximabe) provavelmente se dá pela indução de alodinia mecânica que pode ser mediada pela reatividade de betadinutuximabe com o antígeno GD2 localizado na superfície de fibras nervosas periféricas e mielina ([European Medicines Agency, 2022; bula Anvisa](#))

Farmacocinética

Distribuição

Os cálculos de parâmetros farmacocinéticos para Qarziba® (betadinutuximabe) se baseiam em medições com uso de métodos bioanalíticos não validados. Isto deve ser considerado ao interpretar os parâmetros PK (C_{máx}, exposição, meia-vida) listados abaixo. A farmacocinética de betadinutuximabe foi avaliada com base em infusão intravenosa contínua por 10 dias de 10 mg/m² /dia (igual a uma dose total de 100 mg/m²/ciclo). Os níveis plasmáticos médios de C_{máx} (cerca de 12 microgramas/mL) foram atingidos no último dia de infusão. Os níveis plasmáticos médios de C_{máx} observados em infusões de 8 horas (20 mg/m²/dia em cinco dias consecutivos) foram determinados em outro estudo (n=15). Os níveis observados de C_{máx} foram discretamente mais elevados (16,5 microgramas/mL) e foram atingidos no quinto dia de infusão ([European Medicines Agency, 2022; bula Anvisa](#))

Biotransformação

Qarziba® (betadinutuximabe) é uma proteína para a qual a via metabólica esperada é degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas onipresentes. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação ([European Medicines Agency, 2022; bula Anvisa](#)).

Eliminação

A meia-vida observada nos estudos 1 e 2 foi na variação de 190 horas, isto é, 8 dias ([European Medicines Agency, 2022; bula Anvisa](#)).

Populações especiais

Uma abordagem de modelamento farmacocinético populacional foi utilizada para investigar a influência de covariadas. O modelamento farmacocinético populacional incluiu escalonamento alométrico (peso de referência de 18,1 kg) no clearance e volume de distribuição com expoentes de 0,75 e 1, respectivamente. A exposição (C_{máx} e AUC_{24h} nos dias 1 e 10 durante uma infusão de 10 dias) é prevista como sendo semelhante em indivíduos de 12 anos de idade ou menos e é discretamente reduzida para indivíduos mais velhos e de mais peso. Os efeitos do sexo e idade não demonstraram influenciar a farmacocinética de Qarziba® (betadinutuximabe), porém os dados em crianças menores de 2 anos de idade são muito limitados e insuficientes para confirmar a administração. Foi encontrado um efeito da formação de ADA no volume de distribuição (aumento de 37% no volume). Portanto, seria previsto que a formação de ADA causaria um impacto leve (menos de 10% de redução) na exposição em 24 horas após a administração em condições sem estado de equilíbrio. Não é prevista diferença na exposição de pois de atingir o estado de equilíbrio, com e sem formação da ADA. Os marcadores para função renal (TFGe) e hepática (bilirrubina) não demonstraram uma relação com a exposição (C_{máx} e AUC_{24h} nos dias 1 e 10 durante uma infusão de 10 dias) ([European Medicines Agency, 2022; Bula Anvisa](#)).

Dosagem/Posologia

Qarziba® (betadinutuximabe) é restrito apenas ao uso hospitalar e deverá ser administrado sob supervisão de um médico experiente no uso de terapias oncológicas.

Deve ser administrado por um profissional de saúde treinado no tratamento de reações alérgicas severas, incluindo anafilaxia, em um ambiente com serviços completos de reanimação imediatamente disponíveis.

O tratamento com Qarziba® (betadinutuximabe) é composto por 5 ciclos consecutivos, cada ciclo abrangendo 35 dias. A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal e deverá ser um total de 100 mg/m² por ciclo.

São possíveis dois modos de administração:

- Uma infusão contínua nos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) na dose diária de 10 mg/m²; ou
- Cinco infusões diárias (isto é, descontínuas) de 20 mg/m² administradas em 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada ciclo.

Quando IL2 é combinada com Qarziba®, deverá ser administrada por injeções subcutâneas de 6×10⁶ UI/m²/dia, por 2 períodos de 5 dias consecutivos, resultando em uma dose geral de 60×10⁶ UI/m² por ciclo. O primeiro ciclo de 5 dias deverá ser iniciado 7 dias antes da primeira infusão de betadinutuximabe e o segundo ciclo de 5 dias deverá ser iniciado concomitantemente com a infusão de betadinutuximabe (dias 1 a 5 de cada ciclo de betadinutuximabe) ([European Medicines Agency, 2022; Bula Anvisa](#)).

Método de administração

Qarziba® (betadinutuximabe) está indicado para infusão intravenosa. A solução deverá ser administrada via acesso intravenoso periférico ou central. Outros agentes de administração concomitante intravenosa deverão ser administrados por acesso de infusão separado. Para infusões contínuas, a solução é administrada em uma velocidade de 2 mL por hora (48 mL ao dia) com uso de uma bomba de infusão. Para infusões diárias de 8 horas (isto é, descontínuas), a solução é administrada em uma velocidade de aproximadamente 13 mL por hora. A pré-medicação deverá ser sempre considerada antes do início de cada infusão ([European Medicines Agency, 2022; Bula Anvisa](#)).

3.2 Evidências principais para aprovação da medicação

A Seção 6 deste dossiê contém a evidência científica dos efeitos clínicos e humanísticos de Qarziba® (betadinutuximabe) com base em uma extensa revisão sistemática de literatura e avaliação de evidência com uso de métodos e ferramentas padronizados.

Uma lista dos principais estudos com Qarziba para HRNB e RRNB está no [Apêndice 5](#).

A ANVISA e a EMA avaliaram a eficácia clínica de Qarziba® (betadinutuximabe) em três estudos: APN311-202; 302; e 303. Os estudos 202 e 303 avaliaram pacientes com RRNB e o estudo 302 foi realizado em pacientes com HRNB. Detalhamos abaixo o estudo APN311-302:

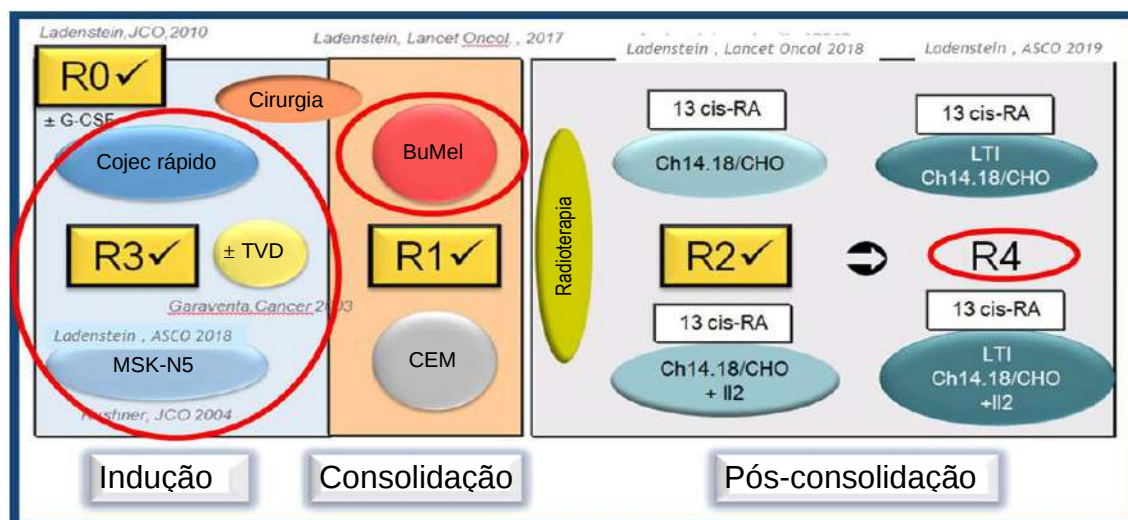
APN311-302 (ou HR-NBL-1/SIOPEN)

O Estudo APN311-302 (ou HR-NBL-1/SIOPEN) avaliou a segurança e eficácia de Qarziba® (betadinutuximabe) a partir de dados coletados no estudo de HRNB (HRNB1) do SIOPEN, um estudo multinacional, aberto, randomizado, controlado, fase III em pacientes com HRNB realizado pelo SIOPEN, para controle de MRD após quimioterapia de indução, terapia mieloablativa com resgate de células tronco e radioterapia. Os autores avaliaram o efeito da adição de IL-2 ao regime com Qarziba®.

Deve ser observado que o principal estudo de Qarziba® no HRNBL-1/SIOPEN envolveu várias randomizações em diversos estágios da terapia multimodal para HRNB. Desde 2002, mais de 3.000 pacientes foram incluídos em mais de 20 países, e foram atribuídos a 5 contextos randomizados, grupos R0 a R4, para explorar diferentes perguntas científicas (

Figura 7)

Figura 7: Visão geral do estudo HR-NBL1/SIOPEN



Apenas nas randomizações 2 (R2) e 4 (R4), a imunoterapia com betadinutuximabe foi utilizada e os pacientes foram randomizados para receber betadinutuximabe com ou sem IL2. Apenas dados da randomização R2 estiveram disponíveis para aprovação regulatória ([Ladenstein et al., 2018](#)), enquanto R4 ainda estava em andamento, com os resultados apresentados em uma conferência, porém ainda não publicados ([Ladenstein et al., 2019](#)).

A literatura de estudos relacionados às randomizações que incluíram imunoterapia anti-GD2 no estudo APN311-302 é listada como segue:

- Estudo R2: Eficácia e segurança de infusão de curto prazo (8 horas) de Qarziba com ou sem IL-2 ([Ladenstein et al., 2018](#));
- Estudo R4: Eficácia e segurança de infusão longa (24 horas) de Qarziba com ou sem IL-2 ([Ladenstein et al., 2019](#));
- Estudo R2 versus R4: Comparação entre infusão longa (LTI: 10 dias) com infusão de curto prazo de Qarziba (sem diferença na EFS) ([Ladenstein et al., 2020a](#));
- O estudo R2 vs R1 (coorte histórica sem imunoterapia) comparou os efeitos do uso ou não de Qarziba na sobrevida do paciente ([Ladenstein et al., 2020b](#)).

É importante observar que as duas randomizações, R2 e R4, incluíram conjuntos semelhantes, porém separados de pacientes, e apresentaram importantes diferenças de tratamento entre elas:

1. Os cronogramas de administração de Qarziba® diferiram (embora a dose total recebida seja a mesma, 100 mg/m² por ciclo):

- a. No estudo 302-R2, os pacientes receberam uma infusão de curto prazo (denominada STI), isto é, uma infusão por 8 horas por 5 dias: 20 mg/m²/dia por 5 dias (a cada quatro semanas por cinco ciclos) ([Ladenstein et al., 2018](#));
 - b. No estudo 302-R4, os pacientes receberam uma infusão longa (denominada LTI), isto é, uma infusão contínua por 10 dias: 10 mg/m²/dia por 10 dias ([Ladenstein et al., 2019](#)).
2. A dose de IL2 diferiu:
- a. No estudo R2 IL2: 6 MUI/m²/dia ([Ladenstein et al., 2018](#));
 - b. No estudo R4, a dose de IL2 foi reduzida em 50%: 3 MUI/m²/dia ([Ladenstein et al., 2019](#)).

Nos estudos 302-R2 e R4, RA foi administrado via oral, em uma dose de 160 mg/m²/dia por 14 dias a cada 4 semanas.

No estudo APN-311-302 R2, 406 pacientes de dez países foram incluídos de novembro de 2009 a agosto de 2013. Um total de 187 pacientes recebeu apenas Qarziba® (grupo 1) e 198 receberam Qarziba® + IL-2 (grupo 2). A EFS e OS em 3 anos para o grupo 1 foram de 55,4% e 64,1%; e 61,2% e 69,1% para o grupo 2, respectivamente ([Ladenstein et al., 2018](#)).

A randomização 1 do estudo (R1), na qual imunoterapia não estava disponível, fornece evidência de “controle histórico” sem imunoterapia para a eficácia do comparador, em não para Qarziba®, ao passo que as randomizações R2 e R4 fornecem evidência para Qarziba® + RA ± IL2, também permitindo demonstrar eficácia comparativa versus o grupo controle

A comparação histórica para o uso de Qarziba® com pacientes incluídos no mesmo protocolo do SIOPEN, porém em uma fase anterior, na qual estes pacientes não receberam imunoterapia (apenas 13-cis RA) demonstrou OS em 3 anos de 59% para o grupo sem imunoterapia vs 71% para o grupo combinado com imunoterapia, estatisticamente significativa. A OS mediana em pacientes tratados com imunoterapia não havia sido atingida durante até 7 anos de acompanhamento. A EFS e OS em 5 anos de 466 pacientes que não receberam imunoterapia foram de 42% (38–47%) e 50% (46–55%), respectivamente, e 57% (51-62%) e 64% (59-69%) para 378 pacientes que recebem imunoterapia, respectivamente (p<0,001) ([Ladenstein et al., 2020b](#)). A razão

de risco para OS ajustada para tratamento de consolidação anterior, idade ao diagnóstico, status de MYCN e estágio do INSS foi HR=0,70 [IC de 95%: 0,54-0,91]. O número necessário para tratar para a OS foi 9 [IC de 95%: 6-31] ([Wex et al., 2019](#)).

Na randomização R2, ao comparar o perfil de segurança de Qarziba® STI com e sem IL-2 subcutânea, apenas eventos adversos graves (EAGs) e uma lista pré-definida de 31 toxicidades dos critérios comuns de toxicidade do National Cancer Institute (NCI CTC) foram relatadas. EAGs foram relatados mais frequentemente em pacientes que recebem IL-2 em comparação a pacientes que não recebem IL-2: 46% versus 27%. Mais pacientes que receberam IL-2 apresentaram no mínimo um EAG que causou descontinuação de Qarziba®, RA e/ou IL-2, se aplicável, em comparação a pacientes que não receberam IL-2: 17,5% versus 6,0% dos pacientes (47 versus 16 EAGs), respectivamente. Graus 3 (severo) e 4 (risco à vida/incapacitante) do NCI CTC ocorreram em 21,9% e 6,3% dos pacientes, respectivamente (APEIRON Biologics AG, 2017b).

4 Comparadores e outras terapias relevantes

Conforme declarado anteriormente, não há protocolos padrão ou diretrizes no Brasil para tratamento de NB. Até o momento, a única terapia aprovada e disponibilizada para tratar HRNB e RRNB durante a fase de manutenção é imunoterapia com Qarziba® (betadinutuximabe) (ANVISA RE número 1557 em 15/04/2021). Nenhuma outra droga está indicada para estes pacientes, que se apoiam no melhor tratamento de suporte.

De acordo com as diretrizes internacionais (Europa e América do Norte), RA (RA, isotretinoína, ácido 13-cis-retinoico, Roacutan®) deverá ser utilizado concomitantemente com imunoterapia em todos os pacientes com HRNB. Pacientes recidivantes/refratários são tratados de acordo com os protocolos de estudo clínico; RA (com ou sem IL-2) é administrado concomitantemente com imunoterapia para manutenção. Os médicos deverão decidir sobre a terapia adicional com IL-2, considerando os riscos e benefícios para cada paciente. Apenas em casos nos quais a imunoterapia anti-GD2 não estiver disponível, o melhor tratamento de suporte com RA isoladamente poderá ser utilizado, apesar de ser explicitamente não recomendado nas

diretrizes alemãs ([Simon et al., 2017](#)). Apesar de quimioterapia ser o tratamento padrão no RRNB, não é uma alternativa à imunoterapia anti-GD2, uma vez que a imunoterapia é oferecida a pacientes cuja doença já foi controlada inicialmente por quimioterapia. Além disso, pacientes que não receberam transplante autólogo de células-tronco na primeira linha o receberão após recidiva pós-quimioterapia, com terapia anti-GD2 subsequente oferecida como manutenção. Portanto, a única alternativa à imunoterapia em pacientes com HRNB e RRNB é o melhor tratamento de suporte com RA isoladamente.

Por que não há estudos randomizados e controlados de Qarziba® vs RA?

Em 2010, após a publicação dos resultados do estudo COG-ANBL0032 com dinutuximabe (Unituxin®) ([APEIRON Biologics AG, 2015](#)), foi considerado não ético e inaceitável randomizar pacientes a terapias que não incluíam anticorpos anti-GD2 ([APEIRON Biologics AG, 2016c](#); [DuBois et al., 2021](#)).

O desenho do estudo ANBL0032 apresentou limitações, uma vez que o anticorpo anti-GD2 (dinutuximabe, CH14.18) foi administrado concomitantemente com citocinas (GM-CSF + IL2), e a eficácia e efeitos tóxicos das citocinas foram desconhecidos. Para avaliar se o uso de citocinas contribui para a sobrevida de pacientes de alto risco, e as considerações éticas de garantir que todos os participantes recebam anticorpo anti-GD2, uma terapia eficaz, o SIOPEN ajustou o protocolo do estudo randomizado e controlado que foi originalmente desenhado para avaliar a eficácia de betadinutuximabe (anticorpos ch14.18/CHO) em comparação ao padrão de tratamento na UE, para determinar o efeito da adição de IL-3 a anticorpos ch14.18/CHO na tolerância e sobrevida ([Ladenstein et al., 2018](#)).

Inicialmente, o estudo APN311-302 foi desenhado para comparar diretamente Qarziba® mais RA vs RA isoladamente no HRNB (foi denominado APN311-301). No momento, quando os resultados do estudo COG-ANBL0032 foram relatados - demonstrando que Unituxin® + RA + citocinas melhoraram significativamente a OS em 2 anos em comparação à monoterapia com RA (86±4% vs 75±5%, p=0,02) ([Yu et al., 2010](#)) ([APEIRON Biologics AG, 2017a](#); [Ladenstein et al., 2018](#) ; [Ladenstein et al., 2020a](#)), havia 34 pacientes incluídos, e o estudo de Qarziba® APN311-301 foi modificado (interrompido) devido à eficácia e ética. Isto significa que o estudo incluiu apenas um

número pequeno de pacientes e a inclusão exigida não foi atingida. Consequentemente, o protocolo do estudo foi alterado, e em 2010 o estudo se tornou APN311-302. O estudo, também denominado estudo HR-NBL1/SIOPEN, alterou seu objetivo e incluiu uma segunda randomização (R2) para investigar o valor da adição de IL-2 à terapia com betadinutuximabe, isto é, a randomização então se baseou no uso de IL-2 como um diferenciador (isto é, Qarziba® + RA vs Qarziba® + RA + IL-2).

Os resultados do estudo APN311-302 revelaram que a eficácia não se altera com a adição de IL-2 e a OS em 5 anos foi de 63% no braço combinado ([Ladenstein et al., 2018](#)). Além disso, no estudo de Ladenstein (2020b) que avaliou o tratamento de pacientes com HRNB em comparação ao grupo controle (com RA isoladamente), a HR de EFS em 5 anos foi 0,57 (1/HR recíproca do valor relatado de 1,75) (IC de 95% 0,44 - 0,74; recíproca dos valores relatados: 1,36-2,25) e a OS média em 5 anos foi de 64% (IC de 95% 59-69%) vs 50% (46-55%), ($p < 0,001$) ([Ladenstein et al., 2020b](#)). Os resultados de sobrevida crônica e dados disponíveis de 6,9 anos relatados demonstram uma HR de OS de 5 anos de 0,70 [IC de 95% 54-91] em favor de Qarziba® em comparação a RA isoladamente ([Wex et al., 2019](#)).

Devido à ausência de tratamentos alternativos para pacientes sem acesso à imunoterapia, o único comparador válido é o melhor tratamento de suporte, que atualmente envolve RA. O uso de RA como parte do padrão de tratamento é embasado por várias fontes ([APEIRON Biologics AG, 2016b](#); [APEIRON Biologics AG, 2017a](#); [European Medicines Agency, 2017](#)). O estudo de Matthay et al. concluiu que, em termos de EFS, para pacientes com HRNB submetidos ao transplante autólogo de células-tronco e então tratados na manutenção com RA forneceram um resultado superior ([Matthay et al., 1999](#); [European Medicines Agency, 2017](#)). Contudo, o acompanhamento crônico da coorte revelou que a tendência de melhor sobrevida não foi estatisticamente superior em comparação ao tratamento sem RA na manutenção ([Garaventa et al., 2009](#); [Matthay et al., 2009](#); [Matthay, 2014](#)). Além disso, uma revisão de Cochrane publicada em 2017 avaliou a eficácia e segurança da adição de RA na fase de manutenção. Foi identificado apenas um estudo clínico (o de Matthay et al., 1999). Os autores consideraram a evidência inconclusiva devido às limitações de resultados clinicamente relevantes que demonstraram que RA isoladamente não melhora a EFS ou OS, embora uma tendência não estatisticamente significativa tenha sido observada ([Peinemann et al., 2017](#)).

Mesmo assim, a tendência consistente na melhora da sobrevida combinada com justificativa mecânica potente com base em RA como um agente de diferenciação, estabeleceram RA como uma parte integral na terapia de manutenção com RA isoladamente utilizada antes da disponibilização da imunoterapia.

5 Necessidades clínicas não atendidas e o valor clínico de Qarziba®

- NB é o tumor sólido extracraniano mais comum da infância e o câncer mais comum diagnosticado durante o primeiro ano de vida.
- Aproximadamente metade dos pacientes com NB é de casos de alto risco, com o risco de recidiva ou morte em dois anos após o diagnóstico superior a 50%. A erradicação de doença residual e prevenção de recidiva oferece o maior potencial para melhora da taxa de cura.
- O tratamento multimodal com indução, cirurgia, consolidação e radioterapia seguidas por manutenção é considerado o tratamento padrão para NB globalmente. A fase de consolidação inclui quimioterapia de dose elevada com resgate/transplante de células tronco hematopoiéticas (ASCT) ([Dubbers et al., 2018](#)), contudo, a quimioterapia de dose elevada não erradica todas as células de NB, com doença residual mínima (MRD) restante causando recidiva ([Driscoll et al., 2009](#); [Zhuang et al., 2009](#)).
- A terapia multimodal atual oferecida antes da imunoterapia, isto é, indução e quimioterapia em dose elevada, apesar de melhorar a sobrevida, está associada a ônus considerável do tratamento e eventos adversos severos. Portanto, é essencial manter o resultado do tratamento, e também melhorar a chance de cura com imunoterapia anti-GD2 na manutenção. Sem imunoterapia, há uma elevada probabilidade de que o ônus e o custo de tratamentos anteriores possam ser ‘desperdiçados’ na recidiva, que poderia ter sido prevenida.
- A imunoterapia direcionada com uso de anticorpos monoclonais anti-GD2 aborda a necessidade não atendida, reduzindo o risco de recorrência metastática de NB e, como resultado, aumentando a OS dos pacientes.

- A falta de acesso à imunoterapia também aumenta problemas de equidade a crianças às quais é oferecido tratamento abaixo do padrão (por exemplo, caso não possam se deslocar para outros centros) ou um custo considerável às famílias para receber este tratamento ([DuBois et al., 2021](#)).
- Anticorpos monoclonais anti-GD2 são considerados uma importante inovação no tratamento de neuroblastoma e o único avanço terapêutico importante no tratamento de NB na última década. De fato, a terapia anti-GD2 é a única terapia licenciada para o tratamento de tumores sólidos pediátricos. Também é a única imunoterapia na oncologia pediátrica desenvolvida especificamente para crianças. Contudo, a maior parte dos pacientes no Brasil tem acesso muito limitado a uma terapia aprovada que demonstrou benefício clínico de melhora da chance de cura. Qarziba® (betadinutuximabe) foi recomendado pelas agências de HTA no Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* - NICE), Escócia (*Scottish Medicines Consortium* - SMC), Irlanda, Bélgica, Suécia, Polônia, Austrália, Taiwan e Hong Kong para o tratamento de pacientes com HRNB.
- Qarziba® melhora a OS e EFS em comparação a controles sem imunoterapia em alto risco (bem para RRBNB). Antes da introdução de imunoterapia, a OS média para RRBNB foi de 1 ano ([London et al., 2017](#); [Mueller et al., 2018](#)); com Qarziba®, a OS atualmente é de no mínimo 4 anos. Na fase de manutenção da doença, Qarziba® (betadinutuximabe) é considerado curativo, por aumentar a probabilidade de uma cura em longo prazo. Em comparação a controles históricos, a OS mediana em pacientes tratados com imunoterapia não foi atingida em 5 e 7 anos de acompanhamento, ([Ladenstein et al., 2020b](#)) e provavelmente não será atingida devido ao risco muito baixo de recidiva e ao fato que, neste momento, os pacientes podem ser considerados curados.
- Qarziba® reduz o risco de recidiva, permitindo que os pacientes vivam mais tempo e melhor, sem o ônus da doença e ônus adicional de tratamentos associados à toxicidade elevada.
- Terapias órfãs abordam a necessidade não atendida particularmente elevada, tipicamente em crianças jovens mais vulneráveis. Contudo, muito poucas terapias melhoram a chance de cura após um período de tratamento

relativamente curto e com a terapia exigida apenas uma vez na vida. Uma revisão recente de benefício clínico e incerteza associada no tratamento de 11 doenças órfãs pediátricas destacou o efeito do tratamento relativamente potente de Qarziba®, bem como a certeza relativamente elevada da magnitude deste efeito ([Drozd et al., 2021](#)).

6 Evidências Científicas

6.1 Métodos de pesquisa de literatura

Este documento segue as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, ([Brasil - Ministério da Saúde, 2014b](#); [Brasil - Ministério da Saúde, 2014a](#); [Brasil - Ministério da Saúde, 2021](#)) que fornecem recomendações para as boas práticas para realização e relato de revisões sistemáticas; apresentando o documento principal e avaliando a qualidade e a força da evidência.

Foi realizada uma revisão sistemática para sintetizar a evidência sobre a eficácia e segurança de Qarziba® para tratamento de manutenção do HRNB – população de interesse para essa proposta de incorporação para Conitec. Inicialmente a pergunta PICO foi mais abrangente, para as populações HRNB e RRNB, a fim de avaliar evidência global da medicação. Entretanto, somente os estudos para a população HRNB foram selecionados para a sessão de análise em Síntese Descritiva.

Estudos de intervenção (estudos randomizados e controlados – RCT e estudos não randomizados em qualquer fase I, II ou III) e estudos de observação desenhados como coortes foram incluídos.

Todas as etapas da revisão sistemática foram realizadas por um revisor e verificadas novamente por outro revisor, de modo independente. No caso de discordância entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado durante reuniões consensuais.

A pergunta de pesquisa da revisão sistemática foi a seguinte:

‘Qarziba® é eficaz e seguro para tratar pacientes com HRNB ou RRNB?’

A metodologia PICOS (população/paciente, intervenção, comparador, resultado, desenho do estudo) foi seguida para orientar a pesquisa sistemática e para a definição dos critérios de elegibilidade (vide Tabela 4).

Tabela 2: Estratégia PICOS para revisão sistemática

PICOS	Definições
População/paciente	Pacientes diagnosticados com HRNB ou RRNB, independentemente da idade ou sexo
Intervenção	Qarziba® (betadinutuximabe) utilizado em qualquer regime
Comparador	Qualquer tratamento; padrão de tratamento
Resultado ¹	Sobrevida global (OS), sobrevida livre de evento (EFS), sobrevida livre da doença (DFS), sobrevida livre de progressão (PFS), morte relacionada ao tratamento, eventos adversos, eventos adversos graves (grau ≥ 3), qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL)
Desenho do estudo	Estudos randomizados e controlados (RCT), estudos não randomizados, estudos de coorte

Nota: ¹ A pesquisa no banco de dados COMET foi realizada em 01/10/2020. Até o momento, não há conjunto de resultados principais definidos para NB.

Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos que avaliam pacientes com HRNB ou RRNB tratados com Qarziba® (betadinutuximabe), redigidos em português, inglês ou espanhol; desenhados como RCT, estudos clínicos não randomizados ou estudos de coorte. Os critérios de exclusão foram: estudos desenhados como fase I, relatos de caso ou séries de caso, revisões, artigos de opinião, comentários, editoriais, painéis de peritos.

O banco de dados a seguir foi pesquisado (vide estratégias completas de pesquisa no Apêndice 1):

- ✓ MEDLINE: (via PUBMED): Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América e Banco de Dados Médicos do *National Institutes of Health*, utilizando a interface PubMed - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- ✓ CENTRAL-Cochrane: Registro Central de Estudos Controlados de Cochrane - <http://www.cochranelibrary.com/>
- ✓ EMBASE: Banco de dados do grupo Elsevier para pesquisa na área biomédica, com cerca de 32 milhões de registros, incluindo vários periódicos europeus e resumos das principais conferências (por exemplo: ISPOR, ASCO, ESMO, etc.) - <https://www.embase.com/>

- ✓ SCOPUS: Banco de dados com dados sobre resumos e citações de literatura revisada por pares: periódicos científicos, livros e conferências - <https://www.scopus.com/>
- ✓ VHL (Biblioteca virtual de saúde): Inclui LILACS - Banco de dados de ciências da saúde para América Latina e Caribe, e outros bancos de dados regionais - <https://pesquisa.bvsalud.org/>

As pesquisas foram extraídas com uso da ferramenta online Rayyan®, na qual duplicidades foram retiradas, e a seleção inicial foi realizada por meio de leitura do título e resumo (triagem). Então, foram realizadas a leitura do texto completo e seleção dos registros de acordo com os critérios de elegibilidade. Todas as etapas foram realizadas por um pesquisador e a validação por um segundo pesquisador médico.

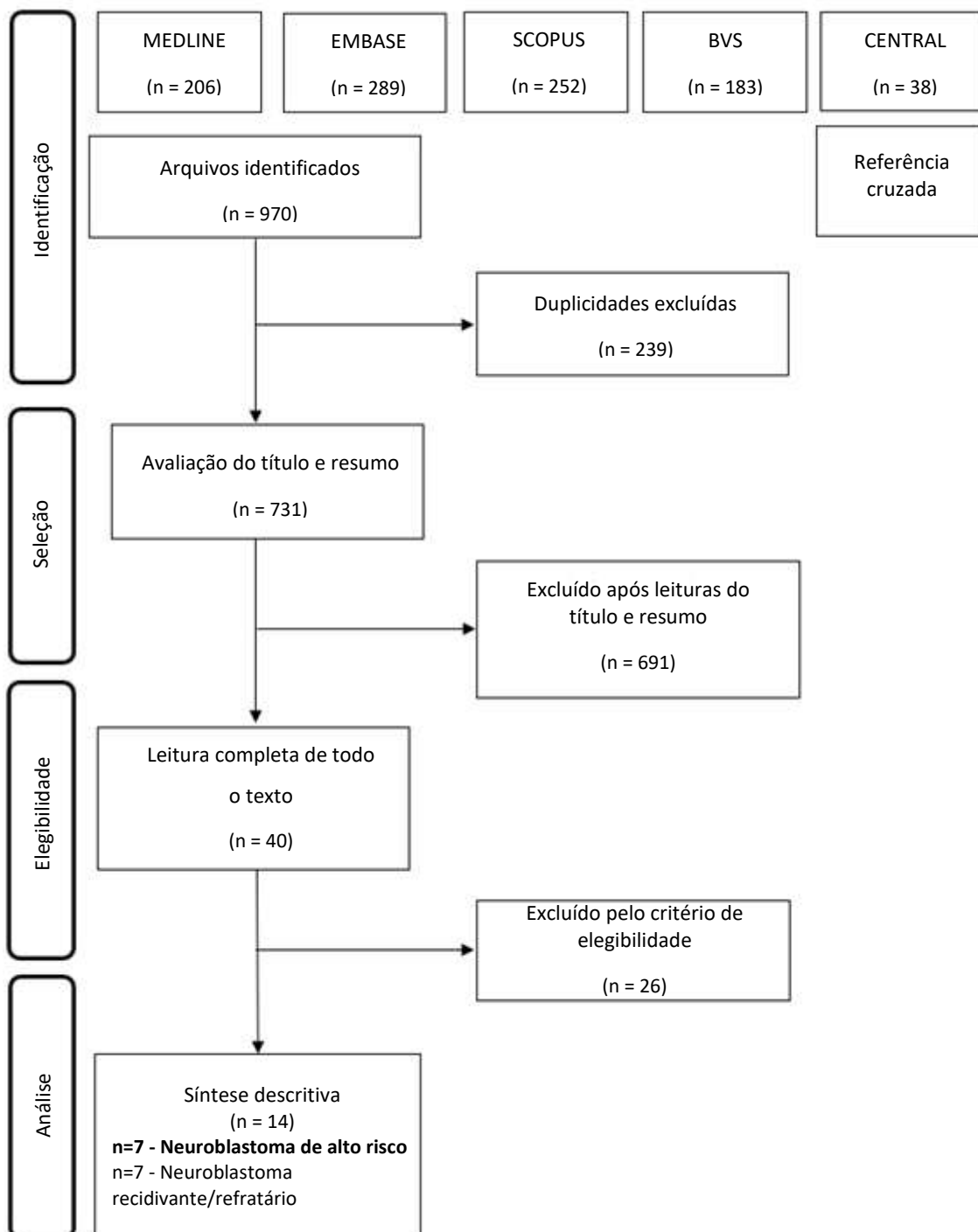
A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de acordo com o desenho do estudo, pelo uso das ferramentas recomendadas pela Colaboração de Cochrane ([Higgins et al., 2021](#)): o Risco de Viés (RoB) 2.0 foi aplicado a RCT ([Sterne et al., 2019](#)), o Newcastle-Ottawa para estudos de observação comparativos longitudinais ([Wells et al., 2012](#)) e a ferramenta de série de casos do Joanna Briggs Institute para estudos clínicos sem grupo comparador direto ([Moola et al., 2017](#)). Os resumos do congresso não foram avaliados quanto à qualidade geral, devido ao acesso limitado as informações completas, podendo comprometer a avaliação do risco de viés.

6.2 Resultados da Revisão Sistemática

A pesquisa e seleção de estudos são descritas na figura 6 até a apresentação do fluxograma PRISMA. Foram incluídos quatorze estudos, sendo 7 para população HRNB e outros 7 para RRNB. Os detalhes da estratégia de pesquisa e estudos excluídos foram descritos no [Apêndice 1](#). A síntese descritiva dos estudos incluídos descreve a evidência de Qarziba para a população HRNB – tratamento de manutenção do neuroblastoma de alto risco.

Uma lista dos principais estudos com Qarziba está no [Apêndice 5](#).

Figura 8: Fluxograma de pesquisa sistemática e seleção de estudos.



6.2.1 Síntese descritiva - Neuroblastoma de alto risco (HRNB)

Foram identificados quatro estudos para a indicação de tratamento de manutenção no neuroblastoma de alto risco: estudo randomizado e controlado (RCT) HR-NBL1/SIOPEN (Ladenstein et al. 2018), duas análises de coorte do mesmo RCT multicêntrico ([Ladenstein et al. 2020b](#) e [Holmes et al. 2020](#)) e uma análise retrospectiva de registros médicos ([Giljevic et al. 2022](#)). Além disso, foram incluídos três resumos de conferência como informações suplementares: [Ladenstein et al. 2019](#) (randomização R4 de HR-NBL1/SIOPEN), [Wex et al. 2019](#) e [Ladenstein et al. 2020a](#) (ambas análises de coorte do estudo HR-NBL1/SIOPEN). As características principais dos estudos são descritas no Apêndice 3 e os principais resultados estão no Apêndice 4.

- **HR-NBL1/SIOPEN ([Ladenstein et al., 2018](#))**

O estudo HR-NBL1/SIOPEN (NCT01704716, EudraCT 2006-001489-17) foi um estudo internacional, aberto, vários braços, fase 3, randomizado e controlado, para avaliar as alternativas terapêuticas para primeira linha de tratamento no neuroblastoma de alto risco. O estudo foi iniciado em 2002 e recrutou mais de 3.000 participantes em 20 países, com mais de 1.000 pacientes tratados com betadinutuximabe ([Pearson et al., 2008](#); [Ladenstein et al., 2017](#); [Ladenstein et al., 2018](#)). O estudo possuiu 5 randomizações que estabeleceram o padrão do SIOPEN para o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco na Europa.

O estudo HR-NBL1/SIOPEN inicialmente incluiu a avaliação de diferentes regimes de indução e consolidação no neuroblastoma de alto risco, e posteriormente um dos objetivos foi comparar betadinutuximabe combinado com ácido 13-cis-retinoico (13-cis-AR, isotretinoína) com ácido 13-cis-retinoico em monoterapia. O estudo foi identificado como APN311-301. Contudo, quando a combinação de imunoterapia de dinutuximabe com 13-cis-RA + IL-2 + GM-CSF¹ demonstrou melhorar os resultados em comparação à monoterapia com 13-cis-RA (Yu et al., 2010), foi considerado não ético continuar o estudo sem todos os pacientes se beneficiarem da imunoterapia anti-GD2 com betadinutuximabe.

¹ GM-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos

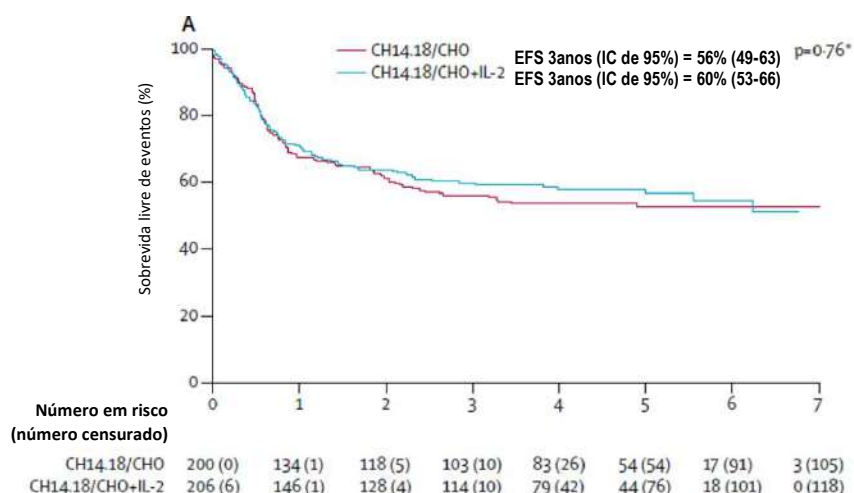
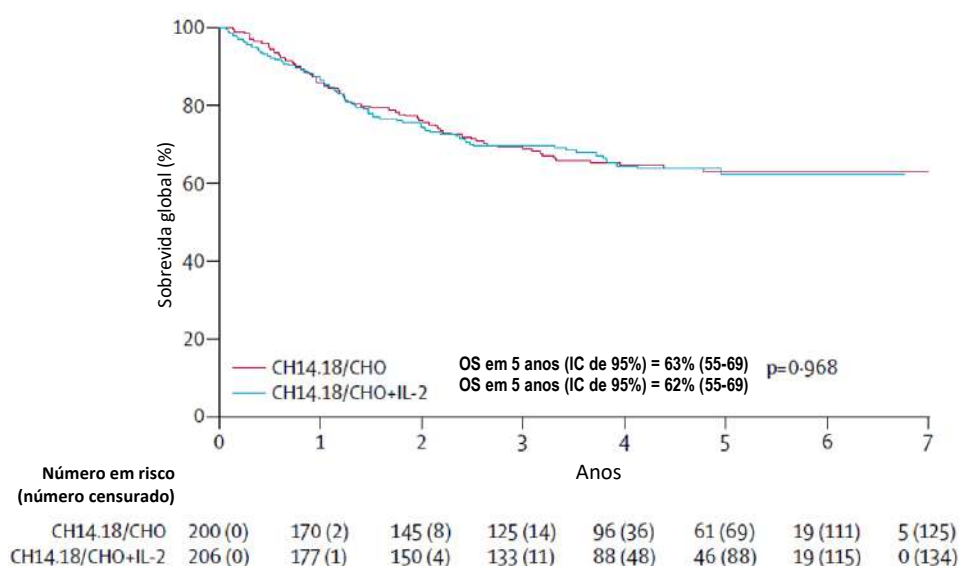
Como resultado, a randomização foi modificada e o estudo HR-NBL1/SIOPEN foi reiniciado como APN311-302 para investigar se a combinação com IL-2 demonstrou benefício em relação à imunoterapia com betadinutuximabe isoladamente, uma vez que dados anteriores de estudos clínicos e pré-clínicos sugeriram que o uso de dinutuximabe adicionado à IL-2 apresentou um efeito imunomodulador ([Ladenstein et al., 2018](#)).

Todos os pacientes elegíveis receberam quimioterapia de indução, terapia de consolidação mieloablativa e transplante de células-tronco. Apenas pacientes que atingiram no mínimo uma resposta parcial foram incluídos na randomização, e doença progressiva foi um critério de exclusão. Betadinutuximabe foi administrado com uso do ciclo de 5 dias de infusão curta, em uma dose de 20 mg/m²/dia, infusão de 8 horas nos dias 8 a 12 (dose total de 100 mg/m² por ciclo), com 5 ciclos com um intervalo de 35 dias.

No total, 406 pacientes foram randomizados entre 60 e 90 dias após quimioterapia de dose elevada e resgate autólogo de célula-tronco, para receber betadinutuximabe e isotretinoína oral ou betadinutuximabe com IL-2 subcutânea e isotretinoína oral, incluindo 64% de meninos com idade média de 3 anos (variação: 0,6-20 anos); 380 pacientes receberam o tratamento atribuído. O INSS do tumor foi estágio 4 em 89% e 44% relataram amplificação de MYCN. O endpoint primário foi sobrevida livre de eventos (SLE) de 3 anos e o principal endpoint secundário foi sobrevida global (OS).

O acompanhamento mediano foi de 4,7 anos (IQR 3,9-5,3). Devido à toxicidade, 117 (62%) de 188 pacientes atribuídos a betadinutuximabe e IL-2 subcutânea receberam seu tratamento alocado, em contraste com 160 (87%) de 183 pacientes que receberam betadinutuximabe isoladamente ($p < 0,0001$).

Na análise de intenção de tratamento, não houve diferenças significativas entre os grupos nos resultados: a sobrevida livre de eventos em 3 anos foi de 56% (IC de 95% 49–63) versus 60% (53–66) (Figura 9). A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 53% (45–60) vs 57% (49–63). A sobrevida global em 3 anos foi de 69% (62–75) vs 70% (63–75) e a sobrevida global em 5 anos foi de 63% (55–69) vs 62% (55–69), para pacientes atribuídos ao grupo apenas com betadinutuximabe versus grupo betadinutuximabe mais IL-2 subcutânea foram respectivamente (Figura 10).

Figura 9: Taxa de sobrevida livre de evento em 3 anos para Qarziba ou Qarziba + IL-2**Figura 10: Taxa de sobrevida global em 5 anos para Qarziba ou Qarziba + IL-2**

Fonte: ([Ladestein et al., 2018](#))

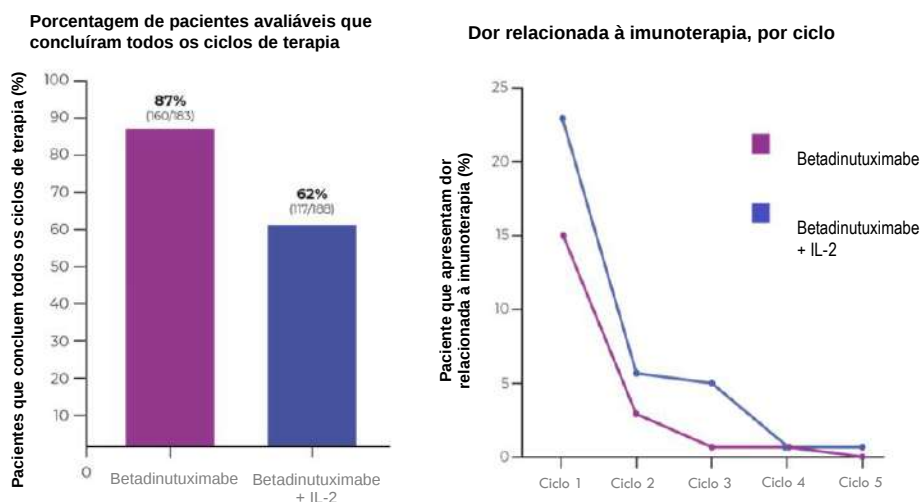
Com relação à tolerabilidade, a maior parte das toxicidades é autolimitante, gradualmente se tornando menos frequente nos ciclos subsequentes, se resolve logo após a cessação do tratamento e é tratável ([Ladestein et al., 2018](#)).

Quatro pacientes morreram por toxicidade, 2 em cada grupo. Os eventos adversos grau 3-4 mais comuns foram reações de hipersensibilidade (19 [10%] de 185 pacientes no grupo betadinutuximabe vs 39 [20%] of 191 pacientes no grupo dinutuximabe mais IL-2 subcutânea), extravasamento capilar (cinco [4%] de 119 vs 19 [15%] de 125), febre (25 [14%] de 185 vs 76 [40%] de 190), infecção (47 [25%] de 185 vs

64 [33%] de 191), dor relacionada à imunoterapia (19 [16%] de 122 vs 32 [26%] de 124) e comprometimento da condição geral (30 [16%] de 185 vs 78 [41%] de 192).

Dos pacientes incluídos no estudo, 87% no grupo Qarziba e 62% no grupo DNB + IL-2 concluíram todos os ciclos de tratamento, e o nível de severidade 3-4 e dor relacionada à imunoterapia foram gradualmente reduzidos com a evolução do tratamento, de 15% para 0% (grupo Qarziba) e de 23% para 1% (grupo Qarziba+IL-2) (Figura 11) ([Ladenstein et al., 2018](#))

Figura 11: Os resultados do estudo de tolerabilidade de APN311-302



Os resultados revelaram que Qarziba como tratamento único em comparação a Qarziba + IL-2 apresentou taxa de sobrevida semelhante. Em comparação ao grupo Qarziba+IL-2, o grupo Qarziba apresentou uma maior proporção de pacientes que concluíram o tratamento completo (87% vs 62%, $p < 0,0001$) e com menor incidência de reações adversas grau 3-4. Estes resultados confirmam Qarziba como uma monoterapia sem sua combinação com interleucina 2.

Os resultados dos endpoints são ilustrados no Apêndice 3 (Tabela 17).

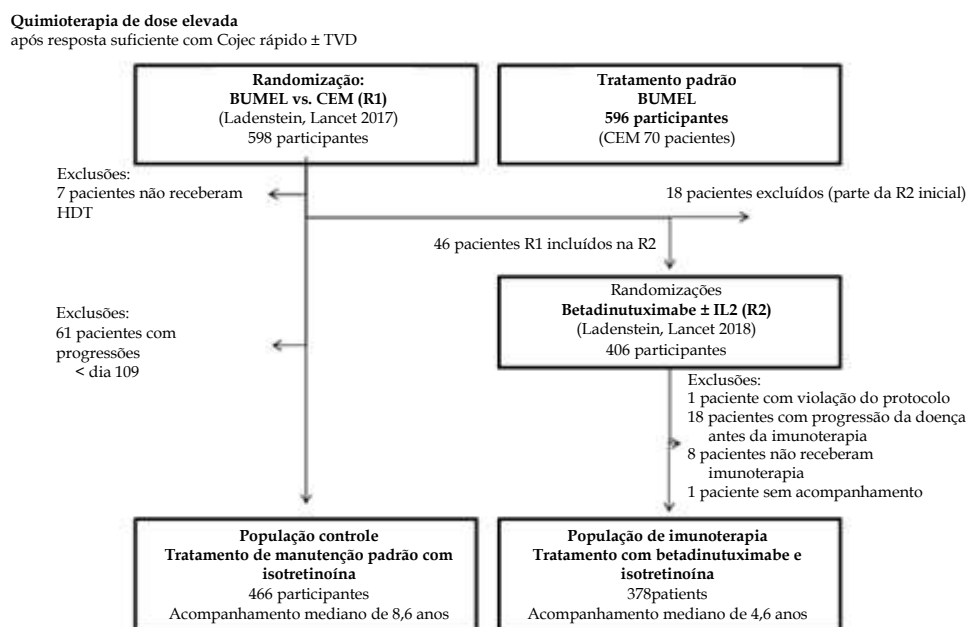
- **Ladenstein, 2020b** ([Ladenstein et al., 2020b](#))

O estudo de Ladenstein (2020b) é uma coorte do estudo HR-NBL1/SIOPEN que objetivou comparar um braço randomizado de pacientes tratados com betadinutuximabe (randomização R2) com um grupo controle no mesmo estudo, no

qual os pacientes receberam apenas isotretinoína na fase de manutenção, sem imunoterapia (randomização R1), para diferentes tratamentos de consolidação, em um período antes da aprovação de betadinutuximabe ([Ladenstein et al., 2020b](#)). Antes da fase de manutenção, ambos os grupos receberam terapia de indução padrão e quimioterapia em dose elevada com resgate autólogo de células tronco, seguido por cirurgia e radioterapia no local do tumor primário.

O grupo betadinutuximabe incluiu 378 pacientes que receberam dinutuximabe + 13-cis-RA ± IL-2. Um total de 466 pacientes foi incluído no braço controle, conforme mostrado em Figura 12.

Figura 12: Fluxograma do estudo por Ladenstein, 2020b, coorte do RCT HR-NBL1/SIOPEN.



BUMEL: quimioterapia de dose elevada com bussulfano-melfalana; CEM: quimioterapia de dose elevada com carboplatina, etoposídeo, melfalana; TVD, topotecana, vincristina e doxorrubicina; isotretinoína (13-cis-RA).

Ambas as populações na comparação foram equilibradas em relação ao sexo (63% de meninos no braço betadinutuximabe e 61% no braço controle), doença estágio 4 (90% no braço betadinutuximabe, 87% no braço controle) e amplificação de MYCN (betadinutuximabe 39%, controle 43%) (**Tabela 3**). A resposta antes de quimioterapia de dose elevada foi similar: o braço que recebeu betadinutuximabe apresentou 34% de resposta completa, 43% com resposta parcial muito boa e 23% com resposta parcial. No grupo controle, as respostas foram 39%, 36% e 24%, respectivamente.

Tabela 3: Características dos pacientes no estudo HR-NBL1/SIOPEN

Características		População controle		População de imunoterapia	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Total	número	466		378	
Sexo	Feminino	180	39%	140	37%
	Masculino	286	61%	238	63%
Idade	< 1,5 ano	64	13%	55	14%
	1,5-< 5 anos	333	71%	254	67%
	≥ 5 anos	69	15%	69	18%
		2.70		2.87	
Estágio	Localizado	60	13%	32	8%
	Estágio 4	406	87%	339	90%
	Estágio 4s	0	0%	7	2%
Estágio MYCN	MNA NR	27	6%	16	4%
	MNA não	217	57%	197	61%
	MNA sim	162	43%	126	39%
MC	NR	23	5%	23	6%
	0	60	14%	32	9%
	1	70	16%	35	10%
	2	136	31%	112	32%
	3	120	27%	112	32%
	> 3	57	13%	64	18%
TVD	NR	23	5%	10	3%
	Não	391	88%	250	68%
	Sim	52	12%	118	32%
Cirurgia	CME	318	76%	261	75%
	IME	101	24%	87	25%
Status antes de	NR	25	5%	33	9%
	CR	174	39%	116	34%
	VGPR	159	36%	149	43%
	PR	108	24%	80	23%
HDT	BuMel	257	55%	348	92%
	CEM	209	45%	30	8%
Status antes de	NR	58	12%	17	4%
	CR	258	63%	210	58%
	VGPR	93	23%	99	27%
	PR	57	14%	52	14%

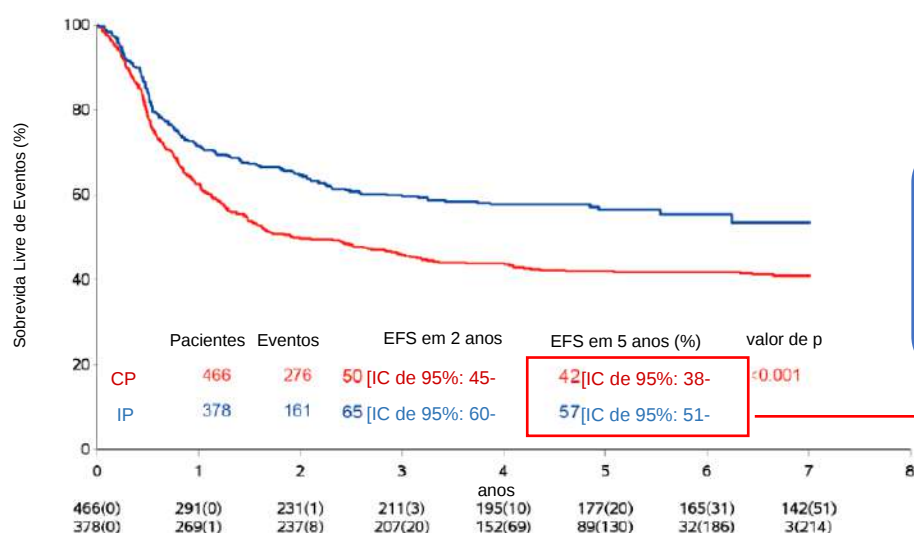
MNA = amplificação de MYCN; não = não presente e sim = presente; MC = compartimentos metastáticos; TVD = topotecana, vincristina e doxorrubicina; HDT = quimioterapia de dose elevada; BuMel = quimioterapia de dose elevada com bussulfano e melfalana; CEM = quimioterapia de dose elevada com carboplatina, etoposídeo e melfalana; NR = não relatado; CR = remissão completa; VGPR = remissão parcial muito boa; PR = remissão parcial; CME = excisão macroscópica completa e IME = excisão macroscópica incompleta.

Foi observado um benefício significativo com terapia com betadinituximabe em comparação ao grupo controle nos principais resultados de EFS, OS e incidência cumulativa de recidiva no período de comparação de 7 anos. A EFS em 5 anos foi de 57%

(IC de 95%: 51%, 62%) para o grupo betadinutuximabe em comparação a 42% (IC de 95%: 38%, 47%) para o grupo controle ($p<0,001$). Os resultados de EFS são apresentados em Figura 13.

Na análise multivariada, o tratamento com betadinutuximabe foi associado ao risco reduzido de recidiva registrado pela EFS, com uma HR de EFS em 5 anos de 0,57 (IC de 95% 0,44, 0,74, $p=0,0001$). (Observar que na publicação fonte foi relatado como uma HR para o comparador versus betadinutuximabe. Relatado aqui como recíproca (1/HR) do valor fonte para betadinutuximabe versus comparador.)

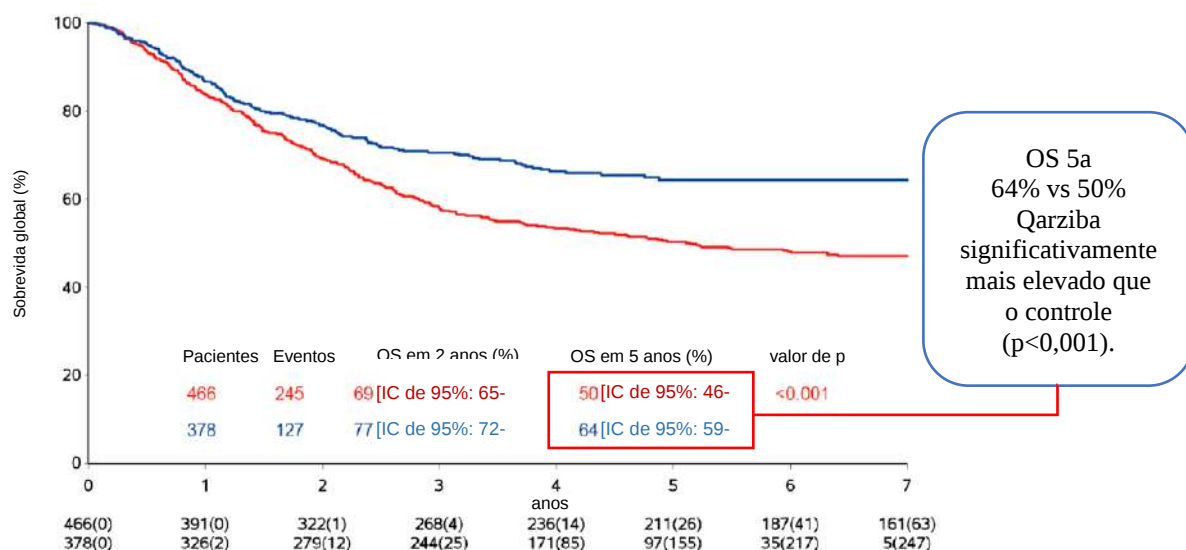
Figura 13: Dados de sobrevida livre de eventos (EFS) de Ladenstein, 2020b.



CP, população controle; IP, imunoterapia

A OS em 5 anos para o grupo betadinutuximabe foi de 64% (IC de 95%: 59%, 69%), em comparação a 50% (IC de 95% 46%, 55) no grupo controle, demonstrando um benefício clinicamente e estatisticamente significativo ($p<0,001$) e prolongado de terapia com betadinutuximabe (Figura 14).

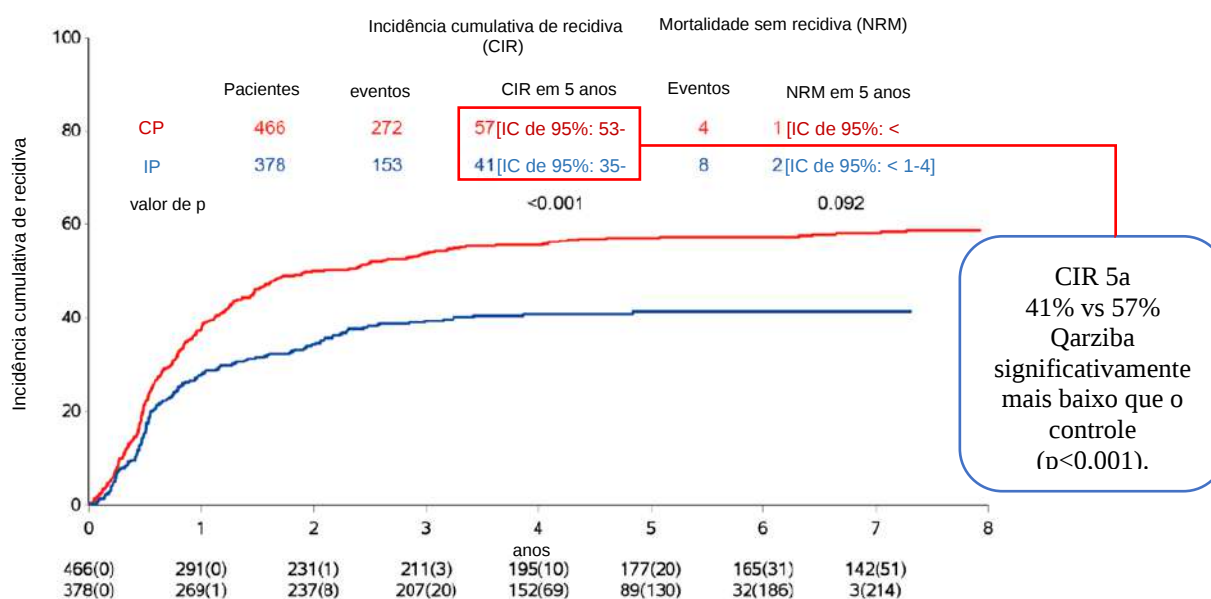
Figura 14: Dados de sobrevida global (OS) de Ladenstein, 2020b.



CP: população controle; IP: imunoterapia

A incidência cumulativa de recidiva/progressão (CIR) em 5 anos foi de 41% (IC de 95%: 37%, 47%) para betadinutuximabe e 57% (IC de 95%: 53%, 61%) para os pacientes controle ($p < 0,001$) (Figura 15). As curvas de EFS e CIR demonstram que a ampla maioria das recidivas ocorre precocemente, de modo condizente com o alcance de cura em pacientes que sobreviveram além do ano 5.

Figura 15: Incidência cumulativa de dados de recidiva de Ladenstein, 2020b.



CIR: incidência cumulativa de recidiva; CP: população controle; IP: imunoterapia; NRM: mortalidade sem recidiva.

Paciente sem imunoterapia ($p < 0,0001$, razão de risco cumulativa, cHR 1,75; IC de 95% 1,36-2,25) apresenta maior risco de recidiva. Além disso, considerando que houve uma diferença na distribuição do tipo de quimioterapia de dose elevada utilizada nos dois grupos, a relação entre os dois tipos de quimioterapia de dose elevada e imunoterapia foi analisada pelo ajuste dos fatores de correlação de correção. Os resultados revelaram que a razão de risco da sobrevida livre de eventos em 5 anos é melhor no grupo imunoterapia (IP) que no controle (CP), independentemente de terem recebido BUMEL ou CEM anteriormente ().

Tabela 4: Razões de risco de sobrevida livre de eventos em 5 anos (Ladenstein et al., 2020).

	Fator de risco	Características	Pseudovalores para EFS em 5 anos cHR (IC de 95%)	Valor de p
(A)	Análise multivariada			
	Coorte de imunoterapia vs. controle		1.75 (1.36–2.25)	<0.0001
(B)	Análise de subgrupo de acordo com HDT (após ajuste para idade, estágio, MC, TVD e status antes do tratamento de manutenção)			
	BUMEL	IP vs. CP	1.6 (1.2–2.1)	0.001
	CEM	IP vs. CP	3.0 (1.5–5.8)	0.002

Para calcular a eficácia de Qarziba no tratamento de manutenção, os dados do HR-NBL1 SIOPEN R1 vs R2 foram utilizados para ajuste de uma análise de modelo de riscos proporcionais de Cox. A razão de risco para OS ajustada para tratamento de consolidação anterior (BuMel versus CEM), idade ao diagnóstico, status de MYCN e estágio do INSS foi HR=0,70 [IC de 95%: 0,54-0,91]. Qarziba melhora a chance de sobrevida em crianças com neuroblastoma de alto risco.

- **Holmes et al., 2020 ([Holmes et al., 2020](#))**

Holmes e colegas (2020) objetivaram investigar o impacto da extensão da ressecção do tumor primário avaliada pelo cirurgião na progressão local e sobrevida em pacientes do estudo HR-NBL1/SIOPEN. Os dados de sobrevida global foram incluídos em uma análise secundária e, devido a estes dados suplementares, este estudo foi incluído em nossa análise. A análise avaliou 1.531 com neuroblastoma de alto risco com estágio 4 por mais de 1 ano ou 4S com amplificação de MYCN por menos de 1 ano e conclusão

de indução COJEC rápido (cisplatina, vincristina, carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida) sem progressão.

Foi demonstrado que a extensão de ressecção avaliada pelo cirurgião, excisão macroscópica completa (CME) ou ressecção macroscópica incompleta (IME) apresentou melhora na sobrevida global após exposição à imunoterapia: a probabilidade de OS em 5 anos melhorou de 0,36 a 0,54 para CME e de 0,29 a 0,45 no subgrupo IME.

Na análise multivariada de sobrevida em pacientes tratados com imunoterapia com betadinutuximabe versus coorte histórica sem imunoterapia, a sobrevida livre de eventos foi HR 1,5 (IC de 95% 1,3-1,7) $p < 0,0001$ ou expressa como 1/HR: HR de sobrevida livre de eventos = (IC de 95% 0,59-0,77) $p < 0,0001$. A sobrevida global foi HR 1,6 (1,4-1,9) $p = 0,0070$ ou expressa como 1/HR: HR de sobrevida global = 0,63 (0,53-0,71) $p = 0,0070$.

- **Giljevic et al., 2022 ([Giljevic et al., 2022](#))**

Giljevic e colegas realizaram uma análise retrospectiva dos registros médicos de 11 pacientes com neuroblastoma de alto risco que receberam terapia de manutenção com betadinutuximabe na prática clínica de um hospital infantil na cidade de Zagreb, Croácia, entre 2012 e 2021. Para avaliar os resultados da terapia, os dados de pacientes tratados com betadinutuximabe foram comparados a dados de 12 pacientes tratados em maio de 2017 no mesmo hospital, antes da disponibilização de betadinutuximabe (controle histórico).

Pacientes tratados em terapia de manutenção com betadinutuximabe receberam até 5 ciclos da droga em uma dose de 10 mg/m² ao dia, como uma infusão contínua por 10 dias; um paciente recidivou depois de receber um ciclo e outro interrompeu o tratamento após 4 ciclos devido a um evento adverso. Isotretinoína foi administrada concomitantemente a quatro pacientes e IL-2 concomitante (antes da publicação dos estudo HR-NBL1 SIOPEN) a três pacientes. Todos os pacientes no grupo sem imunoterapia receberam terapia de manutenção apenas com isotretinoína.

Pacientes que receberam betadinutuximabe apresentaram sobrevida livre de eventos (mediana de 40 meses) e sobrevida global mais longas (50 meses) que aqueles que não receberam imunoterapia (12,9 meses e 20,7 meses, respectivamente).

No grupo betadinutuximabe, 8 de 11 pacientes atingiram remissão completa do tumor, com uma duração mediana da remissão de 5 anos e 2 meses (variando de 1 ano e 3 meses a 6 anos e 2 meses), um paciente que recebeu 4 ciclos da droga apresentou doença estável (o tratamento foi descontinuado devido a eventos adversos: hipertensão no primeiro ciclo, insuficiência renal no terceiro e paresia facial no quarto) e dois morreram devido à doença, ambos um ano e dez meses após o diagnóstico (um deles depois de receber um ciclo de DNB). No grupo sem imunoterapia, apenas 1 paciente apresentou remissão completa, que foi mantida durante o acompanhamento de 9 anos e 2 meses, e os outros 11 pacientes morreram devido à progressão do tumor, entre quatro meses e seis anos e quatro meses após o diagnóstico.

Houve um desequilíbrio entre os grupos em relação às suas respostas aos tratamentos antes da terapia de manutenção, o que pode ter contribuído para os melhores efeitos no grupo que utilizou DNB. No grupo DNB, 7 pacientes atingiram uma resposta completa e 4 apresentaram uma resposta parcial muito boa; no grupo sem imunoterapia, 2 pacientes atingiram uma resposta completa, 5 apresentaram uma resposta parcial muito boa, 1 apresentou uma resposta parcial e 4 pacientes não responderam (3 pacientes morreram e 1 paciente não recebeu terapia mieloablativa ou transplante devido à hipertensão pulmonar).

Todos os pacientes que receberam betadinutuximabe apresentaram no mínimo um evento adverso no primeiro ciclo e alguns também apresentaram um evento adverso no segundo ciclo. Em geral, a droga foi bem tolerada e os eventos adversos foram tratáveis, os mais comuns sendo febre, retenção de fluidos indicativa de síndrome de extravasamento capilar, hipotensão, hipóxia e diarreia.

Informações suplementares - Resumos

- **Ladenstein 2019 ([Ladenstein et al. 2019](#))**

Este estudo é um estudo fase II, randomizado, e representa a randomização R4 do estudo HR-NBL1/SIOPEN (NCT01704716). Ainda está em andamento, com resultados apresentados na conferência da ASCO como um resumo, porém ainda não publicados. Neste estudo, scIL2 em dose reduzida em combinação com DNB-LTI (10 mg/m²/dia, infusões por 24 horas por 10 dias consecutivos) e isotretinoína oral foram testadas, e a

toxicidade e eficácia foram avaliadas em 408 pacientes com neuroblastoma de alto risco, acompanhados por uma mediana de 1,8 ano. Pacientes com ≤ 9 meses entre o diagnóstico e o HDT/SCT que atingiram no mínimo uma resposta parcial antes de HDT/SCT e sem progressão posterior foram randomizados para receber DNB-LTI + isotretinoína (n = 205) ou DNB-LTI + isotretinoína + IL2 subcutânea 3×10^6 UI/m² (nos dias 1-5; 8, 10, 12, 14 e 16) (n = 203).

Não houve diferenças entre os grupos na sobrevida livre de eventos e sobrevida global em 2 anos. Toxicidade graus 3 e 4 foi menor no grupo com DNB vs DNB+sclIL2 para febre e dor, e não foi observada diferença significativa para condição geral, alergia, extravasamento capilar, elevação de enzimas hepáticas e toxicidades neurológicas.

Estes resultados confirmam que IL-2 para pacientes não possui benefício adicional na taxa de sobrevida, e o tratamento com Qarziba isoladamente deverá ser considerado. Além disso, os resultados da randomização R4 confirmam a eficácia de Qarziba demonstrada anteriormente na randomização R2. O estudo também demonstrou que infusões de curto e longo prazos de Qarziba possuem eficácia comparável ([Ladenstein et al., 2019](#)).

- **Wex et al., 2019 ([Wex et al., 2019](#))**

O resumo para conferência com nova análise de Wex et al. apresentado na conferência ISPOR (2019) apresentou dados sobre sobrevida global de 6,9 anos, uma razão de risco de OS de 0,70 foi obtida [IC de 95%: 0,54-0,91] ajustada para consolidação anterior (BuMel vs CEM), idade ao diagnóstico, status de mutação MYCN e estágio de acordo com INSS, com uma população de 817 pacientes na mesma coorte descrita acima no estudo de Ladenstein, 2020b (Tabela 3) ([Wex et al., 2019](#)).

- **Ladenstein et al. 2020a**

No resumo para conferência apresentado na ASCO (2019), os autores objetivam investigar fatores de risco em pacientes tratados com betadinutuximabe e modelos de pontuação de risco para avaliar futuras estratégias de tratamento. Um dos dados secundários apresentados foi uma análise multivariada que comparou a infusão de

longo prazo (LTI: 10 dias) com infusão de curto prazo (STI: 5 dias) para pacientes estágio 4 no resultado de sobrevida livre de eventos. Os resultados revelam que não há diferença em termos de EFS em comparação ao tempo de infusão (HR: 1,04 IC de 95% 0,79-1,39) ([Ladenstein et al., 2020a](#)).

Resumo de evidência sobre eficácia da terapia de manutenção em pacientes em alto risco

Para 844 pacientes com neuroblastoma de alto risco de 20 países que receberam terapia de indução e de consolidação, realizaram acompanhamento mediano: de 5,8 anos, no grupo imunoterapia com Qarziba (n=378) e grupo controle (n=466). A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 57% vs 42% (p< 0,001), a sobrevida global em 5 anos foi de 64% vs 50% (p<0,001) e a incidência cumulativa de recorrência em 5 anos foi de 41% vs 57% (p<0,001). A análise multivariada de EFS em 5 anos revela que o paciente com Qarziba (HR 0,57 [IC de 95%: 0,44–0,74] apresentou menor risco de recidiva. ([Ladenstein et al., 2020b](#)) A razão de risco para OS ajustada para tratamento de consolidação anterior (BuMel versus CEM), idade ao diagnóstico, status de MYCN e estágio do INSS foi HR=0,70 [IC de 95%: 0,54-0,91]. Pacientes tratados com Qarziba apresentaram uma taxa de sobrevida crônica significativamente mais elevada. ([Wex et. al., 2019](#)).

6.2.1.1 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação de qualidade dos estudos incluídos para manutenção em primeira linha de neuroblastoma de alto risco foi realizada de acordo com a ferramenta de escolha para cada um dos desenhos do estudo, conforme descrito na metodologia. A qualidade geral do estudo, considerando o resultado primário e as principais limitações, foi descrita na Tabela 5. Uma vez que não é possível avaliar a qualidade dos resumos, não são apresentados na tabela abaixo. A avaliação de qualidade completa pode ser encontrada no [Apêndice 4](#) do material suplementar.

Tabela 5: Avaliação da qualidade de estudos incluídos de neuroblastoma de alto risco - manutenção na primeira linha

Autor, ano	Tipo de estudo	Ferramenta utilizada	Qualidade geral	Principais limitações dos estudos
Ladenstein et al., 2018	RCT	ROB 2.0	Alta	Estudo clínico randomizado, aberto, com características metodológicas adequadas e baixo risco de viés para o endpoint de sobrevida global.
Ladenstein et al., 2020b	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	New-Castle Ottawa	Moderada	Coorte derivada de um estudo multicêntrico de controle de braço e período diferentes (contudo, os mesmos critérios de inclusão e exclusão e características basais semelhantes). Caracterização da população e endpoints adequados. Foi realizado ajustes de fatores de confusão e de risco

Holmes et al., 2020	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	New-Castle Ottawa	Baixo	Coorte do estudo SIOPEN, a excisão não foi o endpoint principal e pode induzir viés de seleção devido à característica de exposição. Com ajuste para fatores de confusão. Diferenças entre grupos e dados ausentes podem influenciar o resultado.
Giljevic et al., 2022	Revisão retrospectiva de prontuário	JB1	Alta	Todos os pacientes tratados no hospital foram avaliados, e a qualidade foi elevada, considerando os dois grupos de pacientes separadamente. Enquanto isso, as comparações dos resultados entre os grupos foram limitadas pela ausência de semelhança das características clínicas entre grupos e ausência de análise estatística.

6.3 Discussão dos Resultados da Revisão Sistemática

A avaliação e classificação da evidência envolvem avaliação da magnitude do benefício do tratamento (eficácia e segurança), bem como grau de incerteza no cálculo no contexto da indicação licenciada. A base de evidência para esta avaliação é frequentemente limitada para terapias em indicações órfãs, devido à natureza das condições e desafios no desenvolvimento clínico, que são de particular relevância em indicações pediátricas. As limitações de evidência em terapias órfãs e a incerteza associada são amplamente reconhecidas na tomada de decisão clínica e aceitas pelos pagadores ([Drozd et al., 2021](#)).

Um resumo recente sobre os principais fatores considerados na avaliação de certeza de diferentes drogas órfãs declarou que, para Qarbiza®, a evidência demonstra que mais de 1.000 pacientes pediátricos foram estudados no estudo multicêntrico, aberto, prospectivo com controle histórico a partir da randomização do mesmo estudo; estudos prospectivos, multicêntricos, de braço único com controles históricos também estão disponíveis; o comparador destes estudos é comumente utilizado na prática (Comparador de terapia convencional; sem imunoterapia); OS e EFS são os endpoints principais; há dados de acompanhamento disponíveis até 7 anos e de dose e duração do tratamento (limitados a 5 ciclos); Os regimes de infusão de 5 ou 10 dias são bem definidos ([Drozd et al., 2021](#)).

A revisão sistemática revelou que betadinutuximabe é eficaz para melhora da sobrevida no tratamento de manutenção do neuroblastoma de alto risco.

Para neuroblastoma de alto risco, imunoterapia já é reconhecida como tratamento de escolha para manutenção após transplante de medula óssea na maior parte dos protocolos internacionais e diretrizes terapêuticas ([Yu et al., 2010](#); [Yu et al., 2015](#); [Simon et al., 2017](#); [National Cancer Institute, 2019](#)). Tas e colegas demonstraram que a sobrevida global em 5 anos de pacientes com doença estágio 4 aumentou de 19% em 1990 para 44% em 2014 em um banco de dados de registro holandês. A introdução de imunoterapia anti-GD2 foi associada a sobrevida significativamente elevada (HR: 0,37 – IC de 95% 0,19-0,72, $p < 0,01$) ([Tas et al., 2020](#)).

Em 2010, o SIOOPEN não considerou ético tratar pacientes sem betadinutuximabe (Qarziba®) após ganho de sobrevida no estudo inicial COG-ANBL0032 com dinutuximabe (Unituxin®) ([Yu et al., 2010](#)). Assim, questões éticas sobre estudos para avaliar a eficácia caracterizam o maior impedimento para a geração de evidência com comparações diretas de estudos clínicos randomizados.

Assim, a randomização planejada para avaliar Qarziba® mais ácido retinóico (RA) vs RA isoladamente em pacientes com HRNB (estudo APN311-301) foi modificada, incluindo Qarziba® em todos os grupos em uma segunda randomização para investigar o valor da adição de IL-2 à imunoterapia, isto é, Qarziba® + RA vs Qarziba® + RA + IL-2 (estudo HR-NBL1/SIOOPEN). O estudo demonstrou que a sobrevida global em 5 anos é de 63% para manutenção após transplante no neuroblastoma de alto risco. A combinação de Qarziba® com IL-2 para imunoterapia com Qarziba® isoladamente não causou benefício adicional e aumentou o risco de reações adversas. Estes resultados confirmam Qarziba® como uma monoterapia sem combinação com interleucina 2, mesmo em doses reduzidas ([Ladenstein et al., 2018](#); [Ladenstein et al., 2019](#)).

Além disso, no estudo de Ladenstein (2020b), uma coorte do estudo HR-NBL1/SIOOPEN tratada com Qarziba® (randomização R2) foi comparada a um grupo controle no mesmo estudo, no qual os pacientes receberam apenas isotretinoína na fase de manutenção (randomização R1, sem imunoterapia). A sobrevida global mediana 5 anos foi de 64% (IC de 95% 59-69%) versus 50% (46-55), com HR = 0,57 (0,44-0,74), e a sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 57% (51-62) vs 42% (38-47), respectivamente ([Ladenstein et al., 2020b](#)).

A sobrevida global foi registrada no acompanhamento crônico e os dados de 6,9 anos revelam uma HR de OS em 5 anos de 0,70 [IC de 95%: 0,54-0,91] em favor de

Qarziba® (betadinutuximabe) em comparação à monoterapia com isotretinoína ([Wex et al., 2019](#)).

Dados do mundo real de crianças que receberam terapia de manutenção com betadinutuximabe na prática clínica de um hospital infantil na Croácia confirmam os achados dos estudos HR-NBL1/SIOPEN. Uma comparação com uma coorte histórica de pacientes tratados no mesmo centro antes de betadinutuximabe estar disponível demonstrou que pacientes tratados com Qarziba® apresentaram EFS (mediana de 40 meses) e OS (50 meses) mais longas que aqueles que não receberam imunoterapia (12,9 meses e 20,7 meses, respectivamente) ([Giljevic et al., 2022](#)).

Os dados comparativos no estudo da Croácia podem ser de difícil interpretação, uma vez que os grupos Qarziba® e controle apresentaram respostas diferentes após terapia de indução. Além disso, a EFS mediana de 40 meses com Qarziba® não foi tão boa como no estudo SIOPEN, no qual a EFS mediana não foi atingida mesmo após 9 anos – provavelmente refletindo o prognóstico reservado dos pacientes na visita basal, por exemplo, quase 50% apresentaram amplificação de MYCN. Ainda assim, os dados também confirmam a eficácia de Qarziba®.

Neste contexto, Qarziba® foi recomendado por agências de avaliação de tecnologias em saúde na Inglaterra (National Institute for Health and Care Excellence - NICE), Escócia (Scottish Medicines Consortium - SMC), Irlanda, Bélgica, Suécia, Polônia, Austrália, Taiwan e Hong Kong para tratamento de manutenção em pacientes com neuroblastoma de alto risco que responderam à indução e ao transplante de células tronco.

6.3.1 Conclusões terapêuticas

- A eficácia de Qarziba® foi estabelecida em estudos clínicos que envolvem mais de 1.000 pacientes, consistentemente para a infusão de curto prazo (STI, 5 dias) e infusão de longo prazo (LTI, 10 dias), com uma dose recomendada de 100 mg/m².
- Qarziba® com RA e com ou sem IL-2 fornece efetividade superior a RA isoladamente, com um perfil de segurança tolerável, tratável e provavelmente inferior. Uma vez que não há RCTs diretamente comparativos de Qarziba® vs RA,

comparações correspondentes de Qarziba® vs controles históricos adequados no HRNB fornecem as principais evidências clínicas.

- É importante observar que o desenho do estudo para os estudos clínicos foi estabelecido por grupos internacionais cooperativos de clínicos, e não pela indústria farmacêutica.
- Uma vez que NB é uma doença rara, o corpo de evidência é considerável e robusto. Importante observar que OS e EFS foram obtidas em um estudo importante com um grande tamanho de amostra (devido ao contexto de uma população muito pequena). Isto provavelmente reduzirá o viés resultante da ausência de uma comparação randomizada. Além disso, a comparação principal, embora não randomizada, se baseou nos braços prospectivos do mesmo RCT com os mesmos critérios de inclusão/exclusão. Isto é único em doenças raras.

7 Referências

APEIRON Biologics AG (2015). APN311-303: Retrospective analysis of data collected during the administration of ch14.18/CHO continuous infusion combined with subcutaneous aldesleukin (IL-2) in patients with high risk neuroblastoma under a compassionate use program.

APEIRON Biologics AG (2016a). APN311-302: Interim data analysis on safety and efficacy of ch14.18/CHO from data collected in the high risk neuroblastoma (HRNB1) study 1.5 of SIOP-Europe (SIOPEN): Final Version 1.0.

APEIRON Biologics AG (2016b). APN311-303 Historic Control Report: Historic control data analysis of patients with primary relapsed Neuroblastoma - Comparison with similar patient population treated With CH14.18/CHO in study APN311-303: Final Version 2.

APEIRON Biologics AG (2016c). APN311-303: Amendment.

APEIRON Biologics AG (2017a). APN311-202 and APN311-303 Historic Control Report: Historic control data analysis of relapsed neuroblastoma patients from high risk neuroblastoma study HR-NBL-1: Final Version 1.0.

APEIRON Biologics AG (2017b). APN311-302 Historic Control Report Historic control data analysis of patients with high risk Neuroblastoma - Comparison with similar patient population treated With CH14.18/CHO in study APN311-302: Final Version 1.

APEIRON Biologics AG (2019). APN311-202 Historic Control Report: Historic control data analysis of patients with relapsed neuroblastoma - Comparison with similar patient population treated with CH14.18/CHO in Study APN311-202

APEIRON Biologics AG (2022). A Phase I/II Dose Schedule Finding Study of Ch14.18/CHO Continuous Infusion Combined with Subcutaneous Aldesleukin (IL-2) in Patients with Primary Refractory or Relapsed Neuroblastoma. Version 3 part of Study 202. EUSA Pharma (UK) Ltd. Confidential. Clinical Study Report (2009-018077-31) v0.6 25 March 2022. Final Version 1.0.

Barone G., Morgenstern D., Moreno L., Anderson J., Brock P., Elliott M., Gaze M., Gray J., Makin G., Squire R., Tweddle D., Ramanujachar R., Wheeler K. and Pearson A.D.J. (2017). Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group. ver 3.0. November 2017.

https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Neuroblastoma_options_3.0_Nov_17.pdf

Barrera, M., A. K. Shaw, K. N. Speechley, E. Maunsell and L. Pogany (2005). "Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics." *Cancer* 104(8): 1751-1760.

Basta, N. O., G. C. Halliday, G. Makin, J. Birch, R. Feltbower, N. Bown, M. Elliott, L. Moreno, G. Barone, A. D. Pearson, P. W. James, D. A. Tweddle and R. J. McNally (2016). "Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma." *Br J Cancer* 115(9): 1048-1057.

Bellini, A., U. Potschger, V. Bernard, E. Lapouble, S. Baulande, P. F. Ambros, N. Auger, K. Beiske, M. Bernkopf, D. R. Betts, J. Bhalshankar, N. Bown, K. de Preter, N. Clement, V. Combaret, J. Font de Mora, S. L. George, I. Jimenez, M. Jeison, B. Marques, T. Martinsson, K. Mazzocco, M. Morini, A. Muhlethaler-Mottet, R. Noguera, G. Pierron, M. Rossing, S. Taschner-Mandl, N. Van Roy, A. Vicha, L. Chesler, W. Balwierz, V. Castel, M. Elliott, P. Kogner, G. Laureys, R. Luksch, J. Malis, M. Popovic-Beck, S. Ash, O. Delattre, D. Valteau-Couanet, D. A. Tweddle, R. Ladenstein and G. Schleiermacher (2021). "Frequency and Prognostic Impact of ALK Amplifications and Mutations in the European Neuroblastoma Study Group (SIOPEN) High-Risk Neuroblastoma Trial (HR-NBL1)." *J Clin Oncol*: JCO2100086.

Brasil - Ministério da Saúde (2014a). "Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014:80p."

Brasil - Ministério da Saúde (2014b). "Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. . Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia."

Brasil - Ministério da Saúde (2014c). "Portaria nº199 de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio." https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.

Brasil - Ministério da Saúde (2021). "Diretrizes metodológicas que tratam da elaboração de revisão sistemática (RS) e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR)."

Brisse, H. J., M. B. McCarville, C. Granata, K. B. Krug, S. L. Wootton-Gorges, K. Kanegawa, F. Giammarile, M. Schmidt, B. L. Shulkin, K. K. Matthay, V. J. Lewington, S. Sarnacki, B. Hero, M. Kaneko, W. B. London, A. D. Pearson, S. L. Cohn, T. Monclair and P. International Neuroblastoma Risk Group (2011). "Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project." *Radiology* 261(1): 243-257.

Brodeur, G. M., J. Pritchard, F. Berthold, N. L. Carlsen, V. Castel, R. P. Castelberry, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, F. Hedborg and et al. (1993). "Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment." *J Clin Oncol* 11(8): 1466-1477.

Buchbinder, D., J. Casillas, K. R. Krull, P. Goodman, W. Leisenring, C. Recklitis, M. A. Alderfer, L. L. Robison, G. T. Armstrong, A. Kunin-Batson, M. Stuber and L. K. Zeltzer (2011). "Psychological outcomes of siblings of cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *Psychooncology* 20(12): 1259-1268.

Bula Qarziba® (betadinutuximabe) aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Butler, E., K. Ludwig, H. L. Pacent, L. J. Klesse, T. C. Watt and T. W. Laetsch (2021). "Recent progress in the treatment of cancer in children." *CA Cancer J Clin* 71(4): 315-332.

Cheung, N. K., U. M. Saarinen, J. E. Neely, B. Landmeier, D. Donovan and P. F. Coccia (1985). "Monoclonal antibodies to a glycolipid antigen on human neuroblastoma cells." *Cancer Res* 45(6): 2642-2649.

Children's Cancer and Leukaemia Group (2015a). "Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma." https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Relapsed_Progressive_High_Risk_Neuroblastoma_Guidelines_March_2015_FINAL.pdf.

Children's Cancer and Leukaemia Group (2015b). "Treatment of Patients with Low/Intermediate Risk Neuroblastoma" [https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Low-Inter_Risk_Neuroblastoma_guidelines_FINAL_March_2015\(1\).pdf](https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Low-Inter_Risk_Neuroblastoma_guidelines_FINAL_March_2015(1).pdf).

Chung, C., T. Boterberg, J. Lucas, J. Panoff, D. Valteau-Couanet, B. Hero, R. Bagatell and C. E. Hill-Kayser (2021). "Neuroblastoma." *Pediatr Blood Cancer* 68 Suppl 2: e28473.

Cicek, F., S. Troschke-Meurer, K. Ceylan, L. J. Jahns, M. Zumpe, N. Siebert, K. Ehler and H. N. Lode (2020). "Impact of IL-2 on Treatment Tolerance in Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated With Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy." *Front Pediatr* 8: 582820.

Cohn, S. L., A. D. Pearson, W. B. London, T. Monclair, P. F. Ambros, G. M. Brodeur, A. Faldut, B. Hero, T. Ichihara, D. Machin, V. Mosseri, T. Simon, A. Garaventa, V. Castel, K. K. Matthay and I. T. Force (2009). "The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report." *Journal of Clinical Oncology* 27(2): 289-297.

Colon, N. C. and D. H. Chung (2011). "Neuroblastoma." *Advances in Pediatrics* 58(1): 297-311.

de Camargo, B., J. M. de Oliveira Ferreira, R. de Souza Reis, S. Ferman, M. de Oliveira Santos and M. S. Pombo-de-Oliveira (2011). "Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil." *BMC Cancer* 11: 160.

DQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2019). "Neuroblastoma Treatment (PDQ®)." PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>.

Driscoll, J. J. and O. Rixe (2009). "Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials." *Cancer J* 15(5): 401-405.

Drozd, M., J. Wex, M. Szkulciecka-Debek and N. Zibelnik (2021). "PRO4 Uncertainty in Clinical Outcomes in the Treatment of Paediatric Orphan Indications with Licensed Therapies." *Value in Health* 24(1): S198.

Dubbers, M., T. Simon, F. Berthold, J. Fischer, R. Volland, B. Hero and G. Cernaianu (2018). "Retrospective analysis of relapsed abdominal high-risk neuroblastoma." *J Pediatr Surg* 53(3): 558-566.

DuBois, S. G. and R. Bagatell (2021). "Improving Outcomes in Children With High-Risk Neuroblastoma: The Role of Randomized Trials." *J Clin Oncol*: JCO2101066.

Dupraz, C., C. Pascalini, B. Dufour, V. Geoerger, C. Minard and D. Valteau Couanet (2014). "Relapses after HDC and ASCT in high risk neuroblastoma patients: Clinical presentation, treatment and prognosis factors." *Pediatric Blood and Cancer* 61(S106-S107).

Elliott, M., J. Gray, D. Tweddle, M. Gaze, R. Ramanujachar, K. Wheeler, J. Anderson, G. Barone, G. Makin and H. Gabra (2019). "Statement from CCLG Neuroblastoma SIG: Treatment and management of patients with high-risk neuroblastoma." *Children's Cancer and Leukaemia*

Group.

https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/HR_NB_-_March_2019.pdf

European Commission (2008). "Rare Diseases: Europe's challenges " https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf.

European Medicines Agency (2015). "Unituxin: International non-proprietary name: dinutuximab, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/unituxin>.

European Medicines Agency (2017). Assessment report: Dinutuximab beta Apeiron-International non-proprietary name: dinutuximab beta, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dinutuximab-beta-apeiron-epar-public-assessment-report_en.pdf

European Medicines Agency (2022). "Betadinutuximabe (Qarziba): EPAR Product Information; Annex I - Summary of Product Characteristics (SmPC)." https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_en.pdf.

Garaventa, A., S. Parodi, B. De Bernardi, D. Dau, C. Manzitti, M. Conte, F. Casale, E. Viscardi, M. Bianchi, P. D'Angelo, G. A. Zanazzo, R. Luksch, C. Favre, A. Tamburini and R. Haupt (2009). "Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry." *European Journal of Cancer* 45(16): 2835-2842.

Gerharz, E. W., C. Eiser and C. R. Woodhouse (2003). "Current approaches to assessing the quality of life in children and adolescents." *BJU Int* 91(2): 150-154.

Giljevic J. S., Rajacic N., Mikulic D. and Batoš A. T. Dinutuximab Beta in Children with High-Risk Neuroblastoma: Experience from a Single Center in Croatia. *Children* 2022, 9, 943. <https://doi.org/10.3390/children9070943>

Gurney, J. G., J. M. Tersak, K. K. Ness, W. Landier, K. K. Matthay, M. L. Schmidt and G. Children's Oncology (2007). "Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group." *Pediatrics* 120(5): e1229-1236.

Heck, J. E., B. Ritz, R. J. Hung, M. Hashibe and P. Boffetta (2009). "The epidemiology of neuroblastoma: a review." *Paediatr Perinat Epidemiol* 23(2): 125-143.

Higgins, J. P., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page and V. A. Welch (2021). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (updated February 2021). ."

Holmes, K., U. Potschger, A. D. J. Pearson, S. Sarnacki, G. Cecchetto, J. Gomez-Chacon, R. Squire, E. Freud, A. Bysiek, L. E. Matthyssens, M. Metzelder, T. Monclair, J. Stenman, M. Rygl, L. Rasmussen, J. M. Joseph, S. Irtan, S. Avanzini, J. Godzinski, K. Bjornland, M. Elliott, R. Luksch, V. Castel, S. Ash, W. Balwierz, G. Laureys, E. Ruud, V. Papadakis, J. Malis, C. Owens, H. Schroeder, M. Beck-Popovic, T. Trahair, A. Forjaz de Lacerda, P. F. Ambros, M. N. Gaze, K. McHugh, D. Valteau-Couanet, R. L. Ladenstein and G. International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma (2020). "Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients With Stage 4

High-Risk Neuroblastoma: A Report From the HR-NBL1/SIOPEN Study." *J Clin Oncol* 38(25): 2902-2915.

Huang, M. and W. A. Weiss (2013). "Neuroblastoma and MYCN." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3(10): a014415.

Ikedo, H., T. Iehara, Y. Tsuchida, M. Kaneko, J. Hata, H. Naito, M. Iwafuchi, N. Ohnuma, H. Mugishima, Y. Toyoda, M. Hamazaki, J. Mimaya, S. Kondo, K. Kawa, A. Okada, E. Hiyama, S. Suita and H. Takamatsu (2002). "Experience with International Neuroblastoma Staging System (INSS) and Pathology Classification." *British Journal of Cancer* 86: 1110-1116.

International Agency for Research on Cancer (2012). "Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours [Internet]" https://iicc.iarc.fr/includes/results/comparative/04_Neuroblastoma.pdf.

Jabbari, P., S. Hanaei and N. Rezaei (2019). "State of the art in immunotherapy of neuroblastoma." *Immunotherapy* 11(9): 831-850.

Jones, B. L. (2012). "The challenge of quality care for family caregivers in pediatric cancer care." *Semin Oncol Nurs* 28(4): 213-220.

Kazak, A. E., M. Alderfer, M. T. Rourke, S. Simms, R. Streisand and J. R. Grossman (2004). "Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors." *J Pediatr Psychol* 29(3): 211-219.

Khan, S., K. AlSayyad, K. Siddiqui, A. AlAnazi, A. AlSeraihy, A. AlAhmari, H. ElSolh, I. Ghemlas, H. AlSaedi, A. AlJefri, A. Ali, I. AlFawaz, A. AlKofide and M. Ayas (2021). "Pediatric high risk neuroblastoma with autologous stem cell transplant - 20 years of experience." *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*.

Ladenstein R and et. al. (2019b). Randomisation of dose reduced subcutaneous interleukin2 in maintenance immunotherapy with anti-GD2 antibody dinutuximab beta long-term infusion in front line high risk neuroblastoma patients: early results from the R4-HR-NBL1/SIOPEN trial. ASCO.

Ladenstein, R. and e. al. (2020a). "Risk factors in the HR-NBL-1/SIOPEN study in patients receiving dinutuximab beta (DB) based immunotherapy." *Journal of Clinical Oncology* 38:15_suppl, 10536-10536.

Ladenstein, R. L., U. Poetschger, R. Luksch, P. Brock, V. Castel, I. Yaniv, V. Papadakis, G. Laureys, J. Malis, W. Balwierz, E. Ruud, P. Kogner, H. Schroeder, A. Forjaz De Lacerda, M. Beck Popovic, P. Bician, M. Garami, T. Trahair, A. D. Pearson and D. Valteau Couanet (2011b). "Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial." *Journal of Clinical Oncology* 29(18_suppl): 2-2.

Ladenstein, R., U. Poetschger, D. Valteau-Couanet, J. Gray, R. Luksch, V. Castel, S. Ash, G. Laureys and e. al. (2018b). "Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO±IL2 within the HR-NBL1/SIOPEN trial to improve outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls." *Journal of Clinical Oncology* 36(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10539

Ladenstein, R., U. Poetschger, D. Valteau-Couanet, J. Gray, R. Luksch, W. Balwierz, V. Castel, S. Ash, M. Popovic, G. Laureys and e. al. (2019). "Randomization of dose-reduced subcutaneous

interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: Early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial." *Journal of Clinical Oncology* 37(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10013

Ladenstein, R., U. Potechger, A. D. J. Pearson, P. Brock, R. Luksch, V. Castel, I. Yaniv, V. Papadakis, G. Laureys, J. Malis, W. Balwierz, E. Ruud, P. Kogner, H. Schroeder, A. F. de Lacerda, M. Beck-Popovic, P. Bician, M. Garami, T. Trahair, A. Canete, P. F. Ambros, K. Holmes, M. Gaze, G. Schreier, A. Garaventa, G. Vassal, J. Michon, D. Valteau-Couanet and S. E. N. Group (2017). "Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18(4): 500-514.

Ladenstein, R., U. Potechger, D. Siabalis, A. Garaventa, C. Bergeron, I. J. Lewis, J. Stein, J. Kohler, P. J. Shaw, W. Holter, V. Pistoia and J. Michon (2011a). "Dose finding study for the use of subcutaneous recombinant interleukin-2 to augment natural killer cell numbers in an outpatient setting for stage 4 neuroblastoma after megatherapy and autologous stem-cell reinfusion." *J Clin Oncol* 29(4): 441-448.

Ladenstein, R., U. Potechger, D. Valteau-Couanet, R. Luksch, V. Castel, I. Yaniv, G. Laureys, P. Brock, J. M. Michon, C. Owens, T. Trahair, G. C. F. Chan, E. Ruud, H. Schroeder, M. Beck Popovic, G. Schreier, H. Loibner, P. Ambros, K. Holmes, M. R. Castellani, M. N. Gaze, A. Garaventa, A. D. J. Pearson and H. N. Lode (2018). "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* 19(12): 1617-1629.

Ladenstein, R., U. Potechger, D. Valteau-Couanet, R. Luksch, V. Castel, S. Ash, G. Laureys, P. Brock, J. M. Michon, C. Owens, T. Trahair, G. Chi Fung Chan, E. Ruud, H. Schroeder, M. Beck-Popovic, G. Schreier, H. Loibner, P. Ambros, K. Holmes, M. R. Castellani, M. N. Gaze, A. Garaventa, A. D. J. Pearson and H. N. Lode (2020b). "Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1)." *Cancers (Basel)* 12(2).

Lang, P. and e. al. (2015). "Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma." *Journal of Clinical Oncology* (S10056-10056).

Liang, W. H., S. M. Federico, W. B. London, A. Naranjo, M. S. Irwin, S. L. Volchenboun and S. L. Cohn (2020). "Tailoring Therapy for Children With Neuroblastoma on the Basis of Risk Group Classification: Past, Present, and Future." *JCO Clin Cancer Inform* 4: 895-905.

Lode, H. and e. al. (2015). "Interleukin-2 adds toxicity but no measurable activity in relapsed/refractory neuroblastoma patients treated with long term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. ." *Pediatr Blood Cancer* 62(S4).

Lode, H., D. Valteau-Couanet, J. Gray, R. Luksch, A. Wiecezorek, V. Castel, S. Ash, G. Laureys and e. al. (2019). "Randomised use of anti-GD2, antibody dinutuximab (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleuki-2 (scIL-2) in high risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEN LTI-trial." *Journal of Clinical Oncology* 37(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10014

London, W. B., R. Bagatell, B. J. Weigel, E. Fox, D. Guo, C. Van Ryn, A. Naranjo and J. R. Park (2017). "Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with

recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials." *Cancer* 123(24): 4914-4923.

London, W. B., V. Castel, T. Monclair, P. F. Ambros, A. D. Pearson, S. L. Cohn, F. Berthold, A. Nakagawara, R. L. Ladenstein, T. Ichihara and K. K. Matthay (2011). "Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project." *Journal of Clinical Oncology* 29(24): 3286-3292.

Lucena, J. N. (2013). "Avaliação da sobrevida de crianças com neuroblastoma entre 1991-2012: experiência do instituto de oncologia pediátrica - São Paulo [Internet]." <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/47366>.

Lucena, J. N., M. T. S. Alves, S. C. V. Abib, G. O. Souza, R. P. C. Neves and E. M. M. Caran (2018). "Clinical and Epidemiological Characteristics and Survival Outcomes of Children with Neuroblastoma: 21 Years of Experience at the Instituto De Oncologia Pediatrica, in Sao Paulo, Brazil." *Rev Paul Pediatr* 36(3): 254-260.

Maris, J. M., M. D. Hogarty, R. Bagatell and S. L. Cohn (2007). "Neuroblastoma." *Lancet* 369(9579): 2106-2120.

Matthay (2014). "Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A Children's Oncology Group study (Journal of Clinical Oncology (2009) 27 (1007-1013))." *Journal of Clinical Oncology* 32(17): 1862-1863.

Matthay, K. K., C. P. Reynolds, R. C. Seeger, H. Shimada, E. S. Adkins, D. Haas-Kogan, R. B. Gerbing, W. B. London and J. G. Villablanca (2009). "Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study." *J Clin Oncol* 27(7): 1007-1013.

Matthay, K. K., J. G. Villablanca, R. C. Seeger, D. O. Stram, R. E. Harris, N. K. Ramsay, P. Swift, H. Shimada, C. T. Black, G. M. Brodeur, R. B. Gerbing and C. P. Reynolds (1999). "Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group." *N Engl J Med* 341(16): 1165-1173.

Matthay, K. K., J. M. Maris, G. Schleiermacher, A. Nakagawara, C. L. Mackall, L. Diller and W. A. Weiss (2016). "Neuroblastoma." *Nature reviews. Disease primers* 2: 16078.

Matza, L. S., A. R. Swensen, E. M. Flood, K. Secnik and N. K. Leidy (2004). "Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues." *Value Health* 7(1): 79-92.

Meany, H. J. (2019). "Non-High-Risk Neuroblastoma: Classification and Achievements in Therapy." *Children (Basel, Switzerland)* 6(1): 5.

Monclair, T., G. M. Brodeur, P. F. Ambros, H. J. Brisse, G. Cecchetto, K. Holmes, M. Kaneko, W. B. London, K. K. Matthay, J. G. Nuchtern, D. von Schweinitz, T. Simon, S. L. Cohn, A. D. Pearson and I. T. Force (2009). "The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report." *J Clin Oncol* 27(2): 298-303.

Moola, S., Z. Munn, C. Tufanaru, E. Aromataris, K. Sears, R. Sfetcu, M. Currie, R. Qureshi, P. Mattis and e. al. (2017). "Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z

(Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute. <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

Mora, J., W. L. Gerald and N. K. Cheung (2003). "Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma." *Cancer Lett* 197(1-2): 119-124.

Mueller, I., K. Ehlert, S. Endres, L. Pill, N. Siebert, S. Kietz, P. Brock, A. Garaventa, D. Valteau-Couanet, E. Janzek, N. Hosten, A. Zinke, W. Barthlen, E. Varol, H. Loibner, R. Ladenstein and H. N. Lode (2018). "Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO." *MAbs* 10(1): 55-61.

National Cancer Institute (2022). "Neuroblastoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version ". PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Published online: June 9, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>

Orphanet. "Orphanet website UK." 2017, from <http://www.orphanet.org.uk/national/GB-EN/index/homepage/>.

Paraboschi, I., L. Privitera, G. Kramer-Marek, J. Anderson and S. Giuliani (2021). "Novel Treatments and Technologies Applied to the Cure of Neuroblastoma." *Children (Basel)* 8(6).

Park, J. R., A. Eggert and H. Caron (2008). "Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment." *Pediatr Clin North Am* 55(1): 97-120, x.

Pasqualini, C., Valteau-Couanet, D., Ladenstein, R; European Society of Paediatric Oncology (SIOP). High-Risk Neuroblastoma Standard Clinical Practice Recommendations. Version 1.0, 3rd of February 2020. <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>

Pearson, A. D., C. R. Pinkerton, I. J. Lewis, J. Imeson, C. Ellershaw, D. Machin, G. European Neuroblastoma Study, C. Children's and G. Leukaemia (2008). "High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial." *Lancet Oncol* 9(3): 247-256.

Peinemann, F., E. C. van Dalen, H. Enk and F. Berthold (2017). "Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation." *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD010685.

Pinto, N. R., M. A. Applebaum, S. L. Volchenboun, K. K. Matthay, W. B. London, P. F. Ambros, A. Nakagawara, F. Berthold, G. Schleiermacher, J. R. Park, D. Valteau-Couanet, A. D. Pearson and S. L. Cohn (2015). "Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma." *J Clin Oncol* 33(27): 3008-3017.

Portwine, C., C. Rae, J. Davis, P. Teira, T. Schechter, V. Lewis, D. Mitchell, D. A. Wall, E. Pullenayegum and R. D. Barr (2016). "Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective." *Pediatric Blood Cancer* 63(9): 1615-1621.

RareCare. (2020). "Surveillance of rare cancers in Europe." Retrieved March, 2020, from <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx>.

SCB. (2019). "Population by age and sex. Year 1860 - 2019." from http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/en/ssd/START_BE_BE0101_BE0101A/BefolkningR1860/.

Shohet, J. M., S. R. Lowas, J. G. Nuchtern and e. al. (2021). "Treatment and prognosis of neuroblastoma." UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-neuroblastoma>.

Simon, T., B. Hero, J. H. Schulte, H. Deubzer, P. Hundsdoerfer, D. von Schweinitz, J. Fuchs, M. Schmidt, V. Prasad, B. Krug, B. Timmermann, I. Leuschner, M. Fischer, T. Langer, K. Astrahantseff, F. Berthold, H. Lode and A. Eggert (2017). "2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors." *Klin Padiatr* 229(3): 147-167.

Smith, M. A., S. F. Altekruse, P. C. Adamson, G. H. Reaman and N. L. Seibel (2014). "Declining childhood and adolescent cancer mortality." *Cancer* 120(16): 2497-2506.

Steliarova-Foucher, E., M. Colombet, L. A. G. Ries, F. Moreno, A. Dolya, F. Bray, P. Hesselting, H. Y. Shin, C. A. Stiller and I.-. contributors (2017). "International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study." *Lancet Oncol* 18(6): 719-731.

Sterne, J. A. C., J. Savovic, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernan, S. Hopewell, A. Hrobjartsson, D. R. Junqueira, P. Juni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting and J. P. T. Higgins (2019). "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 366: l4898.

Swedish Childhood Cancer Registry. (2013). "Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984-2010." from http://www.forskasverige.se/wp-content/uploads/ChildhoodCancerIncidenceandSurvivalinSweden1984_2010.pdf.

Tas, M. L., A. M. J. Reedijk, H. E. Karim-Kos, L. C. M. Kremer, C. P. van de Ven, M. P. Dierselhuis, N. K. A. van Eijkelenburg, M. van Grotel, K. Kraal, A. M. L. Peek, J. W. W. Coebergh, G. O. R. Janssens, B. de Keizer, R. R. de Krijger, R. Pieters, G. A. M. Tytgat and M. M. van Noesel (2020). "Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands: Increased incidence and improved survival of high-risk neuroblastoma." *Eur J Cancer* 124: 47-55.

Tolbert, V. P. and K. K. Matthay (2018). "Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment." *Cell Tissue Res* 372(2): 195-209.

US Food and Drug Administration "Orphan Drug Act of 1983" <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>.

van Heerden, J., N. Abraham, J. Schoeman, D. Reynders, E. Singh and M. Kruger (2021). "Reporting Incidences of Neuroblastoma in Various Resource Settings." *JCO Glob Oncol* 7: 947-964.

Wawrzyniak-Dzierzek, E., K. Gajek, B. Rybka, R. Ryczan-Krawczyk, J. Weclawek-Tompol, A. Raciborska, M. Mielcarek-Siedziuk, J. Frackiewicz, M. Salamonowicz, K. Kalwak, M. Rosa, A. Slezak and M. Ussowicz (2019). "Feasibility and Safety of Treosulfan, Melphalan, and Thiotepa-Based Megachemotherapy with Autologous or Allogeneic Stem Cell Transplantation in Heavily Pretreated Children with Relapsed or Refractory Neuroblastoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 25(9): 1792-1797.

Weiner L.M., Surana R. and Wang S. Antibodies and cancer therapy: versatile platforms for cancer immunotherapy *Nat Rev Immunol.* 2010 May; 10(5): 317–327. doi: 10.1038/nri2744 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508064/pdf/nihms421669.pdf>

Wells, G. A., B. Shea, D. O'connell, J. Peterson, V. Welch and e. al. (2012). "The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality if Nonrandomized Studies in Meta-Analyses." http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wex, J., N. Zibelnik and A. Zeman (2019). "Betadinutuximabe with isotretinoin versus isotretinoin alone in the treatment of high-risk neuroblastoma: impact on long-term survival." *Value in Health* 22(S3).

Wieczorek, A., Manzitti, C., Garaventa, A., Gray, J., Papadakis, V., Valteau-Couanet, D., Zachwieja, K., Poetschger, U., Pribill, I., Fiedler, S., et al. Clinical Phenotype and Management of Severe Neurotoxicity Observed in Patients with Neuroblastoma Treated with Dinutuximab Beta in Clinical Trials. *Cancers* 2022, 14, 1919. <https://doi.org/10.3390/cancers14081919>

Wu, Z. L., E. Schwartz, R. Seeger and S. Ladisch (1986). "Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas." *Cancer Res* 46(1): 440-443.

Yu, A. L., A. L. Gilman, F. M. Ozkaynak, P. M. Sondel, W. B. London, S. Cretella and e. al. (2015). "Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric anti-GD2 antibody (ch14.18) + GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: A Children's Oncology Group Study. ." *Advances in Neuroblastoma Research (ANR) Congress Cologne, Germany.*

Yu, A. L., A. L. Gilman, M. F. Ozkaynak, W. B. London, S. G. Kreissman, H. X. Chen, M. Smith, B. Anderson, J. G. Villablanca, K. K. Matthay, H. Shimada, S. A. Grupp, R. Seeger, C. P. Reynolds, A. Buxton, R. A. Reisfeld, S. D. Gillies, S. L. Cohn, J. M. Maris, P. M. Sondel and G. Children's Oncology (2010). "Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma." *N Engl J Med* 363(14): 1324-1334.

Zhuang, S. H., L. Xiu and Y. A. Elsayed (2009). "Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy." *Cancer J* 15(5): 395-400.

Apêndice 1. Estratégias de pesquisa

	ID	Estratégia de pesquisa	Nº de artigos
PUBMED			
População	Nº 1	"Neuroblastoma"[termos MeSH] OU "Neuroblastoma"[termos MeSH] OU "Neuroblastoma"[todos os campos] OU "neuroblastomas"[todos os campos] OU "Neuroblastoma"[termos MeSH] OU "Neuroblastoma"[todos os campos] OU "neuroblastomas"[todos os campos]	46,413
Intervenção	Nº 2	("betadinutuximabe"[todos os campos]) OU ("dinutuximabe"[Conceito suplementar] OU "dinutuximabe"[todos os campos] OU "betadinutuximabe"[todos os campos]) E ("apeiron"[Periódico] OU "apeiron"[todos os campos])) OU "Qarziba "[todos os campos] OU ("dinutuximabe"[Conceito suplementar] OU "dinutuximabe"[todos os campos]) OU (APN311 OU ch14.18 OR ch14.18/CHO OU Isqette)	256
Questionamento final	Nº 3	Números 1 E 2	206
EMBASE			
População	Nº 1	'neuroblastoma'/exp OU 'ganglioneuroblastoma' OU 'neuroblastoma' OU 'neuroblastoma c 1300' OU 'neuroblastoma simpático' OU 'neuroganglioblastoma' OU 'neuroblastoma simpático' OU 'simpaticoblastoma' OU 'simpaticogonioma' OR 'simpaticoneuroblastoma' OU 'simpatoblastoma' OU 'simpatoma' OU 'simpaticoblastoma'	64,285
Intervenção	Nº 2	'dinutuximabe'/exp OU 'ch 14. 18' OU 'ch 14.18' OU 'ch14.18' OU 'ch14.18' OU 'dinutuximabe' OU 'betadinutuximabe' OU 'anticorpo monoclonal ch14.18' OU 'anticorpo monoclonal ch14.18' OU 'qarziba' OU 'unituxin' OU 'betadinutuximabe apeiron' OU "APN311" OU isqette)	737
Questionamento final	Nº 3	Números 1 E 2	576
Filtro EMBASE	Nº 4	Número 3 E [embase]/lim Não ([embase]/lim AND [medline]/lim)	289
SCOPUS			
População	Nº 1	TÍTULO-ABS-PRINCIPAL ("neuroblastoma")	58,883
Intervenção	Nº 2	TÍTULO-ABS-PRINCIPAL (dinutuximabe OU "betadinutuximabe" OU "Qarziba" OU "betadinutuximabe Apeiron" OU "APN311" OU isqette)	364
Questionamento final	Nº 3	Números 1 E 2	252
CENTRAL (Cochrane)			
População	Nº 1	Descritor MeSH: [Neuroblastoma] explode todas as árvores	182
	Nº 2	Neuroblastoma	594
	Nº 3	Nº 1 OU Nº 2	598
Intervenção	Nº 4	dinutuximabe OU 'betadinutuximabe' OU Qarziba OU 'betadinutuximabe apeiron' OU "APN311" OU isqette	47
Questionamento final	Nº 5	Números 3 E 4	38
BVS			
População		N/A	N/A
Intervenção		(dinutuximabe) OU (betadinutuximabe) OU (Qarziba) OU (betadinutuximabe apeiron) OU "APN311" OU isqette	183
Questionamento final		Nº 1	183

Apêndice 2. Lista de estudos excluídos da revisão sistemática e razões

Autores	ano	Título	Periódico	Motivo
Neuroblastoma de alto risco				
Ladenstein, R.; <i>et. al</i>	2012	Major results from the HR-NBL1/siopen trial for high risk neuroblastoma	Pediatr. Blood Cancer - Volume 59, Issue 6, pp. 988-989	Resumo de conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)
Ladenstein, R.L.; <i>et. al</i>	2014	Immunotherapy (IT) with ch14.18/CHO for high-risk neuroblastoma: First results from the randomised HR-NBL1/SIOPEN trial	Journal of clinical oncology	Resumo de conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)
Ladenstein, R.; <i>et al</i>	2014	Myeloablative therapy (MAT) and immunotherapy (IT) with CH14.18/CHO for high risk neuroblastoma: update and news of randomised results from the HR-NBL1/SIOPEN trial	Pediatric blood and cancer. - Volume 61, Issue 0, pp. S122-S123	Resumo de conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)
Lode, H.N.; <i>et. al.</i>	2014	Survival following long-term infusion of anti-GD2 antibody CH14.18/CHO in combination with interleukin-2 in a pilot cohort of high-risk neuroblastoma patients correlates with FC-gamma receptor polymorphisms	Pediatr. Blood Cancer	Resumo de conferência e específico ao gene (não incluído no PICO)
Ladenstein, R.; <i>et. al</i>	2015	Short (STI) and long term infusion (LTI) of ch14.18/cho immunotherapy: Toxicity profiles and outcomes in 530 high risk neuroblastoma (HR-NB) patients in two siopen trials	Pediatric Blood and Cancer	Resumo de conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)
Lode, H.; <i>et. al</i>	2016	Long-term infusion of anti-GD2 antibody CH14.18/CHO in combination with interleukin-2 (IL2) in a multicenter phase II clinical trial in patients with high risk neuroblastoma	Pediatric Blood and Cancer	Resumo de conferência; há um resumo atualizado nesta pesquisa (2019)
Lode, H.N.; <i>et. al</i>	2016	Phase II clinical trial with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 (IL2) in patients with high risk neuroblastoma	Journal of clinical oncology	Resumo de conferência; há um resumo atualizado nesta pesquisa (2019)
Ladenstein, R.; <i>et. al</i>	2016	Toxicity and outcome of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in front-line, high-risk patients with neuroblastoma: Final results of the phase III immunotherapy randomisation (HR-NBL1/SIOPEN trial)	Journal of clinical oncology	Resumo da conferência, há um resumo atualizado nesta pesquisa (2019)
Ladenstein, R.; <i>et. al</i>	2016	Final result of the randomised short-term infusion of CH14.18/CHO immunotherapy in combination with subcutaneous aldesleukin: Improved outcome and toxicity profiles experienced in the HR-NBL1/SIOPEN trial	Monatsschr. Kinderheilk d	Resumo da conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)

Ladenstein, R.; <i>et. al</i>	2016	Final results of 406 patients with short-term infusion ch14.18/CHO randomised for subcutaneous aldesleukin and results in 161 confirmatory patients: The current siopen HR-NBL1 front-line experience	Pediatr. Blood Cancer	Resumo da conferência e resultados preliminares do estudo SIOpen (artigo publicado atualizado)
Lode, H.N.; <i>et. al</i>	2017	Survival of neuroblastoma patients treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO and killer-cell Ig-like receptor (KIR) genotypes and Fcγ-receptor polymorphisms.	Journal of clinical oncology	Resumo da conferência e resultados preliminares do estudo SIOpen (artigo publicado atualizado)
Garaventa, A.; <i>et. al</i>	2018	The randomised induction for high-risk neuroblastoma comparing COJEC and N5-MSKCC regimens: Early results from the HRNB1.5/ SIOpen trial	Journal of clinical oncology	Resumo de congresso e avaliação e influência do genótipo nos desfechos
Achbergrova <i>et. al</i>	2022	Dinutuximab beta in the treatment of high-risk neuroblastoma. A follow-up of a case series in Bratislava	Medicina	Resumo da conferência, incluindo outra combinação de QT
Kazantsev <i>et al.</i>	2022	Immunotherapy by anti-gd2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa gorbacheva memorial research institute of children oncology, hematology and transplantation, first pavlov state medical university of st. petersburg experience	Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology	Série de casos
Neuroblastoma recidivante/refratário				
Lang, P.; <i>et al.</i>	2011	Preliminary results of a phase II study using ch14.18/CHO antibody and interleukin 2 after haplo-identical stem cell transplantation in children with relapsed neuroblastoma	Bone Marrow Transplant.	Resumo da conferência e resultados preliminares do ensaio SIOpen
Ladenstein <i>et al.</i> , 2013	2013	Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients	mAbs	Estudo de fase I
Lode, H.; <i>et. al</i>	2015	Interleukin-2 adds toxicity but no measurable activity in relapsed/refractory neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti GD2 antibody ch14.18/CHO	Pediatr. Blood Cancer	Resumo da conferência e acréscimo de informações
Lode, H.; <i>et. al</i>	2015	Relapsed/refractory neuroblastoma patients respond to anti GD2 antibody ch14.18/CHO delivered by long-term infusion combined with interleukin-2 and show improved survival rates compared to historical controls	Journal of clinical oncology	Resumo da conferência e avaliação da influência do genótipo no desfecho
Lode H, <i>et. al</i>	2015	Relapsed/refractory neuroblastoma patients respond to anti GD2 antibody ch14.18/CHO delivered by long-term infusion combined with interleukin-2 and show improved survival rates compared to historical controls	Pediatric blood and cancer.	Resumo da conferência e acréscimo de informações

Lode, H.N.; <i>et. al</i>	2016	Immunotherapy with ch14.18/CHO in combination with IL2 is active and effective in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients	Cancer Immunology Research	Resumo da conferência com novos dados
Takahashi, Y.; <i>et. al</i>	2016	Phase I bridging study of ch14.18/CHO long-term infusion in recurrent or refractory neuroblastoma patients in Japan	Journal of clinical oncology v.34	Resumo da conferência e avaliação da infusão de longo prazo na população japonesa (fase 1)
Ladenstein, R.L.; <i>et. al</i>	2018	Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO±IL2 within the HRNB1/SIOPEN trial to improve outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls	Journal of clinical oncology	Resumo da conferência e resultados preliminares do estudo SIOPEN (artigo publicado atualizado)
Ceçen <i>et. al</i>	2021	Treatment of Relapse/Refractory Neuroblastoma: Dokuz Eylul University Experience	Pediatric Blood & Cancer	Resumo do congresso (não é possível verificar o resultado da terapia com DB)
Olgun <i>et. al</i>	2021	Dinutuxumab Beta Plus Conventional Chemotherapy for Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma: A Single Centre Experience	Pediatric Blood & Cancer	Série de casos

Apêndice 3. Características e resultados dos estudos de neuroblastoma incluídos

Tabela 6: Características e resultados dos estudos de neuroblastoma incluídos

Autor, ano	Fase de pesquisa	Tipo de estudo	Centro de recrutamento NCT (Protocolo de estudo clínico)	População	Número de pacientes incluídos	Intervenção	Comparador
Ladenstein et al., 2018 APN 311-302	3	RCT	Austrália, Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido (De acordo com: NCT01704716 - HR-NBL1/SIOPEN)	- Neuroblastoma de alto risco sem tratamento anterior; 1-20 anos de idade; - NBLm (INSS 4 ou INSS 2-4 com amplificação de MYCN); - Indução completa (COJEC), após quimioterapia de dose elevada (BuMel ou CEM) e resgate com transplante autólogo de células-tronco (60 a 90 dias); - Radioterapia completa (7 dias antes); - Resposta completa ou parcial à terapia de indução e consolidação; - Todos os indivíduos receberam isotretinoína (160 mg/m² ao dia - 2 semanas antes de IT e após cada ciclo de IT.	406	Betadinutuximabe (DNB) + isotretinoína oral + IL-2 subcutânea (n = 206) Dose de DNB: 20 mg/m²/dia, infusão por 8 horas (infusão curta), d 8–12 (dose total de 100 mg/m² por ciclo). 5 ciclos, intervalo de 35 dias. Dose de IL2: 6×10⁶ UI/m² ao dia (d1–5; 8–12)	DNB + isotretinoína oral (n = 200)
Ladenstein et al., 2020b	3	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	Austrália, Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia,	- Neuroblastoma de alto risco sem tratamento; 1-20 anos de idade; - NBLm (INSS 4 ou INSS 2-4 com amplificação de MYCN) - Indução completa (COJEC), após quimioterapia de dose elevada (BuMel ou CEM) e resgate com transplante autólogo de células-tronco (60 a 90 dias); - Radioterapia completa (7 dias antes);	844	DNB com ou sem IL-2 + isotretinoína oral (n = 378)	Isotretinoína (monoterapia) (n = 466)

			Suíça e Reino Unido (De acordo com: NCT01704716 - HR-NBL1/SIOPEN)	- Resposta completa ou parcial à terapia de indução e consolidação; sem evidência de progressão; - Todos os indivíduos receberam isotretinoína 160 mg/m² ao dia - 2 semanas antes de IT e após cada ciclo de IT)			
Holmes et al., 2020	3	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	(De acordo com: NCT01704716 - HR-NBL1/SIOPEN)	- Estágio 4 > 1 ano ou estágio 4 ou 4S com amplificação de MYCN < 1 ano; conclusão de COJEC rápida (cisplatina, vincristina, carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida) - Indução sem progressão; e sem ressecção antes da indução, cirurgia e atende aos critérios para HDT1	1531	Imunoterapia com DNB (julho de 2009-dezembro de 2015)* CME vs IME	Pré-imunoterapia (junho de 2002-junho de 2009)* CME vs IME
Giljevič et al., 2022	Prática clínica	Análise retrospectiva de registros médicos	Zagreb/Croácia	- Neuroblastoma de alto risco sem tratamento anterior; - Pacientes de ≥ 12 meses com INSS 4 ou < 12 meses com INSS 4 e amplificação de MYCN; - Indução: todos os pacientes no grupo sem imunoterapia receberam NB2004; no grupo DNB, 8 receberam NB2004 e 3 receberam COJEC rápido; - Radioterapia ou 131I-MIBG: 8 pacientes no grupo sem imunoterapia e 9 no grupo DNB; - Terapia mieloablativa com CEM ou Bumel e transplante autólogo de células-tronco: 9 pacientes no grupo sem imunoterapia e todos os pacientes no grupo DNB; - Resposta completa muito boa ou parcial após terapia mieloablativa e transplante: todos os pacientes no grupo DNB e 7 pacientes sem imunoterapia.	23	DNB (n = 11) com isotretinoína (n = 4) ou IL-2 (n = 3)	Isotretinoína (n = 12)
INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES - RESUMOS							
Ladenstein et al. 2019	2	RCT	18 países	Estágio 4 ≥ 1 ano ou estágio 4 com amplificação de MYCN < 1 ano (MNA);	408	DNB (LTI) + isotretinoína oral (n = 205)	DNB (LTI) + IL2 subcutânea +

				Indução de alta intensidade (COJEC rápido ou N5-MSKC e TVD para resposta insuficiente), cirurgia, terapia de dose elevada com bussulfano/melfalana e radioterapia local		Dose de DNB: até 5 ciclos de 100 mg/m ² (d8-17) Dose de isotretinoína: 160 mg/m ² (d19-32)	isotretinoína oral (n = 203) Dose de DNB: mesmo Dose de isotretinoína: mesmo scIL2: 3x10 ⁶ UI/m ² scIL2 (d1-5; d8, d10, d12, d14, d16)
Wex et al., 2019	3	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	Austrália, Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido (De acordo com: NCT01704716 - HR-NBL1/SIOPEN)	- Pacientes de alto risco (estágio 4 ≥ 1 ano; estágio 4 < 1 ano com amplificação de MYCN (MNA); - Indução intensiva, cirurgia, terapia de dose elevada (HDT) e radioterapia local (21Gy). Pacientes com um intervalo de ≤ 9 meses até HDT/SCT, ≥ resposta parcial anterior e sem progressão	817	DNB com ou sem IL-2 (n = 367)	Isotretinoína (monoterapia) (n = 450)
Ladenstein et al., 2020a	3	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	Austrália, Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido	- Estágio 4 ou Estágio 2,3 (0-21 anos com amplificação de MYCN - Indução, cirurgia, terapia de dose elevada com BUMEL ou CEM e radioterapia local	1018	Infusão de curto prazo (STI) de DNB ± IL-2 Dose de DNB em STI: 5 ciclos de 100 mg/m ² por 5 dias Dose de IL2 Sc: 6 x 10 ⁶ UI/m ²	Infusão de longo prazo (LTI) de betadinutuximabe ± IL-2 Dose de DNB em STI: 5 ciclos de 100 mg/m ² por 10 dias Dose de IL2 Sc: 3 x 10 ⁶ UI/m ²

Legenda: BuMel: Bussulfano-melfalana; CME: excisão macroscópica completa; IME: excisão macroscópica incompleta; TI: imunoterapia; COJEC: cisplatina, vincristina, carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida; DNB: betadinutuximabe; IL-2: interleucina-2; LTI: infusão de longo prazo; STI: infusão de curto prazo; NB: neuroblastoma;

NBLm: neuroblastoma metastático; NB2004: 2 ciclos de N8 (topotecana, ciclofosfamida, etoposídeo) e 6 ciclos alternados entre N5 (cisplatina, etoposídeo, vindesina) e N6 (vincristina, dacarbazina, ifosfamida, doxorubicina); SC: subcutânea

Tabela 17: Característica dos endpoints dos estudos de neuroblastoma de alto risco incluídos - manutenção

	<i>Endpoint primário</i>		<i>Endpoint de sobrevida global</i>		<i>Endpoints secundários</i>	
Autor, ano	Tipo de endpoint (período de acompanhamento) (Definição)	Resultado	Tipo de endpoint (período de acompanhamento) (Definição)	Resultado	Tipo de endpoint secundário	Resultado
Ladenstein et al., 2018	Sobrevida livre de eventos em 3 anos (calculada desde o momento da randomização antes da imunoterapia até a primeira recidiva, doença progressiva, malignidade secundária ou morte por qualquer causa, ou até o último contato com o paciente).	DNB (IC de 95%) vs DNB+IL2 (IC de 95%) 56% (49-63) vs 60% (53-66) (p = 0,76)	Sobrevida global em 5 anos (calculada desde o momento da randomização antes da imunoterapia até morte por qualquer causa)	DNB (IC de 95%) vs DNB+IL2 (IC de 95%) 63% (55-69) vs 62% (55- 69)	Sobrevida livre de evento em 5 anos Resposta (parcial ou completa) Resposta completa Eventos adversos Não hematológicos - Grau ≥3 Eventos adversos hematológicos (Hemoglobina) - Grau ≥3 Eventos adversos Neurotoxicidade central – Grau ≥3 Incidência cumulativa de recidiva ou progressão em 3 anos	DNB (IC de 95%) vs DNB+IL2 (IC de 95%) 53% (45–60) vs 57% (49–63) 44% (NI) (n=66) vs 53% (NI) (n=68) 32% (NI) (n=66) vs 46% (NI) (n=68) 65% (NI) vs 87% (NI) 42% (NI) vs 66% (NI) 2% (NI) vs 6% (NI) 43% (36-50) vs 40% (33- 46)

Ladenstein et al., 2020b	Sobrevida livre de evento em 5 anos HR (análise multivariada)	DNB (+/- IL2) + RA vs RA isoladamente (IC de 95%) 57% (51-62) vs 42% (38- 47) RH: 0,57 (0,44–0,74), p<0,0001 (DB+RA X RA)	Sobrevida global em 5 anos	DNB (+/- IL2) + RA vs RA isoladamente (IC de 95%) 64% (59–69) vs 50% (46- 55)	Incidência cumulativa de recidiva ou progressão em 5 anos Eventos adversos Não hematológicos - Grau ≥3 Eventos adversos hematológicos (Hemoglobina) - Grau ≥3 Eventos adversos Neurotoxicidade central - Grau ≥3 Resposta (parcial ou completa) Resposta completa	DNB (+/- IL2) + RA vs RA isoladamente (IC de 95%) 41% (37-47) vs 57% (53–61) 76% (NI) vs 15% (NI) 54% (NI) vs 4% (NI) 4% (NI) vs 1% (NI) 79% (NI) (n=130) vs 74% (NI) (n=108) 80% (NI) (n=188) vs 79% (NI) (n=204)
Holmes et al., 2020	Probabilidade de sobrevida global (em 5 anos)	DNB+IL2 (imunoterapia) vs RA isoladamente (Pré-imunoterapia) HR = 0,63 (0,53-0,71) Para CME 54% vs 36% Para IME 45% vs 29%	Sobrevida livre de eventos (em 5 anos)	DNB+IL2 (imunoterapia) vs RA isoladamente (Pré-imunoterapia) HR = 0,67 (IC de 95% 0,59-0,77)	N/A	N/A

Giljević et al., 2022	Remissão completa Sobrevida livre de evento (mediana)	DNB vs sem imunoterapia 73% (n = 8/11) vs 8% (n = 1/12) 40 meses (variação de 12,5 – 83,0) vs 12,9 meses (3,3 – 126,0)	Sobrevida global (mediana)	DNB vs sem imunoterapia 56 meses (variação de 16,2 – 101,0) vs 20,7 meses (3,3 – 126,0)	Morte por progressão do tumor	DNB vs sem imunoterapia 2 vs 11 pacientes
INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES - RESUMOS						
Ladenstein et al. 2019	Sobrevida livre de eventos (2 anos) - Todos os pacientes - Pacientes com CR	DNB vs DNB + IL2 64% (± 4%) vs 63% (± 5%); p = 0,844 69% (± 5%) vs 66% (± 6%)	Sobrevida global (2 anos)	DNB vs DNB + IL2 83% (± 3%) vs 74% (± 4%); p = 0,337	Toxicidade Graus 3 e 4: - Febre - Dor	DNB vs DNB + IL2 14% vs 31% (p < 0,001) 7% vs 18% (p = 0,005)
Wex et al., 2019	Sobrevida global (em 6,9 anos) (ND) Ajuste para vários fatores de risco: consolidação anterior (BuMel vs CEM), idade ao diagnóstico, status de mutação MYCN e estágio de acordo com INSS	DNB+IL2 ou DNB isoladamente vs RA isoladamente [IC de 95%] RH: 0,70 [0,54-0,91]	Sobrevida global (em 6,9 anos) Ajuste de HR por uma única covariada: Consolidação anterior (BuMel ou CEM) Idade ao diagnóstico Status de mutação MYCN Estágio INSS	DNB+IL2 ou DNB isoladamente vs RA isoladamente [IC de 95%] RH: 0,73 [0,57-0,93] RH: 0,60 [0,48-0,76] RH: 0,66 [0,52-0,83] RH: 0,61 [0,48-0,76]	N/A	N/A

			NNT Número exigido para tratamento: OS em 5,8 ou 6,9 anos	NNT: 9 [6-31]		
Ladenstein et al., 2020a	Sobrevida livre de eventos em 3 anos	DNB em infusão de curto prazo vs DNB em infusão de longo prazo IL2 - 61% vs 65% IL2 + 62% vs 61%	N/A	N/A	N/A	N/A

Legenda: RA: ácido retinóico (isotretinoína), DNB: betadinutuximabe, IL-2: interleucina-2, IC de 95%: intervalo de confiança de 95%, HR: razão de risco, NI: não informado. CR: resposta completa

Tabela 8: Característica dos estudos incluídos de neuroblastoma recidivante/refratário

Autor, ano	Fase de pesquisa	Tipo de estudo	Centro de recrutamento (ID do Protocolo)	População	Número de pacientes incluídos	Intervenção Dose	Controle
EMA, 2017 - APN311-202	2	NRCT (braço único)	Espanha, França, Itália, Reino Unido, Alemanha, Israel e Áustria	- Neuroblastoma de acordo com INSS, que recebeu no mínimo 1 tratamento de dose elevada anterior seguido por resgate de célula tronco após terapia convencional para redução da carga tumoral 1-21 anos de idade - Atendendo a um dos critérios: - Pacientes refratários primários com doença estágio 4 com no mínimo 2 linhas de tratamento antes de terapia dose elevada/transplante autólogo de células-tronco (ASCT), causando um atraso no diagnóstico para ASCT de mais de 9 meses - Tratado e respondendo à recidiva após doença primária estágio 4 - Tratado e respondendo ao neuroblastoma disseminado depois de receber ASCT - Metástase ao SNC anterior, estável ou tratada - Critério de exclusão: Doença progressiva, uso anterior de imunoterapia	44	DNB + IL-2 + isotretinoína Dose de DNB: 7, 10 ou 15 mg/m ² com durações de infusão variando de 10 - 21 dias, resultando em doses totais de 100, 150 ou 210 mg/m ² Infusão contínua por 10 dias em ciclos de 35 a 49 dias Desde o oitavo dia de cada ciclo, total de 5 ciclos.	N/A
EMA, 2017 - APN311-303	NM	NRCT (braço único)	NM	- Neuroblastoma de alto risco de acordo com os critérios do INSS, isto é, estágio INSS 2, 3, 4 ou 4S com amplificação de MYCN, ou estágio INSS 4 sem amplificação de MYCN ou neuroblastoma recidivado ou refratário de qualquer estágio - Uso Compassivo ≥ 1 e ≤ 45 anos de idade	54	DNB + IL-2 + isotretinoína Dose de DNB: Um ciclo de 5 mg/m ² por 10 dias e 2 ciclos de 10 mg/m ² por 10 dias 1 a 6 ciclos	N/A

				• Critério de exclusão: Doença progressiva, uso anterior de imunoterapia e complicações clínicas • Dose do primeiro ciclo de 50 mg/m² (10 dias no total). Total de 6 ciclos. Recidivado (n=30) (Um episódio de recidiva após tratamento anterior) Refratário (n=15) e primeira linha (n=9) (resposta completa)			
Mueller et al., 2018	N/A	Coorte retrospectiva	Alemanha	• NB de alto risco de acordo com os critérios do INSS - uso compassivo (89% recidivante/refratário) • DNB LTI – os pacientes receberam até 6 ciclos de 100 mg/m²	53	DNB + RA + IL-2 subcutânea	N/A
Lode et al., 2019 (complementados com CSR)	2	RCT (aberto)	Austrália; Áustria; China; França; Alemanha; Irlanda; Israel; Itália; Espanha; RU	• Crianças (> 1 ano e ≤ 21 anos de idade na admissão ao estudo) com neuroblastoma diagnosticado de acordo com os critérios do INSS, que receberam no mínimo 1 tratamento de dose elevada seguido por resgate de célula tronco após terapia convencional. • Crianças do estudo SIOPEN LTI com doença refratária/recidivada • Indivíduos sem doença progressiva • Indivíduos sem tratamento anterior com anti-GD2	População de eficácia: 150 População de segurança : 163	DNB (LTI) + isotretinoína (n = 77/81) Dose de DNB: 5 ciclos de 100 mg/m ² (d8-17)	DNB (LTI) + isotretinoína + IL-2 (n = 73/82)
Wawrzyniak-Dzierżek et al., 2019	2	Coorte	Polônia	• Crianças com neuroblastoma que recidivaram após transplante (n=12) ou resistentes à terapia primária (n=5) • Dose elevada de terapia com MIBG (n=8) • Transplante autólogo de células-tronco (n=8) • Terapia pós-transfusão com DNB + isotretinoína (n=6)	17	Treossulfano + melfalana Combinado com fludarabina e globulina antitímócito ± DNB	N/A

Wieczorek et al., 2022		Coorte dos estudos NBL1/SIOPEN e LTI/SIOPEN	Pacientes dos estudos NBL1/SIOPEN e LTI	- Coorte de pacientes com neurotoxicidade severa das randomizações R2 e R4 do estudo NBL1/SIOPEN (n = 814) e do estudo de LTI (n = 288) 44/1102 pacientes com neurotoxicidades grau 3/4: 17/814 com HRNB 27/288 com RRNB	44	DNB	DNB + IL-2
INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES - RESUMOS							
Lang et al., 2015	1/2	NRCT (braço único)	NM	Neuroblastoma metastático recidivado em primeiro ou segunda linha, após transplante alogênico de células-tronco (resumo para conferência, informações limitadas)	34	DNB Início - 60-80 dias após transplante 6 ciclos com 20 mg/m ² /dia, por 5 dias Em 4 ou 5 ciclos + IL-2	N/A

Legenda: DNB = betadinutuximabe, NM = não mencionado; NRCT = estudo clínico não randomizado; IL-2: interleucina-2, IT: imunoterapia, NB: neuroblastoma, NA: não se aplica, NM: não mencionado; Protocolo TPOG NB 2009: indução com altas doses de quimioterapia ± cirurgia ± radioterapia ou altas doses de quimioterapia seguida por transplante autólogo de células tronco; ICE: ifosfamida + carboplatina + etoposídeo; TVD: topotecano + vincristina + ciclofosfamida; RIST: rapamicina, irinotecano, sunitinibe, temozolomida,

Tabela 9: Característica dos endpoints dos estudos incluídos de neuroblastoma recidivante/refratário

	Endpoint primário		Endpoint de sobrevida global		Endpoints secundários	
Autor, ano	Tipo de endpoint (período de acompanhamento) (Definição)	Resultado relatado	Tipo de endpoint (período de acompanhamento) (Definição)	Resultado relatado	Tipo de endpoint secundário	Resultado relatado

EMA, 2017 - APN311- 202	Resposta antitumoral global (Resposta antitumoral em pacientes com doença mensurável [medula óssea, lesões esqueléticas, lesões de tecido mole, linfonodos e/ou local do tumor primário] medida por imunocitologia, meta-iodobenzilguanidina (mIBG), tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética nuclear (RMN). As avaliações deverão ser realizadas durante a triagem, avaliação parcial e avaliação final do tratamento)	42% (14 de 33 - doença mensurável)	Sobrevida geral	Recidivante n=19 1 ano = 73,7% 2 anos = 42,1% 3 anos = 42,1% Refratário n = 25 1 ano = 100% 2 anos = 78,3% 3 anos = 62,5%	Eventos adversos grau ≥ 3 Eventos adversos (qualquer grau) Evento adverso causando descontinuação sobrevida livre de evento	95,5% (42 em 44) 59,1% (26 em 44) 22,7% (10 em 44) Recidivante n=19 1 ano = 42,1% 2 anos = 36,8% 3 anos = 36,8% Refratário n = 25 1 ano = 60% 2 anos = 55,7% 3 anos = 44,6%
EMA, 2017 - APN311-303	Intensidade da dor (% de pacientes que utilizam morfina intravenosa)	Ciclo 1 = 96% Ciclo 2 = 60% Ciclo 3 = ~22% Ciclo 4 = ~18% Ciclo 5 = ~11%	Sobrevida geral Comparação com o controle histórico (Garaventa et al, 2009)	Recidivante n=29 1 ano = 90% 2 anos = 69% Refratário n = 15 1 ano = 93% 2 anos = 70% OS 50% DNB = ~1200 dias Controle = 365 dias P=0,0009	Resposta (completa+parcial) sobrevida livre de evento Eventos adversos grau ≥ 3 Eventos adversos (qualquer grau) Evento adverso causando descontinuação	31% (12 em 39) Recidivante n=29 1 ano = 45% 2 anos = 31% Refratário n = 15 1 ano = 58% 2 anos = 29% 94,5% (51 em 54) 22,2% (12 em 54) 9,3% (5 em 54)

Mueller et al., 2018	Dor como evento adverso	49 em 53	Sobrevida global em 5,2 anos	DNB+IL2 em infusão de longo prazo 47,7%	Sobrevida livre de evento em 4,9 anos	DNB+IL2 em infusão de longo prazo 33,1%
	Proporção de uso de morfina				Taxa de melhor resposta global	40,5%
Lode et al., 2019 (complementado com dados do CSR)	Sobrevida livre de evento	DNB vs DNB+IL2 HR = 1,0666 (intervalo de 90% de caudas iguais de 0,6871 a 1,5483)	Sobrevida geral	DNB vs DNB+IL2 HR = 1,2090 (intervalo de 90% de caudas iguais de 0,7180 a 1,8804)	Eventos adversos	Diferença mediana de DNB vs DNB+IL2 (IC de 95%) MD = -18,98% (-29,76 a -8,19), p= 0,0008 MD = -32,39% (-43,54 a -21,25), p <0,0001 MD = -22,79% (-37,72 a -7,86), p=0,0036
	Sobrevida após 5 anos				- TEAE Grau 3/4 - Descontinuações por TEAE - EAGs	
		58,20% vs 55,39%	Mortes – n (%)	26 (33,77%) vs 22 (30,14%)		
			Sobrevida após 5 anos	66,91% vs 66,12%	- TEAE grave - EAG relacionado ao tratamento - EAG fatal, de risco à vida ou incapacitante - Descontinuação permanente devido a TEAE - Modificação de dose devido a TEAE	DNB vs DNB+IL2 36,3% vs 59,0% 22,5% vs 53,0% 3,8% vs 15,7% 3,8% vs 36,1% 48,8% vs 83,1% 16,3% vs 32,5%

					- TEAE Grau 4 Distúrbios Vasculares - TEAE Grau 3 - TEAE Grau 4 - TEAE grave - Síndrome de extravasamento capilar - Hipertensão - Hipotensão Distúrbios respiratórios - TEAE Grau 3 - TEAE Grau 4 - TEAE grave	6,3% vs 24,1% 0% vs 7,2% 2,5% vs 18,1% 8,8% vs 36,1% 3,8% vs 12,0% 26,3% vs 45,8% 5,0% vs 15,7% 0% vs 3,6% 0% vs 7,2%
Wawrzyniak-Dzierżek et al., 2019	Sobrevida global de pacientes submetidos ao regime de dose elevada	33,60%	Sobrevida global em 5 anos no subgrupo de 6 pacientes que receberam DNB	DNB vs não DNB - 66,7% vs 11,4%	N/A	N/A
Wieczorek et al., 2022	Neurotoxicidades grau 3/4	DNB vs DNB+IL2 9 vs 35 pacientes				
	Neurotoxicidade severa do SNC	6 vs 19 pacientes				
INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES - RESUMOS						
Lang et al., 2015	Doença estável ou melhorando	59%	N/A	N/A	Sobrevida sem progressão (acompanhamento médio = 550 dias)	2 anos = 55% 3 anos = 38%
	Resposta completa	8 de 34				
	Remissão parcial e resposta completa	9 de 34				
	Doença estável	3 de 34				
	(Declarar a doença avaliada por meio de ressonância magnética)					

	nuclear, MIBG e aspirados de medula óssea)					
--	--	--	--	--	--	--

DNB: betadinutuximabe, DP: Desvio padrão; TEAE: Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento; EAG: Eventos Adversos Graves;

Legenda: RA: ácido retinóico (isotretinoína), DNB: betadinutuximabe, DP: desvio padrão, IL-2: interleucina-2, IC de 95%: intervalo de confiança de 95%, HR: razão de risco, NI: não informado

Apêndice 4. Avaliação de qualidade metodológica

A - Neuroblastoma de alto risco - Manutenção

Risco de viés - estudo clínico randomizado

ROB 2.0		Ladenstein et al., 2018	Descrição
Risco de viés de estudos clínicos randomizados			
Endpoint: Sobrevida geral			
Domínio 1: Risco de viés devido ao processo de randomização	Baixo		Randomização adequada e modo cego da alocação, grupos equilibrados
Domínio 2: Risco de viés devido aos desvios das intervenções pretendidas	Baixo		Estudo aberto, endpoint pouco influenciado pela ausência de modo cego; avaliação adequada
Domínio 3: Dados ausentes (endpoint)	Baixo		Perdas não parecem influenciar o endpoint
Domínio 4: Risco de viés na medição do endpoint	Baixo		Endpoint pouco influenciado devido à ausência de modo cego, avaliação e períodos de acompanhamento adequados
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo		Para o endpoint de sobrevida global, não houve análises múltiplas, estudo de acordo com o protocolo (NCT01704716)
Risco geral de viés	Baixo risco de viés		

Classificação do risco de viés: Tradução não oficial. Elevada (ferramenta ROB 2.0 em inglês por Sterne et al., 2019: “Alto risco de viés”), Moderada (ferramenta ROB 2.0 em inglês por Sterne et al., 2019: “Algumas preocupações”), Baixa (ferramenta ROB 2.0 em inglês por Sterne et al., 2019: “Baixo risco de viés”). Avaliação de acordo com a publicação oficial da ferramenta ROB 2.0 (Sterne et al., 2019) e Diretriz, disponível em: https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view.

NEW-CASTLE OTTAWA

NEW-CASTLE OTTAWA Risco de viés de estudo de coorte	Ladenstein et al., 2020b	Justificativa
Domínio 1: SELEÇÃO (****) - Representatividade da coorte exposta - Seleção da coorte não exposta - Determinação da exposição - Demonstração que o endpoint de interesse não esteve presente no início do estudo.	***	Estudo multicêntrico, representativo da população; Grupo controle da mesma coorte, porém de anos diferentes (randomização diferente) - principais características basais comparáveis; Exposição caracterizada.
Domínio 2: COMPARABILIDADE (****) - Comparabilidade da coorte com base no desenho e análise (ajuste para fatores de confusão)	**	Ajustes para fatores de risco
Domínio 3: ENDPOINT (***) - Determinação do endpoint - Acompanhamento suficiente - Adaptação das coortes de monitoramento	**	Resultado difícil (sobrevida), acompanhamento adequado; Perdas caracterizadas, parecem influenciar pouco os resultados
Avaliação geral da qualidade do estudo PONTUAÇÃO MÁXIMA = 9 STARS	(7 de 9)	N/A

NEW-CASTLE OTTAWA Risco de viés de estudo de coorte	Holmes et al., 2018	Justificativa
Domínio 1: SELEÇÃO (****) - Representatividade da coorte exposta - Seleção da coorte não exposta - Determinação da exposição - Demonstração que o endpoint de interesse não esteve presente no início do estudo.	**	A amostra do estudo SIOPEN pode não ser representativa ou uma escolha sem viés para excisão. Resultado considerado para esta análise, sobrevida global.
Domínio 2: COMPARABILIDADE (****) - Comparabilidade da coorte com base no desenho e análise (ajuste para fatores de confusão)	**	Ajuste para fatores de confusão (idade, compartimentos metastáticos e resposta metastática ao final da indução)
Domínio 3: ENDPOINT (***) - Determinação do endpoint - Acompanhamento suficiente - Adaptação das coortes de monitoramento	*	Resultado difícil (sobrevida), acompanhamento adequado; Perdas não bem caracterizadas.
Avaliação geral da qualidade do estudo PONTUAÇÃO MÁXIMA = 9 STARS	(5 de 9)	N/A

Checklist de avaliação crítica do JBI para série de casos

Checklist de avaliação crítica do JBI para série de casos Domínios	Giljevic et al., 2022
<i>Houve critérios claros para inclusão na série de casos?</i>	Sim
<i>A condição foi medida de modo padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?</i>	Sim
<i>Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?</i>	Sim
<i>A série de casos possuiu inclusão consecutiva dos participantes?</i>	Sim
<i>A série de casos possuiu inclusão completa dos participantes?</i>	Sim
<i>Houve relato claro dos dados demográficos dos participantes no estudo?</i>	Sim
<i>Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?</i>	Sim
<i>Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram relatados claramente?</i>	Sim
<i>Houve relato claro das informações demográficas apresentadas pelos centros/clínicas?</i>	Sim
<i>A análise estatística foi adequada?</i>	Não

Tradução disponível em

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf

Apêndice 5. Lista dos principais estudos com Qarziba para HRNB e RRNB

NEUROBLASTOMA DE ALTO RISCO		
Estudo	Objetivo	Referências
HR-NBL1/SIOPEN APN311-301/302	301 Qarziba + RA X RA – encerrado precocemente (APN311-301)	CSR parcial
	302 R2 Qarziba STI + IL2 + RA vs Qarziba STI + RA	APEIRON Biologics AG (2016a) Ladenstein et al. (2018) – concluído
	Coorte R2 x 302 R1 (HC1)	APEIRON Biologics AG (2017b) Ladenstein et al. (2020b) – concluído
	Coorte R2 x 302 R1 (HC1) - Longo prazo (dados de 6,9 anos) de Ladenstein et al. (2020b)	Wex J, et al. (2019) – resumo
	Coorte R2 X 302 R1 (HC1) – subgrupos CME e IME	Holmes et al. (2020) – concluído
	302- R4 Qarziba LTI + IL2 3 MUI/m2/dia X Qarziba LTI	Ladenstein et al. (2019) – resumo CSR não finalizado
	Qarziba STI x Qarziba LTI	Ladenstein et al. (2020a, ASCO) – resumo
NEUROBLASTOMA RECIDIVANTE/REFRATÁRIO		
Estudo	Objetivo	Referências
APN 311-202	202 V1 Fase de braço único: DB LTI + IL2	EPAR (EMA, 2017) CSR
	202 V1-V2 Fase de braço único: DB LTI + IL2	Estudo 202, CSR a ser finalizado
	202 2017 vs HC2 Comparação com controle histórico – Garaventa (HC2)	CSR (dados preliminares)
	202 2019 vs HC2 Comparação com controle histórico – Garaventa (HC2) - Atualizado	APEIRON Biologics AG (2019) – não finalizado
	202 V1-V2 vs HC3 Comparação com controle histórico – Coorte APN311-302 de pacientes recidivados (HC3)	Minuta do CSR, finalização TBD
	202-V3 Coorte APN 311-302 de pacientes recidivados (HC3): DNB X DNB + IL2 (n = 163)	Lode et al. 2019 – resumo APEIRON Biologics AG (2022)
APN 311-303	303 Análise retrospectiva de dados coletados durante administração de DNB LTI + IL2 em um programa de uso compassivo (n = 54)	APEIRON Biologics AG (2015) APEIRON Biologics AG (2016c)
	303 vs HC2 Comparação com controle histórico – Garaventa (HC2)	APEIRON Biologics AG (2016b)
	303 vs HC3 Comparação com controle histórico – Coorte APN311-302 de pacientes recidivados (HC3)	EPAR (EMA, 2017)
	Coorte alemã do estudo 303	Muller 2018
APN 311 - 202 + 303	202 – 303 V1-V2 (n = 44) + programa compassivo (n = 54) vs comparador histórico	Lode 2015

	202VI+V2 + 303 vs HC2 e HC3 Coortes históricas: Garaventa (HC2) e coorte do APN311-302 de pacientes recidivados (HC3)	APEIRON Biologics AG (2017a) Wex (2019, ISPOR)
--	---	---

RA: ácido retinóico; IL2: interleucina-2; STI: infusão de curto prazo; LTI: infusão de longo prazo; HC1: controle histórico 1 de pacientes da fase R1 do estudo SIOPEN HR-NBL1 (pacientes em uso de isotretinoína); HC2: controle histórico 2 do estudo de Garaventa; HC3: controle histórico 3 de uma coorte de pacientes refratários da fase R1 do estudo SIOPEN HR-NBL1; CME: excisão macroscópica completa; IME = excisão macroscópica incompleta

QARZIBA® no tratamento de manutenção de neuroblastoma de alto risco (HRNB)

Parte 2 – Análise de Custo-Efetividade

ÍNDICE

1. Introdução.....	104
2. Objetivo	105
3. Análise Econômica – Análise de Custo-Efetividade.....	105
3.1. Tipo de Avaliação Econômica.....	105
3.2. População-alvo	107
3.3. Horizonte de tempo de análise	108
3.4. Comparador	108
3.5. Perspectiva de Análise.....	108
3.6. Estrutura do Modelo	108
3.6.1 Modelos de curto prazo	116
3.6.2 Modelos em longo prazo - mortalidade e progressão da doença	119
3.7. Uso de Recursos de Saúde	122
3.7.1 Custo dos medicamentos	122
3.7.2 Eventos Adversos.....	124
3.8 Estados em Saúde.....	132
3.8.1 Custo de Saúde do Estado - Doença Estável.....	132
3.8.2 Custo do estado de saúde - Estado de falha.....	134
3.8.3 Custo do Óbito.....	136
3.8.4 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	136
3.9 Extrapolação	139
3.10 Outras considerações de modelagem.....	140
3.10.1 Taxa de desconto.....	140
3.10.2 Incertezas.....	140
4. Resultados da Avaliação Econômica	148
5. Análise de Sensibilidade: Entradas e Premissas do Modelo	150
5.1 identificando e Definindo Incertezas no Modelo	150
5.2 Apresentação da Sensibilidade Univariada e Análise de Cenário	151
6. Referências	154

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do Modelo Markov	109
Figura 2 Cálculo de estados de Sobrevida	110
Figura 3 Modelo de sobrevida particionado - Estados de saúde com os as curvas OS e EFS (ilustração)	111
Figura 4 Diagrama do modelo para a população de primeira linha	116
Figura 5 Modelo de curto prazo EFS e OS para a população de alto risco - Ladenstein R, et al. 2020.....	117
Figura 6 OS (TODOS) NBAR 302-R2 vs. HC1	118
Figura 7 Modelo de curto prazo EFS e OS para a população de alto risco - Análise de cenário MAIC.....	119
Figura 8 Curto prazo + longo prazo: EFS e OS para a população HRNB - Ladenstein 2020	120
Figura 9 Modelo em curto prazo + longo prazo EFS e OS para a população RRNB - Análise de cenário MAIC	120
Figura 10 Utilidades específicas por idade interpoladas (padrões da população EQ-5D)	138
Figura 11 Análise de sensibilidade univariada (R\$/QALY) – HRNB.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Principais Pontos da Avaliação Econômica	107
Tabela 2 Taxas de conclusão do tratamento - HRNB	121
Tabela 3 Reações adversas consideradas na Análise de Custo-utilidade - HRNB	125
Tabela 4 Reações adversas consideradas na Análise de Custo-utilidade - RRNB.....	126
Tabela 5 Custo de eventos adversos da perspectiva do SUS	127
Tabela 6 Uso de recursos para sobreviventes de NB	133
Tabela 7 Recursos usados no estado de doença estável - perspectiva do SUS.....	134
Tabela 8 Recursos empregados no estado da doença em progressão - perspectiva SUS	136
Tabela 9 Resumo e justificativa das premissas da estrutura do modelo	141
Tabela 10 Tabela de resumo dos recursos de saúde	144
Tabela 11 Resumo da fonte de dados do caso base e premissas para a população de alto risco	148
Tabela 12 Resultados de caso base para a população de alto risco	148
Tabela 13 Resumo do uso previsto de recursos na população de alto risco por categoria de custo (com desconto)	149
Tabela 14 Resumo da fonte de dados da análise de cenário e premissas para a população de alto risco.....	150
Tabela 15 Resultados da análise de cenário para a população de alto risco	150
Tabela 16 Resultados da análise de sensibilidade univariada caracterizando a incerteza acerca do ICER - HRNB	152

1. Introdução

Neuroblastoma é uma doença clínica rara que afeta principalmente crianças e adolescentes, e o neuroblastoma de alto risco (HRNB) é uma doença severa com prognóstico particularmente ruim em crianças com mais de 12 meses. A taxa de cura de pacientes com neuroblastoma de alto risco mostrou apenas uma melhora modesta, apesar das opções crescentes de terapia intensiva e, conseqüentemente, a sobrevida em longo prazo entre o grupo de pacientes permanece baixa, com menos de 30% observada antes do uso da imunoterapia. Os dados indicam que, em 50% dos casos de HRNB os pacientes apresentam recidiva (Bagatell R and Cohn SL 2016). Entretanto, a disponibilidade de imunoterapia diminuiu significativamente o risco de recidiva e aumentou a chance de cura (Yu, Gilman et al. 2010, Ladenstein Ruth et al. 2018, Ladenstein R and et. Al. 2019b). Em uma análise de sobrevida baseada em coorte realizada de 1990 a 2014, observou-se que a sobrevida geral (SO) de 5 anos dos pacientes do estágio 4 melhorou, principalmente devido à introdução de quimioterapia de alta dose seguida de resgate e imunoterapia de células tronco (TAS ML et al. 2020). Foi demonstrado que o neuroblastoma afeta negativamente a qualidade de vida e o desempenho físico e acadêmico (Zeng, Fest et al. 2005, Agência Europeia de medicamentos, 2017), atividades de vida diária e funcionamento psicossocial (Comissão Europeia, 2012) de pacientes com doença ativa (Agência Europeia de medicamentos, 2017) e aqueles que sobrevivem com esta doença. Cuidar de uma criança com neuroblastoma também afeta a saúde mental dos pais, com relatos crescentes de transtornos de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão entre os pais de uma criança com câncer (Yu, Gilman et al. 2010, Comissão Europeia, 2012), bem como causa sofrimento psicológico em irmãos saudáveis, o que pode resultar num risco maior de problemas psicológicos no futuro.

No Brasil, há pouca informação sobre os impactos que o neuroblastoma pode ter sobre as crianças e suas famílias, mas acredita-se que o cenário seja muito semelhante ao observado em outros países.

A disponibilidade de novos tratamentos destinados a melhorar a sobrevida desses pacientes é de suma importância e a imunoterapia aborda esse objetivo.

A despesa com esse novo tratamento no sistema de saúde brasileiro pode, em princípio, ser considerada dispendiosa apenas se direcionarmos a observação do ponto de vista da aquisição do medicamento; no entanto, ao considerar o impacto dos benefícios clínicos que essa nova tecnologia pode trazer para a vida das crianças afetadas por essa doença, é possível

compreender que o valor incorporado justifica o gasto. Além disso, a imunoterapia tem como objetivo erradicar a doença residual e prevenir a recidiva, o que, indiretamente, torna mais provável que os numerosos tratamentos prévios, muito onerosos, sejam eficazes e custo-eficazes. Não existe um protocolo brasileiro conhecido para o tratamento específico do neuroblastoma, portanto, alguns dados de entrada para a execução da avaliação econômica utilizada neste estudo serão baseados na literatura publicada e dados de países cujas diretrizes de tratamento já estão estabelecidas.

Para que o estudo econômico realizado em outros países seja válido no contexto brasileiro, todos os pressupostos foram avaliados exaustivamente. Na ausência de dados brasileiros, as informações contidas nos relatórios globais e na literatura foram utilizadas e validadas por especialistas clínicos em um comitê conduzido com cinco oncologistas pediátricos brasileiros. No caso da análise econômica, as incertezas das variáveis são testadas através da análise de sensibilidade.

No caso específico deste relatório, os cenários serão considerados a partir da perspectiva do SUS (Sistema Único de Saúde). Todos os parâmetros discutidos aqui serão detalhados abaixo.

2. Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar a análise de custo-efetividade (ACE) econômica e análise de custo de utilidade (ACU) comparando o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) com betadintuximabe (Qarziba®) versus tratamento padrão, a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. Análise Econômica – Análise de Custo-Efetividade

3.1. Tipo de Avaliação Econômica

A análise econômica modelada mostra o custo por ano de vida ganho ajustado para qualidade (Análise de Custo-Utilidade), custo por ano de vida ganho (CEA), bem como os custos incrementais de assistência médica associada ao tratamento de HRNB (Tabela 1).

A justificativa para o uso de um ano de vida ajustado para qualidade é porque é considerado o resultado mais relevante para o paciente, pois captura tanto a duração da vida quanto a qualidade dessa vida relacionada à doença. Entretanto, nesta análise não foi possível captar adequadamente os benefícios do tratamento para a família e os cuidadores; portanto, não foram incorporados custos indiretos, embora importantes e de grande impacto para essa doença.

Tabela 1 Principais Pontos da Avaliação Econômica

Item	Descrição
Tipos de Análises	Análise de Custo-Efetividade e Análise de Custo-Utilidade
Resultados	Anos de Vida Ganhos com Qualidade; anos de vida ganhos
Horizonte de Tempo	Tempo de vida
Método usado para gerar resultados	Abordagem de sobrevida particionada
Estados em saúde	Os estados de saúde/tratamento modelados consistem de: 1. Doença estável (sobrevida livre de eventos); 2. Estado de falha (doença em progresso), e 3. Óbito
Tecnologia	Qarziba com Ácido Retinoico
Comparador	Ácido Retinoico
Duração do ciclo	Mensal (modelo de curto prazo) e anual (modelo de longo prazo)
População	Pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB)
Probabilidades de transição	Obtidas de estudos clínicos
Software	Excel
Medição do efeito na saúde	QALYs
Taxa de desconto	5% para QALYs, 5% para custos
Perspectiva	SUS

3.2. População-alvo

A indicação aprovada para o uso de Qarziba se refere ao tratamento da HRNB em pacientes brasileiros com 12 meses ou mais, que já receberam quimioterapia de indução e obtiveram pelo menos resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco, bem como pacientes com história de RRNB, com ou sem doença residual. Em pacientes com história de doença recidivante/refratária a e em pacientes que não obtiveram resposta completa após terapia de primeira linha, Qarziba deve ser combinado com interleucina 2 (IL2).

3.3. Horizonte de tempo de análise

De acordo com o grupo etário e a perspectiva de vida brasileira, é equivalente a 80 anos.

3.4. Comparador

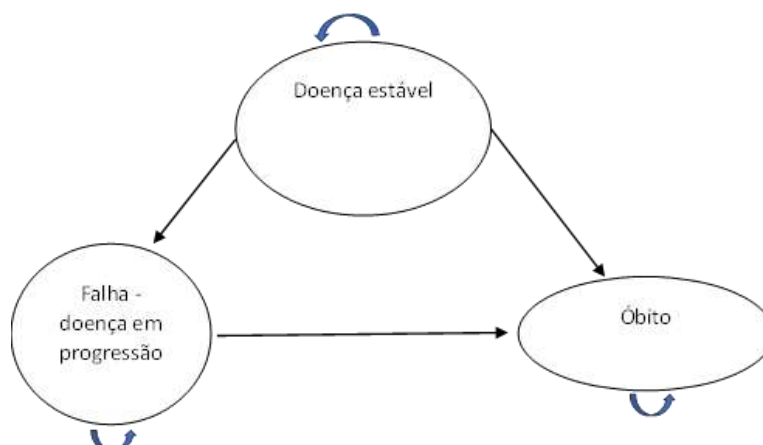
Isotretinoína ou ácido retinoico (RA): de acordo com dados publicados, este é o comparador que é usado na prática clínica como parte do melhor cuidado de suporte, embora não tenha mostrado melhora estatisticamente significativa da sobrevida em pacientes com HRNB.

3.5. Perspectiva de Análise

O modelo assume uma perspectiva do sistema de saúde pública brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS) e, como observado anteriormente, não inclui perda de produtividade, nem outros custos indiretos, nem considerações sobre o paciente/cuidador.

3.6. Estrutura do Modelo

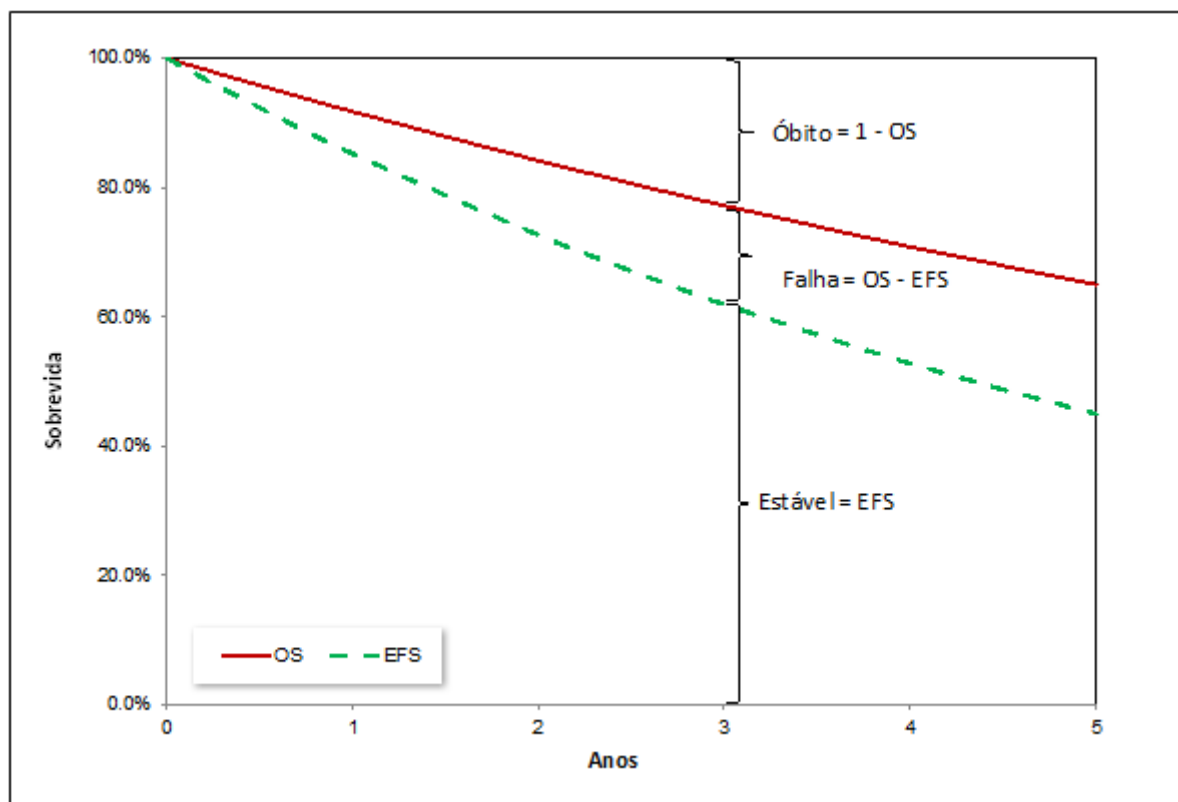
O resultado da Avaliação econômica neste estudo foi obtido por meio de um modelo econômico desenvolvido no Microsoft Excel para avaliar a relação custo-efetividade de Qarziba administrado em combinação com a RA, em comparação com a RA isolado (sendo o melhor tratamento de suporte). O modelo adotado é composto por três Estados de saúde: Doença estável, falência e morte. Os estados de saúde foram definidos de acordo com as evidências clínicas publicadas na literatura científica (Figura 1)

Figura 1 - Estrutura do Modelo Markov

Adotando a abordagem de modelagem bem estabelecida em tecnologias oncológicas, para a população de HRNB, o modelo econômico apresentado nesta submissão é baseado nos resultados fortemente benéficos do estudo publicado por Ladenstein et al 2020. O modelo demonstrou melhoras substanciais na sobrevida e nos anos de vida ajustados para qualidade de vida possíveis para o tratamento com Qarziba.

As proporções de pacientes que ocupam os diferentes estados de saúde do ciclo 0 até o ponto do limiar de cura (denominado modelo de curto prazo) são estimadas em um modelo particionado de sobrevida baseado em coorte (uma estrutura analítica comumente usada para avaliar terapias oncológicas). Essa abordagem permite acomodar riscos que variam com o tempo, com base em dados de sobrevida em estudos clínicos.

O estado estável representa pacientes vivos, sem ocorrência de um evento como recidiva, doença progressiva ou câncer secundário. O estado de falha representa pacientes vivos com ocorrência de pelo menos um dos eventos mencionados acima e é calculado como a diferença entre a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de eventos (EFS). O estado de óbito é calculado como $(1 - SG)$ (ver Figura 2 abaixo).

Figura 2 Cálculo de estados de Sobrevida

Os pacientes que ocupam o estado EFS (estável) estão em risco de progressão da doença ou óbito. Os pacientes em estado de falha também correm risco de morte e não podem reverter para remissão no modelo.

Todos os pacientes começam no modelo no tratamento para Qarziba + RA ou RA isoladamente e podem se mover para o estado de óbito por todas as causas. No próximo ciclo, para ambos os tratamentos, há uma probabilidade de ocorrência de eventos adversos e, para essa condição, se a doença progredir, o paciente é permanentemente excluído do tratamento, movendo-se para o estado da doença em progressão ou óbito por todas as causas.

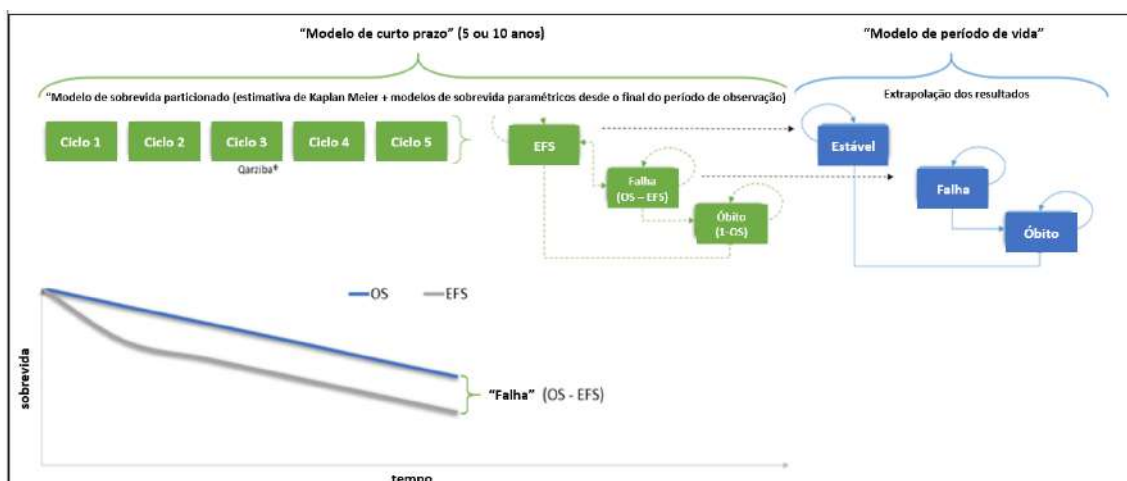
No estado de progressão, onde a doença piora, o risco de óbito por neuroblastoma é atribuído e o paciente pode migrar para o estado de óbito pela doença ou permanecer em progressão.

Após um determinado momento, há um "limiar de cura", ou momento em que os pacientes não devem mais apresentar recidiva ou evento de progressão da doença e os pacientes são considerados curados.

Os três estados de saúde, definidos no modelo pelas curvas de OS e EFS, capturam os principais resultados de saúde na população-alvo e, juntamente com os custos associados, permitem uma avaliação econômica da saúde adequada.

A estrutura geral do modelo é ilustrada abaixo na Figura 3.

Figura 3 Modelo de sobrevida particionado - Estados de saúde com os as curvas OS e EFS (ilustração)



Os resultados econômicos dos primeiros cinco ciclos (ou seja, os primeiros seis meses) do modelo são estimados em um modelo baseado em árvore de decisão. O modelo econômico após o limiar de cura (modelo de longo prazo) é uma estrutura separada e também é baseado em um modelo particionado de sobrevida baseado em coorte (modelo de longo prazo).

A idade inicial da coorte é de três anos para a população HRNB, de acordo com a idade mediana do estudo clínico (Ladenstein R. et al. 2018). As crianças são inicialmente designadas ao estado EFS no início da análise econômica e presume-se que iniciem o tratamento com Qarziba mais RA ou somente com RA, por um máximo de cinco ciclos (em ciclos de tratamento de 10 dias por mês para Qarziba e 14 dias para RA com 35 dias no total para cada ciclo). O braço de tratamento no modelo pode incluir IL2 como tratamento, indicada para coadministração em pacientes com HRNB com doença residual e para todos os pacientes recidivantes/refratários.

O modelo inclui cenários alternativos para um limiar de cura, considerando que os pacientes no estado EFS por cinco ou dez anos estão curados. O limite de dez anos é usado no caso base.

Quando o limiar de cura é atingido, os pacientes no estado EFS e de falha só podem passar para o estado de óbito, já que os pacientes não podem mais avançar no modelo. Neste ponto do modelo, os pacientes nos estados de EFS e de falha morrem a taxas diferentes, refletindo o fato de que alguns pacientes são considerados curados (mas com uma taxa de mortalidade maior do que a da população geral), enquanto outros são pacientes com recidiva e, portanto, propensos a uma mortalidade ainda mais alta.

Probabilidades de transição

Nenhuma probabilidade explícita de transição é usada no modelo em si. O modelo de caso base calcula a proporção de pacientes em diferentes estados de saúde usando os dados de acompanhamento máximos disponíveis para obter OS e EFS, usando a melhor curva de ajuste (e/ou preferência de especialista clínico para ajuste) para extrapolar até o limiar de cura especificado a partir do último ponto de dados clínicos disponível.

Como observado, a coorte é inicialmente designada ao estado EFS no início da análise econômica e presume-se que se inicie o tratamento com Qarziba mais RA ou RA isoladamente por um máximo de cinco ciclos (em ciclos de tratamento de 10 dias por mês para Qarziba e 14 dias para RA).

O horizonte de vida adotado no modelo é a o tempo de vida, equivalente a 80 anos no modelo. O tempo é dividido em ciclos mensais para o modelo de curto prazo e ciclos anuais para o modelo de longo prazo (correção de meio ciclo é aplicada). Essas durações de ciclo (para cada fase do modelo) são consideradas curtas o suficiente para garantir que várias alterações na doença, decisões de tratamento ou nos custos não ocorram em um único ciclo.

Modelo de tratamento do HRNB

Em HRNB, a eficácia do tratamento dentro do modelo de curto prazo é implementada através de um método de sobrevida particionado, que usa os dados OS e EFS de Ladenstein et al. 2020 para determinar a mortalidade e a progressão da doença para cada ciclo do modelo econômico, respectivamente.

Foi realizada uma análise de cenário, utilizando dados de OS e EFS de uma análise de Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) para determinar a mortalidade e progressão da doença para cada ciclo do modelo econômico. Nesta análise, utilizou-se o braço RA no estudo Yu 2010 para informar o grupo RA.

No caso base e no cenário MAIC, os braços do estudo 302-R2 (Qarziba mais RA com e sem interleucina-2 (IL2)) foram combinados para informar o grupo Qarziba; também a análise do caso base e do cenário usa KM seguido de uma cauda paramétrica baseada em modelos paramétricos para resultados clínicos.

Pacientes curados

Os pacientes curados estão livres da doença, mas não seguem as mesmas taxas de mortalidade observadas na população geral. Em vez disso, o modelo assume que os pacientes curados (ou seja, pacientes no estado EFS no limiar da cura) apresentarão mortalidade anual padronizada mais alta, aumentada por um fator de 5,6 (IC 95% 4,4 a 6,9), em comparação com a população geral, com base em um relatório do Childhood Cancer Survival Study (Laverdiere, Liu et al. 2009). Portanto, o modelo aplica um fator de 5.6 à mortalidade combinada por idade e sexo na população brasileira em geral. Para os pacientes em estado de falha no limiar de cura, foi suposto que sua mortalidade era 90% (premissa) maior do que a mortalidade suposta para os pacientes com EFS (em que se supõe que a mortalidade seja 5,6 vezes a da população geral correspondente para idade e sexo).

Qualidade de Vida - Utilidade

Os valores de utilidade do estado de saúde (HSUVs) utilizados no modelo são estimados aplicando-se reduções de utilidade para os padrões de EQ-5D-5L da população geral específico para a idade, com base nos dados da Suécia. Uma vez que esses dados dos padrões EQ-5D-5L não estão disponíveis para crianças, além da dificuldade de obter estimativas de utilidade em crianças pequenas, uma regressão logística foi usada para estimar os valores de utilidade extrapolados para a idade 0 em diante. Devido a essa limitação, o custo por ano de vida ganho foi considerado em adição ao custo por QALY, e isso também foi incluído no modelo.

Para estimar o valor da utilidade associado ao EFS e os estados de falha para cada ciclo no modelo econômico, foi aplicada uma diminuição nos valores de EQ-5D-5L para a população

geral. A diminuição percentual associada ao estado do EFS para o modelo de alto risco é calculada usando dados de um estudo de Portwine et al. (Portwine, Rae et al. 2016), identificados na revisão sistemática da literatura sobre HRQoL. O estudo estimou os valores de utilidade para os sobreviventes de HRNB (0,89) e para a população geral (0,96) com base no Health Utility Index (HUI2), como sugerido pelo NICE ERG. Isso equivale a uma diminuição percentual de 7,3% associada ao diagnóstico de neuroblastoma em comparação com a população geral. Portanto, para cada ciclo do modelo econômico, os valores de EQ-5D-5L da população geral específicos para a idade foram ajustados usando a diminuição de 7,3%.

Para o estado de falha no modelo HRNB, a diminuição percentual é baseada nos dados obtidos em um estudo de Barr et al. (Barr, Simpson et al. 1999). A diminuição na porcentagem de utilidades estimada é de 41,7% (com base em uma pontuação HUI2 de utilidade de 0,56). O modelo assume que os valores de utilidade para cada estado de saúde não são específicos para cada braço de tratamento. Nenhum estudo foi identificado na revisão da literatura que estimou o impacto de eventos adversos (EAs) na qualidade de vida dos pacientes e, consequentemente, não há valores de utilidade ou diminuições associadas ao EAs nessas análises. De fato, AEs associados ao tratamento de neuroblastoma são de curta duração e qualquer efeito de longo prazo é mais provável que esteja associado à doença subjacente ou tratamentos anteriores (por exemplo, cirurgia e quimioterapia de alta dose), independentemente do braço de tratamento.

Os custos considerados no modelo econômico consistem em custos farmacológicos (aquisição de tratamento, custos de administração e tratamento concomitante), custos relacionados ao manejo da doença e custos de tratamento da AEs.

Duração dos ciclos modelados

Para refletir com exatidão os algoritmos de tratamento utilizados durante o período de tratamento, a sobrevivência particionada usa ciclos que correspondem aos diferentes estágios do tratamento, ou seja, 5 ciclos de 5 semanas (35 dias) cada. A duração do ciclo do modelo (mensal) corresponde aproximadamente à duração da fase de tratamento.

Após a fase final do tratamento, os pacientes não recebem mais a terapia Qarziba e o modelo começa a ter um ciclo anual, exceto durante o componente de curto prazo (até o limite de cura) que também usa ciclos mensais (conforme observado anteriormente).

Métodos computacionais e estrutura da avaliação econômica

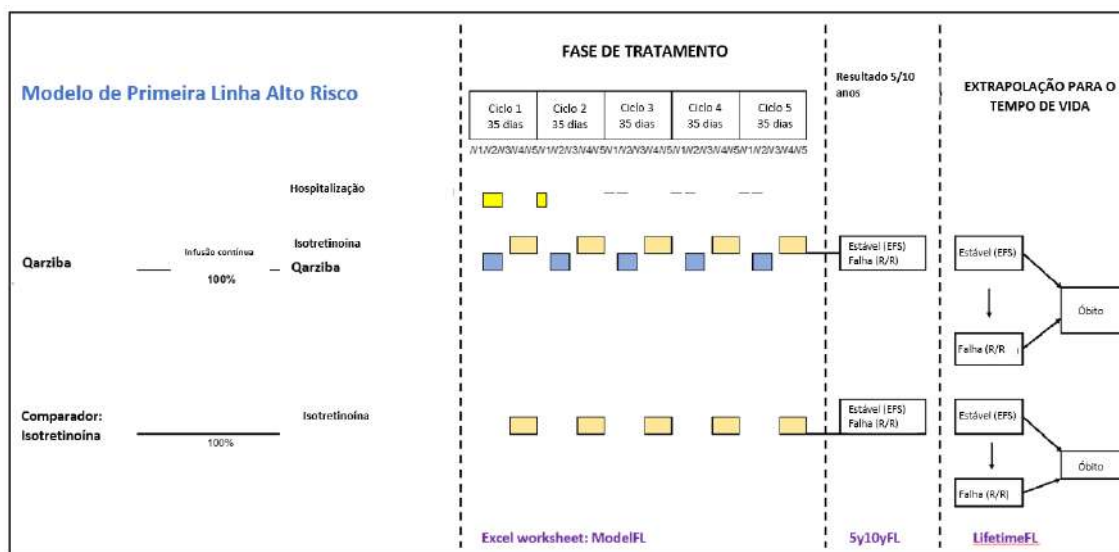
O modelo avalia os resultados clínicos e econômicos com o uso de imunoterapia: Qarziba e RA em comparação com o controle não imunoterapêutico (RA apenas) para o tratamento de primeira linha em pacientes com HRNB. Historicamente, RA é considerado o tratamento de referência para a terapia de manutenção de HRNB, após demonstrar melhora na sobrevida após quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de medula óssea ou células tronco em 1999 (Matthay, Villablanca et al. 1999). Entretanto, relatórios de acompanhamento de longo prazo (2009) não mostraram melhora estatisticamente significativa em RA. Atualmente, RA isoladamente não pode mais ser considerado um tratamento ativo mais adequado, mas é considerado como parte do melhor tratamento de suporte. Por esse motivo, RA é escolhido como o comparador mais apropriado, embora seja administrado em ambos os braços juntamente com o melhor tratamento de suporte.

Em resumo, conforme descrito acima, o modelo é construído em torno de 3 fases:

1. A fase de tratamento.
2. Os primeiros 10 anos após o tratamento (até o limiar de cura).
3. Fase de limiar pós-cura - mapeamento da expectativa de vida além da cura do NB até óbito por todas as causas.

O modelo HRNB de primeira linha são representados abaixo *na Figura 4*. Sempre que possível, os dados de estudos clínicos foram usados para preencher o modelo, e isso foi validado pela opinião de especialistas.

Figura 4 Diagrama do modelo para a população de primeira linha

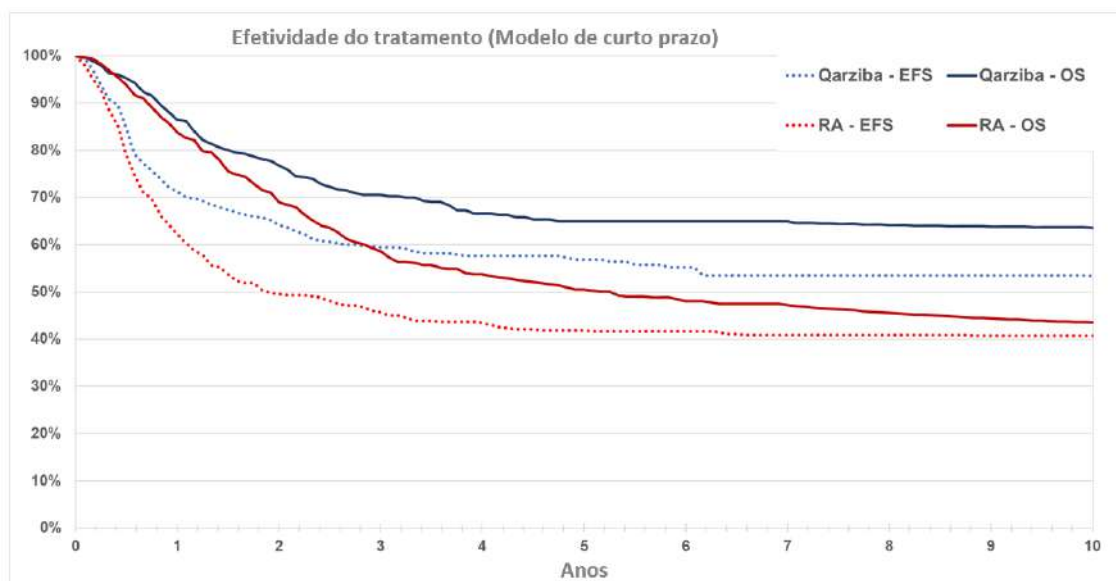


3.6.1 Modelos de curto prazo

3.6.1.1 População de primeira linha HRNB: EFS e OS - Ladenstein R, et al. 2020

A efetividade do tratamento dentro do modelo de curto prazo da população de alto risco é implementada através de um método de sobrevida particionado, que usa dados de OS e EFS de Ladenstein R, et al. (2020) para determinar a mortalidade e progressão da doença para cada ciclo do modelo econômico, respectivamente (Figura 5). Neste estudo, a sobrevida global e livre de eventos em cinco anos (intervalo de confiança (IC) de 95% de 466 pacientes não recebendo imunoterapia foi 42% (38–47%) e 50% (46–55%), mas foi de 57% (51–62%) e 64% (59–69%) para 378 pacientes recebendo imunoterapia ($p < 0.001$). O modelo utiliza as curvas de Kaplan-Meier (KM) para o período em que esses dados estão disponíveis e então usa uma curva paramétrica para extrapolar os dados clínicos para o resto do horizonte temporal do modelo de curto prazo. As curvas finais de OS e EFS usadas no modelo são, portanto, baseadas nas respectivas curvas KM disponíveis, seguidas por uma cauda paramétrica baseada em modelos paramétricos para resultados clínicos até o limiar de cura e então além do limite de cura com premissas alternativas de sobrevida aplicadas, ou seja, a sobrevida é baseada em tabelas de mortalidade brasileira ajustadas para exposição anterior à NB (IBGE 2018 – Tabela completa de mortalidade).

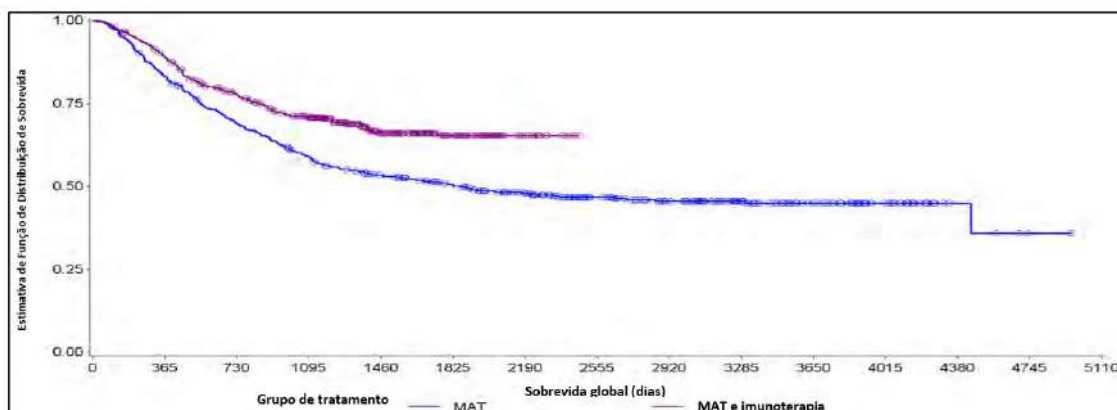
Figura 5 Modelo de curto prazo EFS e OS para a população de alto risco - Ladenstein R, et al. 2020



Para modelar além dos dados de estudos clínicos disponíveis, foram mapeados vários ajustes paramétricos alternativos para cada um dos dados de teste de OS e EFS. Os dados individuais dos pacientes foram ajustados aos modelos paramétricos exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística e log-normal. O Akaike Information Criterion (AIC) e o Bayesian Information Criterion (BIC) foram utilizados para escolher entre os diferentes ajustes do modelo (resultados de ajuste da curva do modelo estão disponíveis nas planilhas do modelo relevante) com a forma final escolhida refletindo a forma Gompertz preferida do médico.

Na análise do caso base, os dados de sobrevida do estudo 302-R2 de pacientes tratados com Qarziba foram comparados aos dados da randomização dos pacientes 302-R1 (HC1) que receberam apenas terapia de consolidação (isto é, terapia mieloablativa (MAT)) (seguida de tratamento com RA isoladamente). pacientes de randomização R2 receberam imunoterapia com Qarziba além de RA, com ou sem IL-2, como terapia de manutenção (também após MAT). A diferença na OS entre o grupo MAT e MAT seguida de imunoterapia foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), em favor da MAT seguida de imunoterapia. A estimativa de Kaplan-Meier de 5 anos de OS foi de 0,50 e 0,65 para o grupo MAT e o grupo MAT e imunoterapia, respectivamente.

Figura 6 OS (TODOS) NBAR 302-R2 vs. HC1

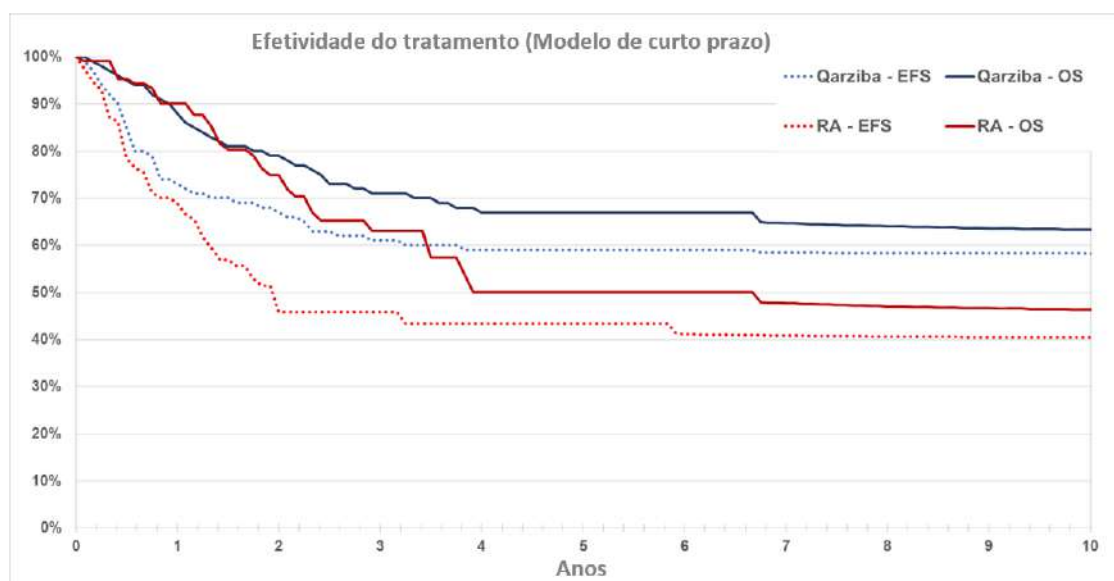


Em uma análise de cenário, a efetividade do tratamento dentro do modelo de curto prazo da população de alto risco é implementada através de um método de sobrevivência particionado, que usa dados de OS e EFS da população 302-R2 com correspondência para dados de um estudo randomizado de dinutuximab (Yu et al. 2010) (MAIC) para determinar a mortalidade e progressão da doença par cada ciclo do modelo econômico, respectivamente (Figura 7).

No caso base da população de alto risco, as curvas KM com dados reais de estudos clínicos são usadas até 80 meses de dados disponíveis e então extrapoladas até o limiar de cura de 10 anos. As curvas de OS e EFS do caso base final usado no modelo incorporam, portanto, as respectivas curvas KM disponíveis na análise MAIC (descrita abaixo).

Na análise do cenário MAIC, a OS e EFS para a população de alto risco foram obtidas a partir das curvas KM do estudo 302-R2 e do braço comparador RA do estudo de Yu et al (Yu, Gilman et al 2010). Os ajustes paramétricos foram usados adequadamente até os limiares de cura.

Figura 7 Modelo de curto prazo EFS e OS para a população de alto risco - Análise de cenário MAIC



3.6.2 Modelos em longo prazo - mortalidade e progressão da doença

População de primeira linha HRNB: EFS e OS

Quando os pacientes atingem o limiar de cura nos modelos, a proporção de pacientes no estado de EFS e de falha só pode passar ao estado de óbito, pois os pacientes não podem mais progredir ou entrar em remissão no modelo. A partir desse ponto na análise, os pacientes nos estados de EFS e falha morrem em taxas diferentes, uma vez que alguns pacientes são considerados sobreviventes de NB. Pacientes submetidos a maior taxa de mortalidade anual padronizada de 5,6, com base em um relatório do Childhood Cancer Survivor Study (Laverdiere, Liu et al 2009) em relação ao risco de mortalidade geral obtido das tabelas de vida da população geral ponderada pelo sexo/proporção feminina, relatadas no estudo 302-R2 (63,8% homens) (discutido posteriormente). Como a progressão da doença não é mais esperada, nenhuma outra transição para o estado de falha é permitida para esses pacientes no modelo.

Pacientes com problemas de saúde vivos no momento da cura também estão sujeitos a um alto risco de mortalidade dos sobreviventes de NB, mas adicionalmente aumentada em 90% (ou seja, mortalidade geral x 1,9 x 5,6; opinião de especialistas e utilizados na avaliação por NICE). Esses pacientes não podem mais fazer a transição para o estado de saúde estável (livre

de eventos). O gráfico abaixo mostra a trajetória a longo prazo dos pacientes usando dados de Ladenstein (2020) (Figura 8) e dados de MAIC (Figura 9).

Figura 8 Curto prazo + longo prazo: EFS e OS para a população HRNB - Ladenstein 2020

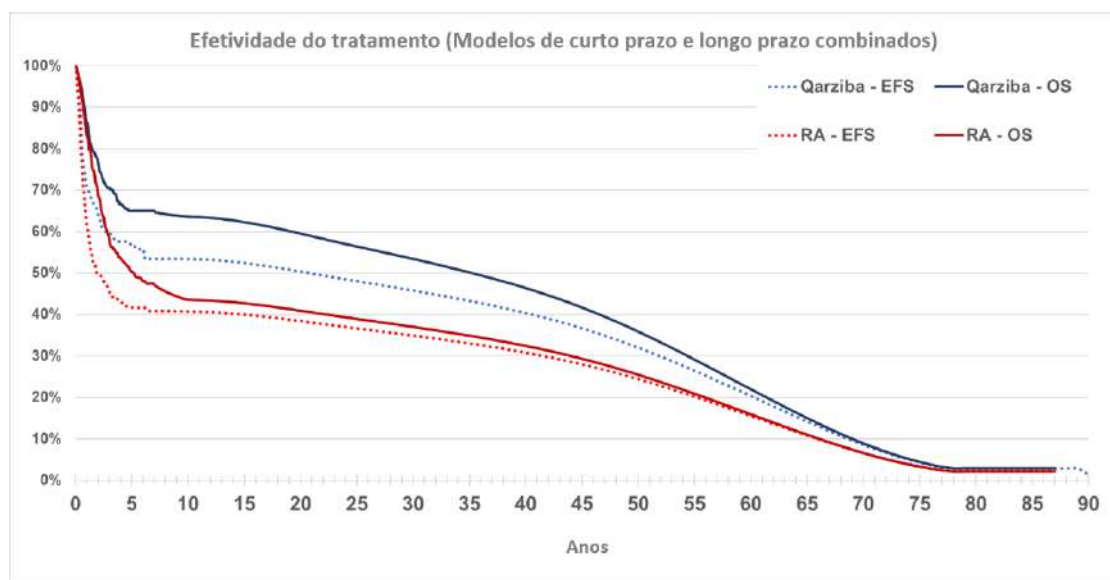
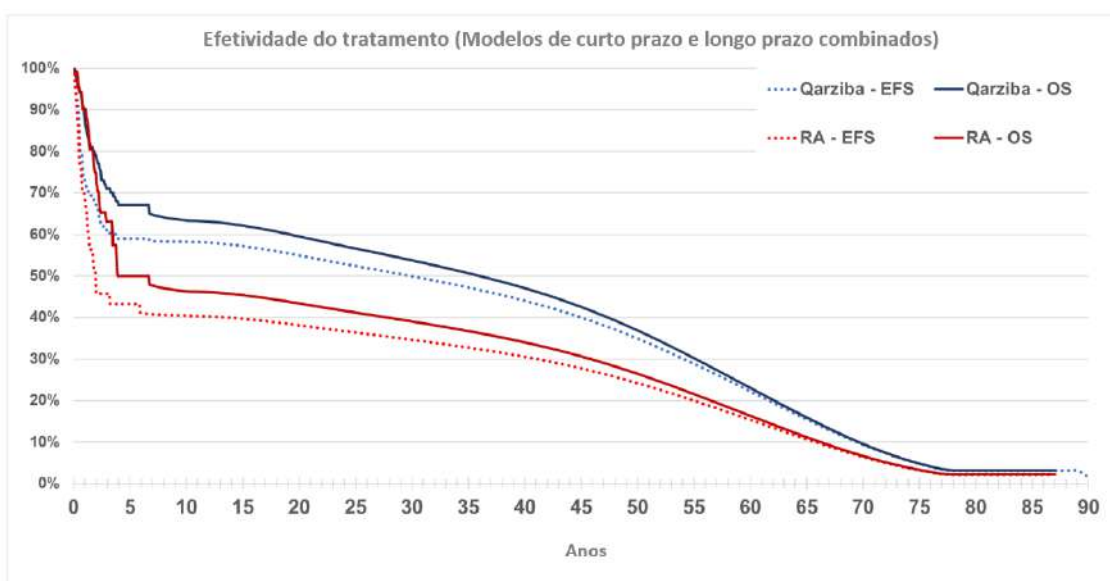


Figura 9 Modelo em curto prazo + longo prazo EFS e OS para a população RRNB - Análise de cenário MAIC



Descontinuação do tratamento

Com base na avaliação médica da severidade das reações adversas medicamentosas a Qarziba, os pacientes podem sofrer uma redução de dose de 50% ou uma descontinuação temporária da infusão (Qarziba SmPC). Como consequência, o período de infusão é prolongado ou, se tolerado pelo paciente, a taxa de infusão pode ser aumentada até 3 mL/h (infusão contínua) para administrar a dose total. O tratamento com Qarziba deve ser descontinuado definitivamente se ocorrerem as seguintes toxicidades:

- anafilaxia grau 3 ou 4,
- neuropatia motora periférica prolongada grau 2,
- neuropatia periférica grau 3,
- toxicidade ocular grau 3,
- hiponatremia grau 4 (<120 mEq/L) apesar do gerenciamento adequado de líquidos, e
- síndrome de vazamento capilar severa recorrente ou grau 4 (necessita de suporte ventilatório).

Para modelar a descontinuação devido à toxicidade, é usada a taxa de conclusão do tratamento por ciclo. O modelo, conservadoramente, não incorpora redução da dose (uma vez que os pacientes que receberam mais de 50% da dose planejada foram registrados nos estudos clínicos como tendo completado seu ciclo de tratamento).

Na população de alto risco, para os pacientes que receberam Qarziba (com RA), foi determinada a taxa de conclusão do tratamento por ciclo (Tabela 2). Para o braço controle da população de alto risco (monoterapia RA), a taxa de conclusão do tratamento por ciclo foi baseada em Yu, Gilman et al 2010.

Tabela 2 Taxas de conclusão do tratamento - HRNB

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Qarziba + RA	100,0%	98,1%	95,9%	92,1%	90,2%
RA isolada mente	100,0%	96,2%	92,5%	88,7%	85,0%

Os benefícios e custos clínicos incluídos no modelo refletem, portanto, os resultados dos estudos 302 e 202.

A relevância da descontinuação no modelo é importante, pois alguns pacientes que recebem Qarziba podem concluir o tratamento antes de completar o conjunto completo de 5 ciclos, alterando o número total de frascos consumidos.

É importante observar que o número médio de frascos modelados no caso base de HRNB de 14,9 reflete a dose clínica esperada para um paciente médio (com uma superfície corporal média de $0,65 \text{ m}^2$), contabilizando reduções de dose e descontinuações de tratamento. Para os pacientes RRNB com BSA média de $0,8 \text{ m}^2$ e 15,8, frascos são modelados, também levando em conta as reduções ou descontinuações da dose.

3.7. Uso de Recursos de Saúde

3.7.1 Custo dos medicamentos

O custo das medicações para ambos os braços de tratamento é descrito abaixo. Vale a pena acrescentar que para o cálculo da dose baseada na superfície corporal, foi considerada a estimativa populacional de peso e altura no Brasil (IBGE, 2008).

- **AIR (ácido retinoico - isotretinoína):** é administrado a ambos os braços de tratamento, já que é a medicação de base para todos os pacientes.

Os pacientes do modelo recebem, em cada um dos cinco ciclos, uma dose oral de RA de $160 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ durante 14 dias, com a dose final dependente da superfície corporal do paciente. Portanto, para um paciente de estudo mediano com uma superfície corporal de $0,65 \text{ m}^2$ para a NHRNB, seria necessário $104,18 \text{ mg}$ por dia, sendo que cada cápsula que fornece 20 mg , 6 cápsulas por dia seriam necessárias.

O RA é administrado em seis ciclos; entretanto, o último ciclo é o mesmo em ambos os braços de tratamento do modelo e o aumento relativo nos custos será cancelado sem alterar o RCEI final. Assim, o sexto ciclo desnecessário não é incluído no modelo por conveniência.

- **Betadinutuximabe (Qarziba):** A dose administrada é 100 mg/m^2 cada, abrangendo 35 dias (com 10 dias de administração de Qarziba). Contabilizando reduções de dose e descontinuações de tratamento, 2,98 frascos são necessários para um ciclo médio de 10 dias de infusão contínua

em HRNB. O modelo econômico usa a área de superfície corporal do paciente para calcular a dose relevante com base nos dados de estudo clínico sobre o uso real do medicamento, também contabilizando o desperdício. Sem reduções de dose e descontinuações, o uso do medicamento seria maior: Por exemplo, o paciente médio no estudo de HRNB tinha uma área de superfície corporal de 0,65 m² que a 100 mg/m² por curso de 10 dias, exigiria 63,0 mg, o que equivale a um máximo de quatro (4) frascos de 20 mg, presumindo que não haja mortalidade, progressão da doença, descontinuação ou reduções de dose, mas contabilizando o desperdício.

Como o neuroblastoma é uma doença rara, é improvável que o compartilhamento de frascos seja facilitado. Isso reduziria o desperdício potencial. No entanto, vale a pena mencionar que cada frasco é envasado com 4,9 mL, para permitir desperdício, em vez de 4,5 mL - o que representa mais 9% do produto (ver pág. 15 de (Agência Europeia de medicamentos 2017)). Isso garante que um volume adequado de medicamento possa ser removido de cada frasco.

Do ponto de vista da modelagem, a empresa observa que os cálculos do uso do frasco levam em consideração o desperdício, calculando exatamente a dose necessária com base na superfície corporal do paciente e então arredondando para o número mais próximo de frascos. Combinado com o volume adicional de 9% por frasco (não incluído nos cálculos do modelo), isso garante que o modelo econômico tratou adequadamente o desperdício potencial.

- **Interleucina-2 (aldesleucina) (IL2):** IL2 é administrada na taxa de 6.000 UI/m²/dia e na população de alto risco 10% dos pacientes no estudo receberam IL2. Isso foi observado em (Yu, Gilman et al. 2010), onde (N = 25; 10% da população) não apresentou doença residual comprovada por biópsia após ASCT.

- **Medicação concomitante:** recomenda-se o uso concomitante de gabapentina, morfina e anti-histamínico com Qarziba. As doses e dosagens são descritas no quadro 1 .

Quadro 1 medicamentos e dosagens concomitantes

		Dosagens
Gabapentina	Pré-tratamento (3 dias antes)	Uma cápsula de 300 mg/dia
	Pré-tratamento (2 dias antes)	Uma cápsula de 300 mg/dia
	Pré-tratamento (1 dia antes)	Uma cápsula de 400 mg/dia
	Após dinutuximab beta	Uma cápsula de 400 mg/dia
Morfina	Dia 1	Bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora por 2 horas + 0.03 mg/kg/hora por 22 horas
	Dia 2	0,02 mg/kg/hora por 24 horas
	Dia 3	0,01 mg/kg/hora por 24 horas

	Dia 4	0,005 mg/kg/hora por 24 horas
	Dia 5	0,005 mg/kg/hora por 24 horas
Difenidramina a cada 4 a 6 horas	dias 1-5	5 mg/kg/24 horas em 3 ou 4 doses

Fonte: Bula - Anvisa

Custos de monitoramento

Oximetria de pulso: Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, os seguintes parâmetros clínicos devem ser avaliados e o tratamento deve ser adiado até estes valores serem atingidos:

- oximetria de pulso > 94% em ar ambiente,
- **função adequada da medula óssea (mielograma):** número absoluto de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$, número de plaquetas $\geq 20.000/\mu\text{L}$, hemoglobina > 8,0 g/dL,
- **função hepática adequada:** alanina aminotransferase (ALT) / aspartato aminotransferase (AST) <5 vezes o limite superior do normal (LSN). O teste de função hepática contém os seguintes testes: bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e gama glutamil-transferase (Gama GT).
- **função renal adequada:** clearance de creatinina ou taxa de filtração glomerular (GRF) > 60 mL / min / 1,73 m². No teste de função renal foram incluídos os testes a seguir, segundo a prática clínica brasileira: ureia, creatinina e clearance de creatinina.

Deve-se observar que não há custo de administração associado ao braço apenas com RA. Portanto, nenhum custo de administração ou hospitalização é acumulado nesse braço. Essa é uma abordagem conservadora, pois somente o braço Qarziba está associado aos custos administrativos e de acompanhamento.

3.7.2 Eventos Adversos

Como observado anteriormente, o tratamento com Qarziba deve ser descontinuado definitivamente se ocorrerem as seguintes toxicidades:

- Anafilaxia grau 3 ou 4
- neuropatia motora periférica prolongada grau 2
- neuropatia periférica grau 3
- toxicidade ocular grau 3

- hiponatremia grau 4 (< 120 mEq/L) apesar do gerenciamento adequado de líquidos
- síndrome de vazamento capilar recorrente ou grau 4 (necessita de suporte ventilatório)

As reações adversas mais comuns observadas no estudo clínico foram febre e dor que ocorreram apesar do tratamento analgésico. Outras reações adversas frequentes foram hipersensibilidade, vômito, diarreia, síndrome de vazamento capilar e hipotensão. As Tabelas 3 e 4 mostram as reações adversas mais comuns consideradas na ACU.

Tabela 3 Reações adversas consideradas na Análise de Custo-utilidade - HRNB

Tipo de evento adverso	QARZIBA + Isotretinoína	QARZIBA + Isotretinoína + IL-2	Isotretinoína
Dor	16%	26%	0%
Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, broncoespasmo, síndrome de liberação de citocina, reações anafiláticas graves)	10%	20%	0%
Toxicidade não hematológica	66%	86%	15%
Febre	14%	40%	2%
Infecção	26%	34%	6%
Síndrome de vazamento capilar	4%	15%	0%
Diarreia	7%	21%	1%

Fonte: Ladenstein, 2020

Tabela 4 Reações adversas consideradas na Análise de Custo-utilidade - RRNB

Tipo de evento adverso	Risco de evento adverso tipo	
	RRNB (202)	Grupo de controle histórico (somente RA)
<i>Fonte:</i>	202 CSR (APEIRON Biologics AG 2016e)	2010 Yu (Yu, Gilman et al. 2010)
Dor (incluindo dor abdominal, dor em extremidades, dorsalgia, dor torácica ou artralgia)	63,60%	6,00%
Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, broncoespasmo, síndrome de liberação de citocina, reações anafiláticas severas)	13,6%	1%
Síndrome de vazamento capilar severa (sem IL-2)	6,80%	0,00%
Síndrome de vazamento capilar severa (com IL-2)	6,80%	0,00%
Problemas oculares	25,00%	1,00%
Neuropatia Periférica	2,30%	6,00%
Infecção, febre	65,9%	15,00%
Vômitos, diarreia	56,80%	3,00%
Infecções grau 3/4 (sem IL-2)	29,50%	7,00%
Infecções grau 3/4 (com IL-2)	29,50%	7,00%

1.6 Custo de Eventos Adversos

Os seguintes eventos adversos foram incluídos no modelo:

- **Dor** (incluindo dor abdominal, dor em extremidades, dorsalgia, dor torácica ou artralgia);
- **Hipersensibilidade** (incluindo hipotensão, urticária, broncoespasmo, síndrome de liberação de citocina, reações anafiláticas severas);
- **Síndrome de vazamento capilar severa (CLS)**; A CLS é caracterizada por perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas plasmáticas e fluido para o espaço extravascular. A CLS geralmente se desenvolve dentro de horas após o início do tratamento, ao passo que os

sintomas clínicos são relatados como ocorrendo após 2 a 12 horas. É necessário monitoramento cuidadoso da função circulatória e respiratória;

- **Problemas de visão:** as doenças oculares podem ocorrer devido à ligação de Qarziba às células do nervo óptico e, conseqüentemente, os pacientes devem ser encaminhados imediatamente a um especialista em oftalmologia.

- **Neuropatia Periférica**

- **Febre, infecção:** os pacientes provavelmente estão imunocomprometidos como resultado de terapias anteriores. Como geralmente eles têm um cateter venoso central *in situ*, correm o risco de desenvolver infecção sistêmica. Na maioria dos casos, a febre foi de grau 1 ou 2 com apenas 14-40% (sem e com IL2, respectivamente) grau 3 ou 4. De (Ladenstein, Poetschger et al. 2011), daqueles que apresentaram febre registrada, a maioria teve apenas uma hospitalização curta (1-2 dias);

- **Vômitos, diarreia:** na maioria dos casos de vômito (Ladenstein et al. 2018), a diarreia foi Grau 1 ou 2 com apenas 7-22% (sem e com IL2, respectivamente) apresentando Grau 3 ou 4 (ver publicação Tabela 2)

A **Tabela 5** mostra os itens de custo e os valores da perspectiva do SUS para cada evento adverso incluído nessa análise.

Tabela 5 Custo de eventos adversos da perspectiva do SUS

Condição geral	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Cuidado clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma

Total			R\$ 220,42	
-------	--	--	-------------------	--

Dor	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização - média de 3 dias	90%	3,00	R\$ 124,01	03.04.10.001-3 - Tratamento de complicações clínicas de pacientes oncológicos
Consulta com especialista	100%	3,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Paracetamol - 10–15 mg/kg a cada 4 h por 15 dias	100%	1,00	R\$ 130,38	CMED
Oxicodona 125–200 mcg/kg a cada 4 h por 15 dias	90%	1,00	R\$ 85,53	CMED
Total			R\$ 369,92	

Hipersensibilidade	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Unidade de terapia intensiva (média dos custos diários)	50%	4,00	R\$ 278,00	08.02.01.014-8 - Custo diário da unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica
Consulta com especialista	100%	1,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4,00	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Tratamento para choque anafilático	50%	4,00	R\$ 177,40	03.03.06.005-0 - Tratamento para choque anafilático
Total			R\$ 481,84	

Anemia	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Tratamento	100%	1	R\$ 413,41	03.03.02.003-2 - Tratamento da anemia aplástica e outras anemias
Hemograma completo	100%	2	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
tempo de coagulação	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.007-0 - Determinação de tempo de coagulação
concentrado de eritrócitos	100%	1	R\$ 8,39	03.06.02.006-8 - Concentrado de Hemácias
Exame pré-transfusão	100%	1	R\$ 34,08	Exame Pré-Transfusional I (02.12.01.002-6); Exame Pré-Transfusional II (02.12.01.003-4)
Total			R\$ 479,56	

Plaquetas	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Transfusão de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 8,39	03.06.02.007-6 - Transfusão de concentrados de plaquetas
Hemograma completo	100%	2	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
contagem de plaquetas	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas
tempo de coagulação	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.007-0 - Determinação de tempo de coagulação
Exame pré-transfusão	100%	1	R\$ 34,08	Exame Pré-Transfusional I (02.12.01.002-6); Exame Pré-Transfusional II (02.12.01.003-4)
Total			R\$ 71,61	

Toxicidade não hematológica	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista (1x por mês, de 6 meses a 1 ano)	100%	9,00	R\$ 90,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Campimetria	100%	9,00	R\$ 360,00	02.11.06.003-8 - Campimetria computadorizada ou manual com gráfico
Avaliação da retina	100%	9,00	R\$ 218,16	02.11.06.012-7 - Mapeamento da retina
Fundoscopia	100%	9,00	R\$ 30,33	02.11.06.010-0 - Fundoscopia
Total			R\$ 698,49	

* Nota: Consideramos toxicidade não hematológica, como a toxicidade ocular, já que demonstrou ser prevalente em outros estudos clínicos.

Febre	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	60%	5,00	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - Tratamento de complicações clínicas de pacientes oncológicos
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	5,00	R\$ 20,55	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	5,00	R\$ 13,65	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas
CRP sérica	100%	5,00	R\$ 46,25	02.02.03.008-3 - Determinação quantitativa da proteína C reativa
Hemocultura	100%	1,00	R\$ 11,49	02.02.08.015-3 - Hemocultura
Urocultura	100%	1,00	R\$ 5,62	02.02.08.008-0 - Cultura bacteriana para identificação
Total			R\$ 255,35	

Infecção - grau 3/4	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	70%	5,00	R\$ 324,83	Média de procedimentos: 03.03.08.009-4 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS CUTÂNEAS E TECIDUAIS; 03.03.01.013-4 - TRATAMENTO DE INFEÇÕES VIRAIS CARACTERIZADAS POR LESÕES CUTÂNEAS E MUCOSAS (B00 A B09); 03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE); 03.03.04.013-0 - TRATAMENTO CLÍNICO DE MIELITES/MIELOPATIAS
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Antibioticoterapia	30%	8,50	R\$ 37,70	Amoxicilina - 50 mg/kg/dia - 12 h/12 h de 7 a 10 dias
Hemograma completo	100%	5,00	R\$ 20,55	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	5,00	R\$ 13,65	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas
CRP sérica	100%	5,00	R\$ 46,25	02.02.03.008-3 - Determinação quantitativa da proteína C reativa
Hemocultura	100%	1,00	R\$ 11,49	02.02.08.015-3 - Hemocultura
Cultura bacteriana	100%	1,00	R\$ 5,62	02.02.08.008-0 - Cultura bacteriana para identificação
Radiografia de tórax	50%	2,00	R\$ 6,88	02.04.03.017-0 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (AP)
Total			R\$ 480,09	

*Para o custo, foram consideradas infecções muito comuns: infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus da herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada ao dispositivo. Por ser uma infecção grau 3/4, considerou-se uma média de internação hospitalar de 5 dias

Síndrome de vazamento capilar	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Unidade de terapia intensiva (média dos custos diários)	100%	8,00	R\$ 1.112,00	08.02.01.014-8 - Custo diário da unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Eletrocardiograma	100%	2,00	R\$ 10,30	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Hemograma completo	100%	2,00	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	2,00	R\$ 7,02	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Total			R\$ 1.184,26	

Diarreia	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	100%	3	R\$ 547,71	03.03.07.009-9 - Tratamento de enterites e colites não infecciosas
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Total			R\$ 630,34	

Número de linfócitos	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	4	R\$ 10,92	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas
Total			R\$ 175,15	

Número de granulócitos	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Total			R\$ 164,23	

Hipotensão	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico

Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Total			R\$ 220,42	

AST/ALT	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	3	R\$ 12,33	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Função hepática	100%	3	R\$ 34,65	02.02.01.064-3 - dosagem TGO; 02.02.01.065-1 - dosagem TGP; 02.02.01.046-5 - dosagem GAMA-GT; 02.02.01.042-2- dosagem fosfatase alcalina; 02.02.01.020-1 - dosagem bilirrubina e frações
Total			R\$ 194,77	

3.8 Estados em Saúde

3.8.1 Custo de Saúde do Estado - Doença Estável

Pacientes com doença estável continuarão acumulando custos adicionais de assistência médica também após o tratamento com Qarziba e RA. Uma pesquisa bibliográfica de recursos mostrou apenas um estudo que forneceu a identificação de recursos em sobreviventes de câncer infantil (Rebholz, Reulen et al. 2011).

Esses custos são baseados em dados de recursos usados para sobreviventes de NB no Reino Unido, com porcentagens de pacientes relatados usando um recurso em particular no formato de dados como "recurso usado pelo menos uma vez Vs nenhum" e "recurso usado mais de uma vez Vs uma vez". A utilização de recursos relatada na referência (Rebholz, Reulen et al.

2011) é apresentada na Tabela 6, que são posteriormente combinados com custos específicos (quadro 8).

Tabela 6 *Uso de recursos para sobreviventes de NB*

Recurso	Pelo menos uma vez versus nunca (% de sobreviventes)	Mais de uma vez versus uma vez (% de sobreviventes)
Conversou com um médico nas últimas 2 semanas	14,2%	24,1%
Compareceu ao ambulatório hospitalar nos últimos 3 meses	24,1%	33,3%
Hospitalizado como um paciente ambulatorial (sem pernoite) no último ano	11,8%	38,8%
Hospitalizado como paciente internado (pernoite) no último ano	9,6%	35,0%

Fonte: ([Rebholz, Reulen et al. 2011](#))

Essa dicotomização dos resultados foi devido ao fato de que a distribuição de frequência dos eventos de saúde estava altamente enviesada e abrangia um número limitado de valores discretos. Para poder calcular os custos mensais com base na quantidade média de recursos utilizados, é necessária uma análise separada deste conjunto de dados. As seguintes etapas e premissas foram usadas:

- A fração dos recursos utilizados é obtida para cada uma das três categorias: nenhuma, uma vez, mais de uma vez.
- Devido a uma distribuição altamente enviesada de eventos, supõe-se que um número médio de eventos na categoria "mais de uma vez" seja igual a dois.
- O uso médio de recursos (por mês) foi calculado como uma média ponderada das três categorias.
- O custo médio por mês foi obtido multiplicando o uso médio dos recursos pelos custos unitários de um recurso.

Embora as premissas do segundo ponto possam parecer subestimadas, os dados da pesquisa de pacientes relatados por Rebholz, Reulen et al. 2011 incluíram casos em que alguns pacientes estavam recebendo quimioterapia ou radioterapia ou estavam em recidiva ou câncer secundário. Como esses tipos de eventos e seus custos correspondentes já são contabilizados separadamente no modelo, as estimativas de uso de recursos baseadas em Rebholz, Reulen et al. 2011 podem ser superestimadas em relação ao estado de saúde em questão. Tendo isso em

conta, a hipótese de se considerar um valor médio de dois para a categoria "mais de uma vez" pode ser considerada uma premissa razoável.

Para a adaptação dos resultados deste estudo à realidade brasileira, o item "conversar com um médico" foi excluído, pois não é considerado uma prática com valor no serviço de saúde pública.

Tabela 7 Recursos usados no estado de doença estável - perspectiva do SUS

Recursos - doença estável	Custo	Fonte
Visita médica	R\$ 10,00	
Ultrassom do abdômen	R\$ 37,95	
Hemograma completo	R\$ 4,11	
Função renal	R\$ 3,51	Painel de especialistas; SIGTAP
Função hepática	R\$ 4,02	
Cintilografia	R\$ 338,70	
Ressonância	R\$ 537,50	
Total	R\$ 935,79	

3.8.2 Custo do estado de saúde - Estado de falha

Os pacientes que apresentam falha na imunoterapia demonstraram mudar para uma variedade de quimioterapias sem nenhum regime de quimioterapia dominante (Tchirkov, Greze et al. 2018).

Uma análise retrospectiva americana da prática de NB de uma única instituição também constatou que diferentes tipos de quimioterapia foram usados como terapia de resgate (Dove, Manole et al. 2018). Um estudo retrospectivo realizado por uma única instituição francesa revelou que pacientes (n = 35) tratados com temozolomida isoladamente ou em combinação com topotecana apresentaram o maior tempo até a progressão, mediana de 122 dias (4-632+) (Dupraz, Pascalini et al. 2014).

Toda quimioterapia está associada com um número eventos adversos, com agentes farmacológicos de platina apresentando numerosas toxicidades, incluindo ototoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, mielotoxicidade e vômitos (Ruggiero, Trombatore et al. 2013).

Neste modelo, supõe-se que o estado de falha seguirá o regime de tratamento utilizado no estudo clínico randomizado fase 2 de topotecana/ciclofosfamida (Londres, Frantz et al. 2010), considerado atualmente a melhor opção disponível.

Os pacientes designados para topotecana/ciclofosfamida recebem topotecana intravenosa 0,75 mg/m²/d e ciclofosfamida 250 mg/m²/d por 5 dias. Os ciclos são de 21 dias, começando com filgrastim subcutâneo 5 µg / kg / d desde o dia 6. O protocolo permitiu tratamento contínuo até progressão da doença ou por até 18 meses sem progressão. É difícil prever a duração do tratamento para uma criança em estado de falha, pois os tratamentos são individualizados de acordo com a estratégia clínica e o nível de agressão clínica aceito pelas famílias. A análise retrospectiva americana constatou que a duração média da quimioterapia antes da progressão subsequente foi de 11 meses (IC 95%, 4,8-15 meses) (Dove, Manole et al. 2018). Ao considerar todos os pacientes no estado de falha, o modelo assume 12 meses de tratamento).

Pacientes com doença progressiva (chamada de "estado de falha" no modelo) continuarão a se acumular. A Tabela 8 apresenta os custos e o uso de recursos para pacientes com progressão recente no estado de falha de saúde. O custo por ciclo é calculado com base na dosagem necessária, ajustado para alterações na BSA e no peso ao longo do tempo usando uma BSA média de fórmulas de Dubois e Mosteller.

Os custos associados são obtidos dentro do modelo porque dependem do tamanho e peso e, portanto, mudam com o tempo à medida que os pacientes crescem. Supõe-se que essas quimioterapias sejam administradas em pacientes ambulatoriais (e, portanto, pacientes não hospitalizados).

A porcentagem de eventos não fatais por mês é usada para estimar pacientes com progressão recente. A mesma proporção pode ser aplicada para obter a porcentagem de pacientes com progressão recente para modelo de população recorrente/refratária, pois não é possível acessar os dados individuais do paciente do braço controle (Yu, Gilman et al. 2010) e, portanto, supõe-se que haverá a mesma proporção de pacientes com progressão recente por mês em ambos os braços.

Os pacientes que não estiverem recebendo terapia e responderem à quimioterapia subsequente podem ser tratados com mais transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas da medula óssea. Supõe-se que 11% dos pacientes serão submetidos a quimioterapia devido a essa condição.

Tabela 8 Recursos empregados no estado da doença em progressão - perspectiva SUS

Recursos - estado de progressão	Custo	Fonte
Visita médica	R\$ 10,00	
Hospitalização (até 6 dias)	R\$ 1.100,00	
Ultrassom do abdômen	R\$ 37,95	
Hemograma completo	R\$ 4,11	Painel de especialistas; SIGTAP
Função renal	R\$ 3,51	
Função hepática	R\$ 4,02	
Cintilografia	R\$ 338,70	
Ressonância	R\$ 537,50	
Total	R\$ 2.035,79	

3.8.3 Custo do Óbito

O montante de R\$ 321,51 (SIGTAP - tratamento clínico oncológico) foi atribuído ao atendimento terminal hospitalar.

3.8.4 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Após a consolidação com quimioterapia de alta dose seguida de transplantes de células-tronco, verificou-se que muitas crianças e adolescentes apresentam um declínio na competência social e no autoconceito ou vivenciam isolamento social e outras dificuldades emocionais que requerem intervenção psicológica. Os sintomas de sofrimento psíquico geralmente aparecem imediatamente após o transplante autogênico e aumentam subsequentemente, atingindo picos durante o período de internação e, em seguida, observa-se melhora gradual. Os receptores de células-tronco apresentaram grau variável de satisfação com a vida após o transplante de células-tronco, ao passo que seus pais pareciam mais ansiosos e estressados após o procedimento (Al-TosHRNBy, El-Ashry et al. 2013). Os sobreviventes têm efeitos significativos a longo prazo envolvendo vários sistemas que têm o potencial de afetar negativamente a qualidade de vida (Clarke, Eiser et al. 2008, Hobbie, Moshang et al. 2008). Entretanto, a consolidação e a terapia mieloablativa seguida do transplante de células-tronco são o tratamento padrão antes do imunoterápico, ou seja, antes do Qarziba mais RA ou RA isoladamente.

Não há dados de qualidade de vida relacionada à saúde disponíveis em estudos clínicos, pois a maioria das crianças tratadas nesses estudos clínicos era muito jovem para uma avaliação adequada desses indicadores (bebês e crianças pequenas que não falam ou se expressam de maneira necessária para obter respostas adequadas (Matza, Swensen et al. 2004) e (Gerharz, Eiser et al. 2003). Um desafio para avaliar com exatidão os indicadores de qualidade de vida em

crianças está relacionado a fatores diferentes de um adulto. Além disso, devido à sua idade, crianças pequenas podem ter dificuldade em articular o quanto a doença as está afetando (Duarte, Mebrahtu et al. 2017).

Supõe-se que pode ser mais apropriado considerar os anos de vida ganhos em vez de QALYs e que essa medida também foi incluída no modelo, pois este último pode não captar totalmente o valor de Qarziba nesta população.

Nenhum mapeamento foi realizado para dados de Qualidade de Vida relacionados à saúde, pois os dados do paciente não estavam disponíveis para realizar qualquer atividade de mapeamento. Os dados de Qualidade de Vida usados no modelo são obtidos da literatura.

Uma pesquisa abrangente de literatura revisada por pares foi realizada para identificar e selecionar estudos relevantes de qualidade de vida relacionados à saúde. Devido a estudos limitados de qualidade de vida relacionada à saúde em NB, foram realizadas pesquisas para capturar estudos que relataram serviços de saúde específicos para o estado de saúde das populações de pacientes de HRNB e RRNB, bem como para os sobreviventes de NB. Em relação ao tratamento, considerou-se que qualquer terapia com anticorpos anti-GD2 como uma intervenção ou qualquer comparador relevante para cada população respectiva foi incluída. Além disso, foi realizada uma busca sistemática menos restritiva, que incluiu estudos independentes da intervenção ou do comparador descrito, bem como uma busca manual post-hoc.

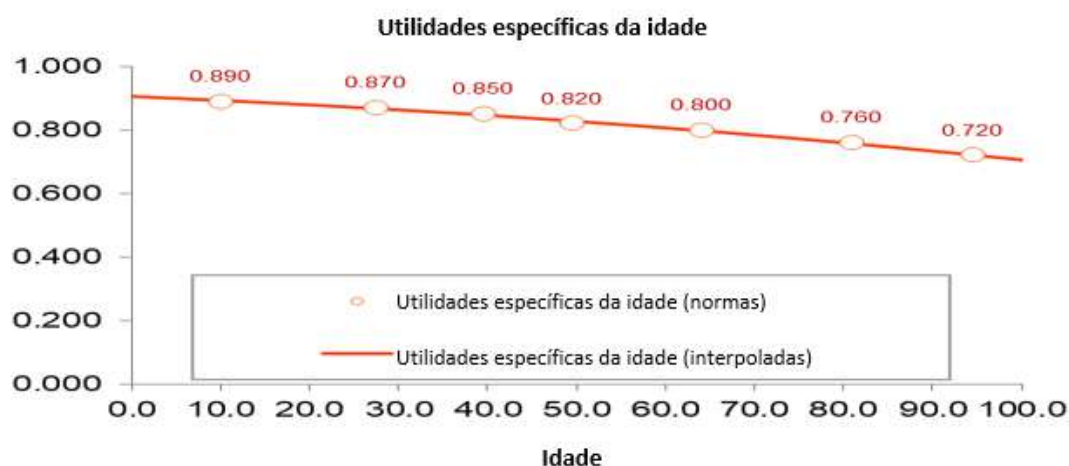
Da literatura, sabe-se que os pais que lidam com uma criança com NB podem apresentar comprometimento em sua saúde mental, com relatos aumentados de transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão entre os pais de uma criança com câncer (Kazak, Alderfer et al. 2004, Jones 2012), bem como causa sofrimento psicológico em irmãos saudáveis, o que pode resultar num risco maior de problemas psicológicos no futuro (Buchbinder, Casillas et al. 2011). No entanto, no modelo, o impacto sobre os pais e os cuidadores não foi considerado.

O estudo de (Portwine, Rae et al. 2016) é uma pesquisa de base populacional de resultados HRQoL em sobreviventes de HRNB após quimioterapia mieloablativa seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. O estudo de Barr, Simpson et al. 1999 estimou a HRQoL em sobreviventes de tumores do sistema nervoso central e não incluiu pacientes com NB, mas foi considerado relevante porque considerou sobreviventes de cânceres pediátricos.

Os valores de utilidade do estado de saúde (HSUVs) utilizados no modelo foram estimados pela aplicação de reduções de utilidade aos padrões populacionais gerais específicos da idade compilados pela Agência Norueguesa de Medicamentos (SLV 2018). As normas

populacionais publicadas pela NoMA se baseiam em dois estudos suecos utilizando EQ-5D na população Sueca Geral (Burstrom, Johannesson et al. 2001, Sun, Irestig et al. 2012). O índice de utilidade foi calculado nesses estudos usando o conjunto de valores do Reino Unido (Dolan 1997). A utilidade foi extrapolada pela NoMA para as faixas etárias de 0-20 e 80 anos ou mais. Os dados dos padrões EQ-5D-5L foram suavizados por meio de uma regressão logística para estimar os valores de utilidade interpolados por idade (Figura 10).

Figura 10 Utilidades específicas por idade interpoladas (padrões da população EQ-5D)



Para estimar o valor de utilidades associado a EFS e os estados de falha para cada ciclo do modelo (e, portanto, idade) no modelo econômico, foi aplicada uma diminuição nos valores da população geral para refletir o fato de que os pacientes do modelo são afetados pelo NB. A diminuição percentual associada ao estado do EFS para o modelo de alto risco foi calculada usando dados de um estudo por Portwine, Rae et al. 2016 (que inclui pacientes com NB e $n = 99$). O estudo estimou valores de utilidade para os sobreviventes de HRNB (0,89) e para a população geral (0,96) com base no Health Utility Index (HUI2). Isso equivale a uma diminuição percentual de 7,3% associada a apresentar a doença, em comparação com a população geral ($1 - (0,89/0,96) = 0,073$). Portanto, para cada ciclo do modelo econômico, os padrões de EQ-5D-5L da população geral específicos para a idade foram ajustados usando a diminuição de 7,3%.

Uma diminuição alternativa de 31,5% pode ser calculada com Nathan, Ness et al. 2007, mapeando os valores da Pesquisa em Saúde SF-36 deste estudo para a pesquisa em saúde EQ-5D. No entanto, o mapeamento dos valores de SF-36 para EQ-5D tem limitações, uma vez que

os modelos tendem a produzir pontuações muito baixas para estados de saúde mais severos e, portanto, esta abordagem não foi escolhida.

Outra meta-análise recente (usando as diretrizes do PRISMA) concluiu que os sobreviventes de NB tiveram uma redução de 3%, ou seja, 0,03 (IC 95%: 0,01-0,05) em serviços de saúde em comparação com a população em geral (Chen, Li et al 2019), mas a estimativa mais conservadora de 7,3% foi escolhida.

Para o estado de falha de saúde no modelo de alto risco, a diminuição percentual é baseada nos dados obtidos (Barr, Simpson et al. 1999). O valor de utilidade estimado associado à doença recorrente baseada em HUI2 foi 0,56. O modelo usa esse valor (comparado ao valor da utilidade HUI3 da população geral de 0,96) para calcular uma diminuição percentual de 41,7% associada à doença recorrente ($1 - (0,56 / 0,96) = 0,417$). O modelo assume que os valores de utilidade para cada estado de saúde não diferem por braço de tratamento. Nenhum estudo foi identificado na revisão da literatura que estimou o impacto de EAs na qualidade de vida dos pacientes e, consequentemente, não há valores de utilidade ou diminuições associadas ao EAs na análise.

Dado que as AEs são apresentados principalmente durante a fase de tratamento (ou seja, durante um período de 5 meses) a uma taxa decrescente nos ciclos subsequentes, e principalmente em relação à dor, o impacto da incorporação da desutilidade associada a AEs na análise provavelmente terá um efeito desprezível no ICER final. Os sobreviventes da NB (pacientes em saúde estável após 5/10 anos) ainda sofrem uma diminuição da utilidade de 7,3 % das normas EQ-5D-5L da população geral, ajustadas para a idade interpolada com uma regressão logística. Para o modelo populacional recorrente/refratário, foram feitas as mesmas premissas em relação aos valores de utilidade.

3.9 Extrapolação

A extrapolação foi realizada explorando ajustes paramétricos padrão para dados KM e dados de EFS de fontes de dados disponíveis, incluindo MAIC. Isso incluiu o uso de modelos exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística e log-normal. O Akaike Information Criterion (AIC) e o Bayesian Information Criterion (BIC) foram utilizados para escolher entre os diferentes ajustes do modelo (resultados de ajuste da curva do modelo estão disponíveis nas planilhas do modelo relevante). O melhor ajuste visual e minimizado, endossado pela opinião de especialistas clínicos, foi aplicado para estimar a função de sobrevida da população.

O modelo baseado em Excel permite premissas alternativas relacionadas a ajustes paramétricos usando caixas drop-down.

3.10 Outras considerações de modelagem

3.10.1 Taxa de desconto

No modelo, o desconto foi utilizado a uma taxa anual de 5% para indicações de custos e QALYs, conforme recomendado pelas Diretrizes Brasileiras de Avaliação Econômica (Diretriz metodológica, MS, 2014).

3.10.2 Incertezas

Devido à raridade da doença, os desenhos dos principais estudos clínicos, dados limitados de longo prazo e a identificação dos dados para informar as entradas do modelo permanecem um desafio, mas há dados adequados para realizar uma análise econômica. As principais restrições de dados incluem a falta de dados de HRQoL específicos ao status de saúde de NB.

O impacto disso nos resultados do modelo é testado tanto quanto possível por meio da análise de sensibilidade determinística (ASD) e análises de cenário também foram realizadas.

ADS foram realizadas nas entradas incluídas no modelo e um diagrama tornado é fornecido. Uma variação comum nas entradas de parâmetros (+/- 20%) está incluída na DSA, além da idade do paciente e BSA, eficácia do tratamento, para determinar a sensibilidade relativa dos resultados do modelo para diferentes entradas do modelo. Para os valores de idade e BSA, foram utilizados os dados mínimo e máximo dos estudos clínicos nos Estudos 302 e 202 para as populações HRNB e RRNB, respectivamente.

As análises de cenário foram conduzidas para ilustrar o impacto da mudança no desconto, a abordagem metodológica adotada em relação a um aspecto da análise ou mudanças nas premissas de modelagem. Os resultados são mostrados para os cenários mais relevantes.

É importante observar que outras agências de HTA concluíram favoravelmente em relação à Qarziba.

Tabela 9 Resumo e justificativa das premissas da estrutura do modelo

Elemento estrutural	Abordagem	Justificativa
Tipo de modelo	Modelo de sobrevida particionado, com horizonte de tempo de vida modelo de curto prazo (ano 0 até o limiar de cura) e extrapolação a longo prazo (do limiar de cura até 80 anos). Para permitir flexibilidade em torno da administração para os primeiros cinco ciclos, foi desenvolvida uma árvore de decisão.	O modelo de curto prazo utiliza a área sob a curva de sobrevida (ou sobrevida particionada), comum na área clínica do câncer. Depois disso, presume-se que a coorte livre de eventos esteja curada e os pacientes comecem a seguir características semelhantes (ou seja, mortalidade, qualidade de vida, taxas de recidiva) à da população geral, enquanto ainda contabilizam potenciais morbidades que afetam a qualidade de vida e o uso de recursos entre os sobreviventes da NB.
População	A população proposta é pacientes com HRNB com 12 meses e acima, que receberam previamente quimioterapia de indução e atingiram pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco.	A população-alvo da análise do caso base reflete a de pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB).
Braço ativo e Comparador	A análise compara a imunoterapia (consistindo de Qarziba em combinação com RA) com RA isoladamente, como parte do melhor cuidado de suporte.	O problema da decisão é resolvido comparando-se as duas intervenções em questão.
Estados de saúde	Estado de sobrevida livre de eventos (EFS) (ou "estado estável") Estado de falha (FS) Óbito	Caso base: os critérios de resposta ao tratamento, para a população HRNB, são definidos no estudo clínico Ladenstein 2020 e foram utilizados no modelo de sobrevida que informou o modelo de decisão. Kaplan-Meier observou valores de Ladenstein 2020 (população HRNB) para EFS e OS. Análise do cenário: os critérios de resposta ao tratamento são definidos no MAIC para a população HRNB e utilizados no modelo de sobrevida que informou o modelo de decisão. Para comparação com RA, valores de Kaplan-Meier observados de Yu e foram usados como conjunto de dados de controle para comparação na população HRNB.

Duração do ciclo	Durante o modelo de curto prazo (0 ao limiar de cura de 10 anos): ciclos mensais. Durante o modelo de longo prazo (limiar de cura - 90 anos): ciclos anuais com ajuste de meio ciclo.	Essas durações de ciclo para cada fase do modelo, incluindo correção de meio ciclo no modelo de longo prazo, foram consideradas curtas o suficiente para garantir que múltiplas alterações na doença, decisões de tratamento ou nos custos não ocorram em um único ciclo.
Descontinuação	Descontinuação do tratamento é considerada no modelo: População HRNB: Braço ativo (Qarziba) e braço de controle (RA) - Tabela 02	A relevância da conclusão do tratamento é importante, pois alguns pacientes que recebem Qarziba podem concluir o tratamento antes de completar o conjunto completo de 5 ciclos, alterando o número total de frascos consumidos e o custo resultante do medicamento.
Reduções de dose	Nenhum ajuste específico é feito no modelo para incorporar reduções de dose, pois a média de 14,9 para HRNB reflete a experiência internacional de estudos clínicos.	
Horizonte temporal	Tempo de vida	Abordagem padrão usada em avaliações econômicas para capturar todos os custos e impactos à saúde da coorte que está sendo estudada. A implementação do horizonte de tempo de vida no modelo se baseia em evidências da literatura de sobrevida do paciente em NB.
Taxas de desconto	5 <i>pro annum</i> para utilidades e custos	Diretriz CONITEC
Eventos adversos	Devido aos diferentes métodos de coleta de AE entre os estudos, as frequências de AE foram calculadas na totalidade do banco de dados de segurança quando possível/relevante ou na subpopulação dos estudos Ladenteins 2020, APN311-101, -201, -202, -303.	As taxas de eventos adversos por ciclos de tratamento são baseadas nos eventos registrados nos estudos clínicos de Qarziba. O modelo assume que os valores de utilidade para cada estado de saúde não foram impactados por AEs, uma vez que geralmente ocorrem apenas durante alguns dias, o que é um período comparativamente curto no contexto dos ciclos do modelo (ou seja, ciclos mensais ou anuais) e do horizonte de tempo de vida.
Mortalidade	Após o limiar de cura, os pacientes em estado estável apresentam maior taxa de mortalidade anual padronizada de 5,6 em relação à população geral brasileira. Da mesma forma, uma mortalidade 90% maior é aplicada ao estado de falha após o limiar de cura.	Presume-se que os pacientes curados apresentem maior mortalidade anual padronizada, aumentada em um fator de 5,6 (IC 95% 4,4 a 6,9), em comparação com a população geral brasileira. Para pacientes em estado de falha após o limiar de cura, presume-se

		que sua mortalidade será 90% maior do que a mortalidade assumida para pacientes EFS (esse aumento na mortalidade é difícil de estimar/prever, especialmente para pacientes no estado FS, uma vez que o aumento da mortalidade está diretamente relacionado a quando/com que frequência os pacientes apresentam recidiva).
Qualidade de vida relacionada à saúde	Como nenhum HRQoL foi coletado nos estudos clínicos de Qarziba, as estimativas de utilidades de HRQoL foram obtidas a partir de dados externos. Não há decrementos de utilidades do cuidador incluídos no caso base ou em quaisquer cenários.	As estimativas das utilidades de HRQoL são obtidas a partir de um pequeno estudo transversal. As utilidades de saúde deste estudo preenchem os primeiros 105 anos do modelo. Após 10 anos, os pacientes no estado estável seguem a previsão linear de utilidades de saúde pública da população em geral com base na idade e sexo ajustados por uma redução de 12,5% para contabilizar possíveis morbidades entre os sobreviventes de NB.
Utilização e custos de recursos	Os custos incluídos são: custos de aquisição de medicamentos; custos de administração de medicamentos; custos de medicação concomitante e monitoramento; e custos relacionados ao estado de saúde, que incluem uso de recursos de saúde e outros custos de aquisição e administração de medicamentos.	Perspectiva do SUS
Análise de sensibilidade	A análise de sensibilidade determinística é realizada em uma série de parâmetros do modelo. As análises de cenário também são realizadas.	Diretrizes CONITEC.

Tabela 10 Tabela de resumo dos recursos de saúde

Categoria	custo da unidade	Fonte	Uso para o medicamento proposto - QARZIBA	Uso para o comparador	Referência do modelo
Custos do medicamento					
RA (por cápsula 20mg)	R\$ 5,26	PMVG 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas (CAP e/ou Confaz 87)	IN	160Mg/m ² /dia, ² /dia, por 14 dias, por 5 ciclos	célula I21 na planilha <i>InputGeneral</i>
Qarziba (por frasco de 20mg)	R\$ 59.353,81	PMVG 18% CMED Lista 03/01/2024	10mg/m ² /dia, por 10 dias, por 5 ciclos; OU 20mg/m ² /dia, por 5 dias, por 5 ciclos.	IN	célula I23 na planilha <i>InputGeneral</i>
IL2 (por frasco IE de 18 ml)	R\$ 2.005,42	Interleucina (Proleukin) - 18000000 FA – busca online (produto sem registro na ANVISA)	Somente coadministrada para aqueles sem resposta prévia completa em HRNB e todos os pacientes em RRNB. 6.000 UI/m ² /dia, por 10 dias, por 5 ciclos.	Não fornecido.	Célula I235 na planilha <i>InputGeneral</i>
Morfina (por mg)	R\$ 8,77	PMVG 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas (CAP e/ou Confaz 87)	Antes do início de uma infusão intravenosa contínua de morfina, uma infusão em bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora de morfina deve ser iniciada antes da infusão de Qarziba. Subsequentemente, uma taxa de administração de 0,03 mg/kg/hora é recomendada concomitantemente com a infusão de Qarziba.	Não fornecido.	H8 da planilha <i>DrugCostCalculation</i>
Analgésicos não opioides (paracetamol / custo por mg)	R\$ 0,0074	PF 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas	120 mg a cada 4–6 horas.	Não fornecido.	H10 da planilha <i>DrugCostCalculation</i>
Gabapentina (por	R\$ 0,0077	PMVG 18% CMED Lista	Iniciado com 10 mg/kg/dia, começando 3	Não fornecido.	H12 da planilha

mg)		03/01/2024 - média das apresentações comercializadas (CAP e/ou Confaz 87)	dias antes da infusão de Qarziba. A dose diária de gabapentina é aumentada para 2×10 mg/kg/dia oralmente, no dia seguinte, e para 3×10 mg/kg/dia, oralmente, antes do início da infusão de Qarziba e daí em diante.		<i>DrugCostCalculation</i>
Anti-histamínico (cetirizina / custo por mg)	R\$ 0,7150	PF 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas	Aproximadamente 20 minutos antes de iniciar cada infusão de Qarziba. Recomenda-se que a administração de anti-histamínico deve ser repetida a cada 4 a 6 horas conforme necessário durante a infusão de Qarziba.	Não fornecido.	<i>H14 da planilha DrugCostCalculation</i>
Diluyente	0	Custos já capturados no custo de administração acima	Solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão com 1% de albumina humana	Não fornecido.	<i>Célula J16 da planilha DrugCostCalculation</i>
Custos de administração do medicamento					
RA	0	Administrado oralmente	Administrado oralmente	Sim	<i>célula I30 na planilha InputGeneral</i>
Qarziba (cenário ambulatorial)	R\$ 1.100,00	SIGTAP (Procedimento: 03.04.08.002-0)	Primeiros 5 dias de tratamento (durante o ciclo 1) e primeiros 3 dias (durante o ciclo 2) como paciente internado. Oscilação como paciente ambulatorial.	IN	<i>célula I35 na planilha InputGeneral</i>
Qarziba (configuração de paciente internado por dia)	R\$ 1.100,00	SIGTAP (Procedimento: 03.04.08.002-0)			<i>célula I33 na planilha InputGeneral</i>
IL2	0	IL2 é administrada como injeção subcutânea	Coadministrada somente para aqueles sem resposta completa prévia em HRNB e RRNB.	Não fornecido.	<i>células I33 e I35 na planilha InputGeneral</i>
Bombas de infusão	0	Custos já capturados no custo de administração acima	2 reabastecimentos de bomba por ciclo	Não necessário.	<i>Célula I42 na planilha InputGeneral</i>

Testes de monitoramento					
Oximetria de pulso	R\$ 15,90	EMA; SIGTAP	Antes de cada dose (ou seja, após a substituição da bolsa de infusão).	IN	Célula 158 da planilha <i>InputGeneral</i>
Teste de função da medula óssea, fígado e rim	R\$ 53,41	SIGTAP	Antes de cada dose (ou seja, após a substituição da bolsa de infusão).	IN	Célula 160 da planilha <i>InputGeneral</i>
Custos de eventos adversos					
Dor	R\$ 461,33	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 164 da planilha <i>InputGeneral</i>
Hipersensibilidade	R\$ 481,84	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 166 da planilha <i>InputGeneral</i>
Síndrome de vazamento capilar	R\$ 1.184,26	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 168 da planilha <i>InputGeneral</i>
Problemas de visão	R\$ 698,49	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 170 da planilha <i>InputGeneral</i>
Neuropatia periférica	R\$ 226,80	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 172 da planilha <i>InputGeneral</i>
Febre, Infecção (Grau 1/2)	R\$ 255,35	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 174 da planilha <i>InputGeneral</i>
Grau 3/4	R\$ 490,62				Célula 178 da planilha <i>InputGeneral</i>
Vômitos, diarreia	R\$ 630,34	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula 176 da planilha <i>InputGeneral</i>
Custos do Estado de Saúde - Doença estável					

Consultas com clínico geral	R\$ 10,00	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula I84 da planilha <i>InputGeneral</i>
Consultas com especialistas/Consultas ambulatoriais	R\$ 10,00	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula I86 da planilha <i>InputGeneral</i>
Paciente internado (caso-dia)	R\$ 139,00	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula I88 da planilha <i>InputGeneral</i>
Estadias em internação por dia	R\$ 139,00	SIGTAP	Por evento	Por evento	Célula I90 da planilha <i>InputGeneral</i>
ASCT	R\$ 22.968,78	NordDRG R23E Annan Stamcellstranspl U vikt 2,813	Por evento	Por evento	Célula I106 na planilha <i>InputGeneral</i>
Custos do Estado de Saúde - Estado de Falha (doença progressiva)					
Topotecana (por mg)	R\$ 385,57	PF 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas	0,75mg/m ² /dia, por 5 dias, ciclos de 21 dias (6-12 meses)		Célula H20 da planilha <i>InputGeneral</i>
Ciclofosfamida (por mg)	R\$ 0,08	PF 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas	250mg/m ² /dia, por 5 dias, ciclos de 21 dias (6-12 meses)		Célula I20 da planilha <i>InputGeneral</i>
Filgrastim (por mg)	R\$ 1,68	PMVG 18% CMED Lista 03/01/2024 - média das apresentações comercializadas (CAP e/ou Confaz 87)	filgrastim subcutâneo 5 µg/kg/dia a partir do dia 6.		Célula J20 da planilha <i>InputGeneral</i>
Custos de administração da quimioterapia	R\$ 1.100,00	SIGTAP	Por administração		Célula I100 da planilha <i>InputGeneral</i>
Óbito	R\$ 321,51	03.04.10.001-3 - Tratamento de complicações clínicas de pacientes com câncer - sigtap	Por evento		Célula I108 na planilha <i>InputGeneral</i>

4. Resultados da Avaliação Econômica

Caso base - HRNB

Os resultados da CUA e da CEA na população da HRNB em que os dados de Ladenstein et al. (2020) foram utilizados para OS e EFS demonstra que a Qarziba tem um valor incremental de 2,4095 QALY e de R\$ 872.911, em comparação com o tratamento padrão com RA. A Relação Custo-Efetividade Incremental (ICER) é de R\$ 362.276 por QALY (Tabelas 11 e 12).

Também mostra 9,18 anos adicionais de vida (sem descontos), o que equivale a um custo de R\$ 95.126 por ano de vida ganho e é esse resultado que representa talvez a avaliação mais significativa de Qarziba para esses jovens pacientes.

Tabela 11 Resumo da fonte de dados do caso base e premissas para a população de alto risco

Modelo	Braço ativo (Qarziba + RA)		Braço comparador (Monoterapia RA)		Limiar de cura	Extrapolação + Qarziba RA		Extrapolação RA monoterapia		Desconto em custos e QALYs
	OS	EFS	OS	EFS		OS	EFS	OS	EFS	
Caso base	Ladenstein 2020		Ladenstein 2020		10 anos	Gompertz após o último ponto de dados		Gompertz após o último ponto de dados		5%

Tabela 12 Resultados de caso base para a população de alto risco

Resultados de caso base - ALTO RISCO								
Tecnologias	Total			Incremental			Custo por ano de vida ganho	ICER
	Custo	Anos de vida	QALYs	Custo	Anos de vida	QALYs		
Ácido retinoico (isoladamente) - Alto Risco	28.243	24,1013	7,8504	—	—	—	—	—
Qarziba Alto Risco	901.155	33,2777	10,2599	872.911	9,1764	2,4095	95.126	362.276

No limiar de cura de 10 anos, 63,8% dos pacientes ainda estavam vivos nos grupos de tratamento de Qarziba, em comparação com 44,4% no grupo RA. A Tabela 13 relata os custos durante toda a vida por paciente nas premissas do caso base.

A análise de custo é dominada pelo custo de aquisição do medicamento Qarziba, equivalente a 98% do custo total. Algumas economias são feitas no estado de falha, bem como nos custos do fim da vida.

Tabela 13 Resumo do uso previsto de recursos na população de alto risco por categoria de custo (com desconto)

item	Custo (R\$), Qarziba/ácido retinoico	Custo (R\$), Ácido retinoico	Incremento	Incremento absoluto	% Incremento
Custo do medicamento	856.767	1.771	854.996	854.996	98,0%
Custos de administração e hospitalização	11.435	0	11.435	11.435	1,3%
Custo da medicação concomitante	12.411	0	12.411	12.411	1,4%
Custo de monitoramento	514	0	514	514	0,1%
Custo de eventos adversos	1.203	155	1.048	1.048	0,1%
Custo de falha	18.251	26.080	-7.829	7.829	-0,9%
Custos de atendimento médico em andamento	309	72	237	237	0,0%
Custo de fim da vida (custos paliativos relacionados ao NB)	110	165	-55	55	0,0%
Total	900.999	28.243	872.756	Incremento absoluto total	100%

Análise de cenário – HRNB

Os resultados da CUA e da CEA na população de HRNB em que os dados do MAIC foram utilizados para OS e EFS (Tabela 14 e 15) demonstram que Qarziba é uma terapia custo-efetiva com um valor incremental de 2,4629 QALY e R\$ 870.496 e ICER de R\$ 353.444 por QALY.

Ele também oferece 8,52 anos adicionais de vida (sem desconto), o que equivale a R\$ 102.117 por ano de vida ganho.

Tabela 14 Resumo da fonte de dados da análise de cenário e premissas para a população de alto risco

Modelo	Braço ativo (Qarziba + RA)		Braço comparador (Monoterapia RA)		Limiar de cura	Extrapolação + Qarziba RA		Extrapolação RA monoterapia		Desconto em custos e QALYs
	OS	EFS	OS	EFS		OS	EFS	OS	EFS	
Análise de Cenário	MAIC Yu et al 2010		MAIC Yu et al 2010		10 anos	Gompertz após o último ponto de dados		Gompertz após o último ponto de dados		5%

Tabela 15 Resultados da análise de cenário para a população de alto risco

Resultados de cenário - ALTO RISCO								
Tecnologias	Total			Incremental			Custo por ano de vida ganho	ICER
	Custo	Anos de vida	QALYs	Custo	Anos de vida	QALYs		
Ácido retinoico (isoladamente) - Alto Risco	31.549	25,1999	8,0913	—	—	—	—	—
Qarziba Alto Risco	902.045	33,7244	10,5542	870.496	8,5245	2,4629	102.117	353.444

5. Análise de Sensibilidade: Entradas e Premissas do Modelo

Os resultados esperados das avaliações econômicas do caso base modelado comparando a intervenção de Qarziba com o melhor tratamento de suporte (monoterapia com RA) foram testados por meio de uma série de análises de cenário, análises de sensibilidade unilaterais e análises de sensibilidade probabilística.

5.1 identificando e Definindo Incertezas no Modelo

Existem várias fontes potenciais de incerteza decorrentes da tradução de evidências clínicas que precisam ser consideradas. A abordagem utilizada nesta submissão para extrapolar o benefício do tratamento além da duração do estudo é conservadora. No entanto, testar cronogramas de limiar de cura mais curtos é uma consideração importante para a CONITEC em

termos de sua confiança de que os resultados modelados são alcançados na prática. As incertezas foram avaliadas considerando-se cenários alternativos e análise de sensibilidade determinística.

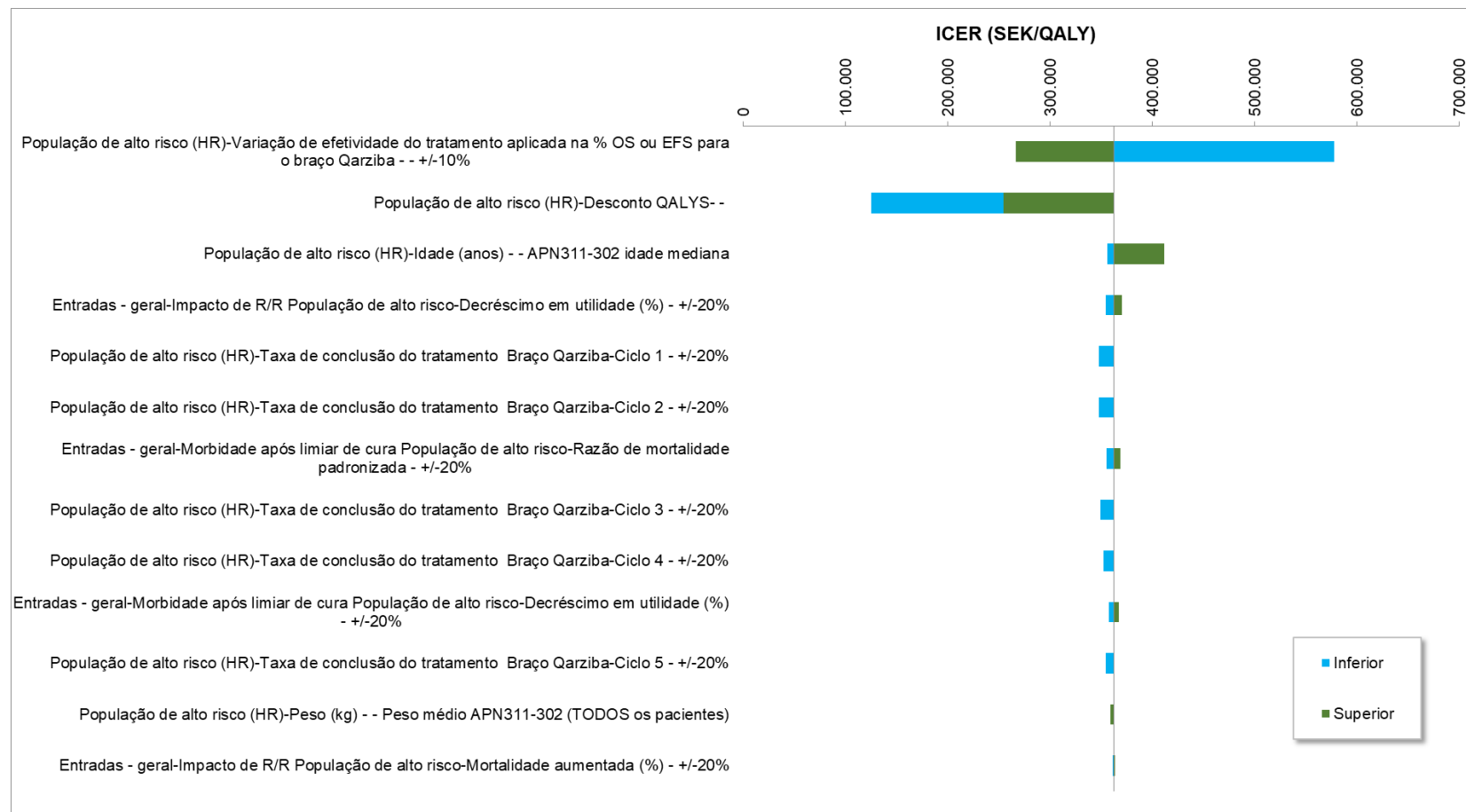
5.2 Apresentação da Sensibilidade Univariada e Análise de Cenário

Conforme observado, as análises de sensibilidade univariadas foram realizadas e estão na Tabela 16.

Esses resultados demonstram que os parâmetros aos quais a IECR é mais sensível nas configurações de HRNB (Figura 11) são o volume de medicação necessária (ou seja, a área de superfície corporal do paciente), a efetividade do tratamento (embora o impacto disso seja modesto) e, mais importante, a taxa de desconto usada na análise. Cada uma dessas sensibilidades é esperada. Destacamos que os números padrão de frascos já são contabilizados para o desperdício, portanto não há necessidade de incluí-lo na DSA.

Tabela 16 Resultados da análise de sensibilidade univariada caracterizando a incerteza acerca do ICER - HRNB

Parâmetro		Caso base	Inferior	Superior	ICER (R\$/QALY)		
					Inferior	Superior	delta
Caso base							
SA1	População de alto risco (HR)-Variação de efetividade do tratamento aplicada na % OS ou EFS para o braço Qarziba - - +/-10%	1	0,9	1,1	577.599	266.655	310.944
SA2	População de alto risco (HR)-Desconto QALYS- -	0,05	0	0,03	125.350	254.729	129.379
SA3	População de alto risco (HR)-Idade (anos) - - APN311-302 idade mediana	3	0,6	20	356.017	412.057	56.040
SA4	Entradas - geral-Impacto de R/R População de alto risco-Decréscimo em utilidade (%) - +/-20%	0,416666667	0,333333333	0,5	354.355	370.559	16.204
SA5	População de alto risco (HR)-Taxa de conclusão do tratamento Braço Qarziba-Ciclo 1 - +/-20%	1,000	0,800	1	347.481	362.276	14.795
SA6	População de alto risco (HR)-Taxa de conclusão do tratamento Braço Qarziba-Ciclo 2 - +/-20%	1,000	0,800	1	347.872	362.276	14.404
SA7	Entradas - geral-Morbidade após limiar de cura População de alto risco-Razão de mortalidade padronizada - +/-20%	5,600	4,480	6,72	355.492	368.634	13.141
SA8	População de alto risco (HR)-Taxa de conclusão do tratamento Braço Qarziba-Ciclo 3 - +/-20%	1,000	0,800	1	349.634	362.276	12.642
SA9	População de alto risco (HR)-Taxa de conclusão do tratamento Braço Qarziba-Ciclo 4 - +/-20%	1,000	0,800	1	352.178	362.276	10.098
SA10	Entradas - geral-Morbidade após limiar de cura População de alto risco-Decréscimo em utilidade (%) - +/-20%	0,073	0,058	0,0875	357.532	367.148	9.616
SA11	População de alto risco (HR)-Taxa de conclusão do tratamento Braço Qarziba-Ciclo 5 - +/-20%	1,000	0,800	1	354.331	362.276	7.946
SA12	População de alto risco (HR)-Peso (kg) - - Peso médio APN311-302 (TODOS os pacientes)	15,750	6,400	55,5	362.984	359.256	3.728
SA13	Entradas - geral-Impacto de R/R População de alto risco-Mortalidade aumentada (%) - +/-20%	1	1	1,08	361.221	363.279	2.058

Figura 11 Análise de sensibilidade univariada (R\$/QALY) – HRNB

6. Referências

Al-Tonbarly, Y., R. El-Ashry and M. Sarhan (2013). "Health-related quality of life among Egyptian children receiving autologous stem cell transplantation." *Haematologic* **98**(SUPPL. 1): 660.

Bagatell R and Cohn SL (2016). "Genetic discoveries and treatment advances in neuroblastoma." *Current Opinion in Pediatrics* **28**(1): 19-25.

Barr, R. D., T. Simpson, A. Whitton, B. Rush, W. Furlong and D. H. Feeny (1999). "Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood; a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study." *European Journal of Cancer* **35**(2): 248-255.

Buchbinder, D., J. Casillas, K. R. Krull, P. Goodman, W. Leisenring, C. Recklitis, M. A. Alderfer, L. L. Robison, G. T. Armstrong, A. Kunin-Batson, M. Stuber and L. K. Zeltzer (2011). "Psychological outcomes of siblings of cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *Psychooncology* **20**(12): 1259-1268.

Burstrom, K., M. Johannesson and F. Diderichsen (2001). "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D." *What Life Res* **10**(7): 621-635.

Clarke, S. A., C. Eiser and R. Skinner (2008). "Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature." *Bone Marrow Transplant* **42**(2): 73-82.

Dolan, P. (1997). "Modeling valuations for EuroQol health states." *Med Care* **35**(11): 1095-1108.

Dove, A. P., B. A. Manole, D. V. Wakefield, S. J. Cross, M. Doubrovin, B. L. Shulkin, T. E. Merchant, A.M. Davidoff, W. L. Furman, M. J. Krasin, V.M. Santana and J. T. Lucas (2018). "Managing local-regional failure in children with high-risk neuroblastoma: A single institution experience." *Pediatric Blood and Cancer* **65**(12): e27408.

Duarte, A., T. Mebrahtu, P. S. Goncalves, M. Harden, R. Murphy, S. Palmer, N. Woolcott, M. Rodgers and C. Rothery (2017). "Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation." *Health Technol Assess* **21**(64): 1-244.

Dupraz, C., C. Pascalini, C. Dufour, B. Geoerger, V. Minard Colin and D. Valteau Couanet (2014). "Relapses after HDC and ASCT in high risk neuroblastoma patients: Clinical presentation, treatment and prognosis factors." *Pediatric Blood and Cancer* **61**(SUPPL. 2): S106-S107.

European Commission. "Chimeric monoclonal antibody against GD2 EU/3/12/1062." *European Commission Public Health* Retrieved 24 April, 2018, from <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1062.htm>.

European Medicines Agency. (2017, 21 April 2017). "Unituxin Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union." *Science Medicines Health* Retrieved EMEA/H/C/002800, from *Summary of products characteristics* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2017/04/WC500226557.pdf.

Garaventa, A., S. Parodi, B. De Bernardi, D. Dau, C. Manzitti, M. Conte, F. Casale, E. Viscardi, M. Bianchi, P. D'Angelo, G. A. Zanazzo, R. Luksch, C. Favre, A. Tamburini and R. Haupt (2009). "Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry." *European Journal of Cancer* 45(16): 2835-2842

Gerharz, E. W., C. Eiser and C. R. Woodhouse (2003). "Current approaches to assessing the quality of life in children and adolescents." *BJU Int* 91(2): 150-154.

Hobbie, W. L., T. Moshang, C. A. Carlson, E. Goldmuntz, N. Sacks, S.B. Goldfarb, S. A. Grupp and J. P. Ginsberg (2008). "Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma." *Pediatric Blood and Cancer* 51(5): 679-683.

IBGE (2008). Population estimates of median height and weight in children - BRAZIL - SIDRA (IBGE) 2008 //sidra.ibge.gov.br/tabela/2645.

IBGE (2018). BRAZIL: Complete Mortality Table - Both Sexes - 2018. Available in <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>.

Ladenstein R and et. Al. (2019). Randomisation of dose reduced subcutaneous interleukin2 in maintenance immunotherapy with anti-GD2 antibody dinutuximab beta long-term infusion in front line high risk neuroblastoma patients: early results from the R4-HR-NB1/SIOPEN trial. *ASCUS*.

Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-couanet D, Luksch R, Castel V, Ash S, et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk. 2020;43(January):1–19.

Ladenstein R. and et al. (2018). Immunotherapy with anti-GD2 antibody CH14.18/CHO +- scIL-2 within the HR-NB1/SIOPEN trial improves outcome of high risk neuroblastoma patients compared to historical controls.

Laverdiere, C., Q. Liu, Y. Yasui, P.C. Nathan, J. G. Gurney, M. Stovall, L. R. Diller, N. K. Cheung, S. Wolden, L. L. Robison and C. A. Sklar (2009). "Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *Journal of the National Cancer Institute* 101(16): 1131-1140.

London, W.B., C. N. Frantz, L. A. Campbell, R.C. Seeger, B. A. Brumback, S. L. Cohn, K. K. Matthay, R. P. Castleberry and L. Diller (2010). "Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(24): 3808-3815.

Matthay, K. K., C. P. Reynolds, R.C. Seeger, H. Shimada, E. S. Adkins, D. Haas-Kogan, R.B. Gerbing, W.B. London and J. G. Villablanca (2009). "Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(7): 1007-1013.

Matza, L. S., A. R. Swensen, E.M. Flood, K. Secnik and N. K. Leidy (2004). "Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues." *Value Health* 7(1): 79-92.

Methodological Guidelines: Economic Evaluation Guideline 2nd edition, Brasília, Ministry of Health. Available at http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.

Portwine, C., C. Rae, J. Davis, P. Teira, T. Schechter, V. Lewis, D. Mitchell, D. A. Wall, E. Pullenayegum and R. D. Barr (2016). "Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective." Pediatric Blood Cancer **63**(9): 1615-1621.

Rebholz, C. E., R.C. Reulen, A. A. Toogood, C. Frobisher, E. R. Lancashire, D. L. Winter, C. E. Kuehni and M.M. Hawkins (2011). "Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study." Journal of Clinical Oncology **29**(31): 4181-4188.

Ruggiero, A., G. Trombatore, S. Triarico, R. Arena, P. Ferrara, M. Scalzone, F. Pierri and R. Riccardi (2013). "Platinum compounds in children with cancer: Toxicity and clinical management." Anti-Cancer Drugs **24**(10): 1007-1019.

Sun, S., R. Irestig, B. Burstrom, U. Beijer and K. Burstrom (2012). "Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006." Scand J Public Health **40**(2): 115-125.

Tas ML, Reedijk AMJ, Karim-kos HE, Kremer LCM. ScienceDirect Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands : Increased incidence and improved survival of high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer [Internet]. 2020;124:47–55

Tchirkov, A., V. Greze, D. Plantaz, N. Rouel, P. Vago and J. Kanold (2018). "Very long-term molecular follow-up of minimal residual disease in patients with neuroblastoma." Pediatric Blood and Cancer **65**(12): e27404.

Yu, A. L., A. L. Gilman, M. F. Ozkaynak, W.B. London, S. G. Kreissman, H. X. Chen, M. Smith, B. Anderson, J. G. Villablanca, K. K. Matthay, H. Shimada, S. A. Grupp, R. Seeger, C. P. Reynolds, A. Buxton, R. A. Reisfeld, S. D. Gillies, S. L. Cohn, J.M. Maris, P.M. Sondel and G. Children's Oncology (2010). "Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma." The New England journal of medicine **363**(14): 1324-1334.

Zeng, Y., S. Fest, R. Kunert, H. Katinger, V. Pistoia, J. Michon, G. Lewis, R. Ladenstein and H. N. Lode (2005). "Anti-neuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice." Molecular Immunology **42**: 1311-1319.

QARZIBA® no tratamento de manutenção de neuroblastoma de alto risco (HRNB)

Parte 3 – Análise de Impacto Orçamentário

Resumo Executivo

Pergunta: Qual é o impacto orçamentário da incorporação de Qarziba® (betadinutuximabe) no SUS para o tratamento de manutenção de pacientes 12 meses de idade ou mais velhos diagnosticados com neuroblastoma de alto risco na perspectiva do SUS?

Tecnologia: Qarziba® - betadinutuximabe 4,5 mg/mL - solução para infusão

Tratamento: QARZIBA (betadinutuximabe) - A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal até um total de 100 mg/m² por ciclo, sendo 5 ciclos consecutivos, cada com 35 dias + Isotretinoína, com ou sem administração de IL-2

Comparadores:

Isotretinoína - dose de 160 mg/m² por dia por 2 semanas

População-alvo: Pacientes com 12 meses de idade ou mais velhos que foram diagnosticados com neuroblastoma de alto risco e receberam quimioterapia de indução e obtiveram pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células-tronco

Perspectiva: SUS

Panorama temporal: 5 anos

Evidência econômica: O modelo de impacto orçamentário com um cenário sem Qarziba® e outro com uma incorporação gradual do medicamento mostrou um impacto orçamentário incremental de R\$ 2.748.847 no primeiro ano, atingindo R\$ 98.719.830 em 5 anos.

Índice

1.	Impacto Orçamentário	160
1.1	Objetivo	160
1.2.	População Elegível	160
1.3.	Recursos	161
1.4.	Difusão da tecnologia (market share)	167
1.5.	Resultados	168
1.6.	Análise de Sensibilidade	169
1.7.	Referências	171

Lista de Tabelas

Tabela 1.	População elegível para o tratamento	161
Tabela 2.	Resultado da estimativa da população elegível para tratamento.....	161
Tabela 3	Taxas de conclusão do tratamento	163
Tabela 4	Monitoramento por ciclo de Qarziba	164
Tabela 5.	Tratamento de pacientes que evoluíram durante/após o tratamento de manutenção	165
Tabela 6.	Proporção de eventos adversos	166
Tabela 7.	Resumo dos custos associados à utilização dos recursos - Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba.....	166
Tabela 8.	Market share esperada para Qarziba	167
Tabela 9.	Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba®	168
Tabela 10	Resultados da análise de sensibilidade	170

Lista de Figuras

Figura 1.	Representação gráfica do Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba®	169
Figura 2	Resultados da análise de sensibilidade	170

Lista de anexos

Anexo 1 –	Uso de recursos em doença estável.....	173
Anexo 2 –	Recursos usados durante a progressão	174
Anexo 3	Recursos usados para tratar eventos adversos	175
Anexo 4	Parâmetros usados na análise de sensibilidade	180

1. Impacto Orçamentário

1.1 Objetivo

Para simular o impacto orçamentário da incorporação de Qarziba® (betadinutuximabe) no tratamento de manutenção de pacientes com 12 meses de idade ou mais velhos diagnosticados com neuroblastoma de alto risco (HRNB).

1.2. População Elegível

Uma perspectiva epidemiológica foi adotada para determinar a população elegível para o tratamento com Qarziba®. Para o cálculo, a projeção da população de 0 - 14 anos no Brasil para os anos 2023 - 2027, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi usada (IBGE 2018). O uso da população desde o nascimento é justificado pelo tratamento de manutenção após o tratamento de indução e consolidação, que leva aproximadamente 1 ano (Ladenstein 2018). Em outras palavras, os pacientes que foram diagnosticados de 0 a 11 meses de idade, em geral, serão submetidos a tratamento de manutenção com 12 meses de idade ou mais.

Da projeção populacional, a taxa de incidência de Neuroblastoma no Brasil foi aplicada no grupo etário de 0 a 14 anos, ajustada para idade (8,8 casos por 1.000.000 habitantes) (IARC).

Não foi encontrado nenhum trabalho brasileiro na classificação COG (Children's Oncology Group). Em geral, os autores justificam a não disponibilidade de estudos moleculares (avaliação de amplificação MYCN) para todos os pacientes ou material não adequado para análise (Cartum, 2010; Lucena, 2013). Por esta razão, a classificação descrita por Cartum (2010) foi usada: 33% dos pacientes avaliados apresentavam doença disseminada (estágios 3 e 4), segundo a classificação do Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma (INSS) e tinham mais de 1 ano de idade no diagnóstico. Essa proporção é maior do que a publicada por Costa (2018) de 27%, de acordo com a classificação INRGSS (International neuroblastoma Risk Group Staging System) (Costa, 2018).

O transplante de medula óssea (BMT), uma premissa para o uso de Qarziba, não é uma realidade em todo o Brasil. A proporção de pacientes submetidos ao BMT no Brasil variou de 1% a 43% (Cartum, 2010; Lucena, 2013; Parise, 2006). Optamos por uma avaliação mais conservadora, utilizando a proporção mais alta encontrada nos estudos. Desses pacientes, considerou-se que 43% obtiveram pelo menos resposta

parcial, sendo elegíveis para tratamento com Qarziba (Cartum, 2010). Em um conselho conduzido com cinco oncologistas pediátricos, estima-se que uma proporção de 90% dos pacientes submetidos a transplante seja elegível para tratamento com Qarziba® (betadinutuximabe) (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. População elegível para o tratamento

Parâmetro	Proporção	Fonte
Taxas de incidência ajustadas à idade - neuroblastoma/1.000.000 habitantes (0 - 14 anos)		
0 - 14 anos	8,8	(IARC)
Proporção de pacientes por estratificação de risco de Neuroblastoma - Estadiamento INSS		
Alto Risco	33,0%	(Cartum, 2010)
Proporção de pacientes submetidos a transplante de medula óssea (BMT)		
Estágio 3-4	43,4%	(Cartum, 2010)
Proporção de pacientes submetidos a BMT que receberão imunoterapia		
Imunoterapia	90%	Especialistas

Tabela 2. Resultado da estimativa da população elegível para tratamento

	2024	2025	2026	2027	2028
Projeção da população brasileira (0 - 14 anos)	43.751.330	43.665.701	43.544.278	43.384.759	43.204.866
Pacientes com neuroblastoma no Brasil	385	384	383	382	380
Pacientes com neuroblastoma de alto risco no Brasil	127	127	126	126	125
Pacientes submetidos a BMT	55	55	55	55	54
Pacientes elegíveis para tratamento com Qarziba® (betadinutuximabe)	50	50	49	49	49

1.3. Recursos

Todos os recursos usados no modelo foram baseados na análise de custo-efetividade e estão descritos abaixo.

1.3.1. Medicamento

- **Betadinutuximabe (Qarziba):** A dose administrada é 100 mg/m² por curso de 35 dias.

A média da superfície corporal foi calculada considerando os dados de peso e altura da população de 1 a 5 anos, publicados pelo IBGE (IBGE, 2010). Espera-se que a maioria dos pacientes elegíveis para tratamento com Qarziba esteja nessa faixa etária (de Camargo, 2011).

Com uma área média de superfície corporal de $0,65 \text{ m}^2$, o número necessário de frascos é 3,26. Como o neuroblastoma é uma doença rara, compartilhar o frasco é improvável. Portanto, 4 frascos foram utilizados por ciclo para cada paciente.

- **RA (ácido retinoico - isotretinoína):** administrado a ambos os braços de tratamento, já que é a medicação de base para todos os pacientes. A dose oral é 160 mg/m^2 uma vez ao dia por 14 dias

Considerando a média corporal de $0,65 \text{ m}^2$, os pacientes recebem seis cápsulas de 20 mg por dia, totalizando 84 cápsulas por ciclo.

O RA é administrado em seis ciclos; entretanto, o último ciclo é o mesmo em ambos os braços de tratamento do modelo e o aumento relativo nos custos será cancelado sem alterar o resultado final do impacto orçamentário. Portanto, o sexto ciclo não está incluído no modelo para conveniência no cenário de incorporação de Qarziba.

- **Interleucina-2 (aldesleucina) (IL2):** a dose administrada é de $60 \times 10^6 \text{ UI/m}^2$ por ciclo. Nem todos os pacientes usam IL-2 no tratamento com Qarziba. Portanto, consideramos que 10% dos pacientes de alto risco receberam IL-2 e o restante não (Yu, 2010).

- **Medicamentos concomitantes:** recomenda-se o uso concomitante de gabapentina, morfina e anti-histamínico com Qarziba. As doses e dosagens são descritas no quadro 1 (Bula do medicamento)

Quadro 1 medicamentos e dosagens concomitantes

		Dosagens
Gabapentina	Pré-tratamento (3 dias antes)	Uma cápsula de 300 mg/dia
	Pré-tratamento (2 dias antes)	Uma cápsula de 300 mg/dia
	Pré-tratamento (1 dia antes)	Uma cápsula de 400 mg/dia
	Após betadinutuximabe	Uma cápsula de 400 mg/dia
Morfina	Dia 1	Bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora por 2 horas + 0.03 mg/kg/hora por 22 horas
	Dia 2	0,02 mg/kg/hora por 24 horas
	Dia 3	0,01 mg/kg/hora por 24 horas
	Dia 4	0,005 mg/kg/hora por 24 horas
	Dia 5	0,005 mg/kg/hora por 24 horas
Difenidramina a cada 4 a 6 horas	dias 1-5	5 mg/kg/24 horas em 3 ou 4 doses

1.3.2. Descontinuação do tratamento

A mesma taxa de descontinuação do tratamento usada na análise de custo-efetividade é usada para o impacto orçamentário. Ela é baseada na taxa de conclusão do tratamento por ciclo (Yu, 2010) (Tabela 3).

Tabela 3 Taxas de conclusão do tratamento

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Qarziba + isotretinoína	100,0%	98,1%	95,9%	92,1%	90,2%
Isotretinoína	100,0%	96,2%	92,5%	88,7%	85,0%

1.3.3. Administração e monitoramento

- **Administração de Qarziba:** A administração do Qarziba pode ser feita de duas formas: i) infusão contínua nos primeiros 10 dias de cada curso (um total de 240 horas), em uma dose diária de 10 mg/m²; ou (ii) cinco infusões diárias de 20 mg/m² administradas ao longo de 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada curso. Para o presente modelo, utilizou-se a segunda opção - a mesma de estudos clínicos (Lode, 2019).

Como não há procedimento específico para o tratamento de manutenção do paciente com neuroblastoma, foi utilizado o seguinte código para o cálculo:

03.04.08.002-0	HOSPITALIZAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA	Fonte: SIGTAP (DataSus)
----------------	---	-------------------------

- **Administração de isotretinoína:** como é um medicamento oral e para uso doméstico, não foi considerada no modelo.

- **Monitoramento:** descrito no quadro 4.

Tabela 4 Monitoramento por ciclo de Qarziba

Testes	Valor/ ciclo	Custo unitário	Fonte – SIGTAP (DataSus)
Oximetria de pulso	1	NA	NA
Contagem absoluta de neutrófilos	1	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 HEMOGRAMA COMPLETO
Contagem de plaquetas	1	R\$ 2,73	02.02.02.002-9 - CONTAGEM DE PLAQUETAS
Hemoglobina	1	R\$ 1,53	02.02.02.030-4 - DOSAGEM DE HEMOGLOBINA
Alanina aminotransferase (ALT) / aspartato aminotransferase (AST)	1	R\$ 4,02	02.02.01.064-3 - TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (SGOT) 02.02.01.065-1 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA SÉRICA (SGPT)
Clearance de creatinina ou taxa de filtração glomerular (GFR)	1	R\$ 3,51	02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA

1.3.4. Doença estável

Os recursos utilizados na doença estável foram levantados com base na consulta com um especialista. Eles envolveram consultas e testes diagnósticos nos dois primeiros anos (Anexo 1).

A proporção de pacientes estáveis, ano a ano, foi definida com base em dados clínicos utilizados na análise de custo-efetividade e com base em Ladenstein, 2020 (Landentein, 2020).

1.3.5. Progressão

Os recursos utilizados durante a progressão foram levantados com base na consulta com um especialista e a publicação de LOSS (2001). O tratamento quimioterápico utilizado foi ICE (Ifosfamida, Carboplatina, Etoposídeo) em 3 ciclos, segundo consulta com especialista publicada por LOSS, 2001 (Tabela 05) (Loss, 2001).

A proporção de pacientes que progrediram, ano a ano, foi definida com base em dados clínicos utilizados na análise de custo-efetividade.

Tabela 5. Tratamento de pacientes que evoluíram durante/após o tratamento de manutenção

Medicação	Dose	Via de administração	Esquema
Ifosfamida	3g/m ² /dia	Intravenoso	D1-D3 em 30 e 60 minutos, diluída em solução de glicose 5%, a cada 21 dias, associada com seu uso em doses equivalentes, divididas em 4 vezes (25% da dose em 0, 3, 6 e 9 horas)
Etoposídeo	160/m ² /dia	Intravenoso	D1-D3 em 3 horas, diluído em solução de glicose 5% em um volume 2,5 vezes a dose de etoposídeo a cada 21 dias
Carboplatina	400mg/m ² /dia	Intravenoso	D1-D2 em 1 hora, diluída em solução de glicose 5%, a cada 21 dias

Para calcular o custo do tratamento, o seguinte código foi considerado: 03.04.07.002-5 - QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 2ª LINHA (DataSus).

Outros recursos utilizados na progressão, tais como a consulta com especialistas e testes de diagnóstico, estão descritos no Anexo 2.

1.3.6. Eventos adversos

A proporção de eventos adversos foi definida com base em Ladenstein, 2020 (Ladenstein, 2020) (Tabela 6).

Os recursos utilizados para tratar eventos adversos foram baseados em consulta com especialistas e estão listados no Anexo 3 deste documento. Foram consideradas proporções de eventos adversos (graus 3 e 4) com frequência maior ou igual a 15%. Para os custos de manejo de eventos adversos, 50% da população foi considerada usando IL-2 e 50% sem IL-2.

Tabela 6. Proporção de eventos adversos

Tipo de evento adverso	QARZIBA + Isotretinoína	QARZIBA + Isotretinoína + IL- 2	Isotretinoína
Condição geral	16%	41%	2%
Dor	16%	26%	0%
Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, broncoespasmo, síndrome de liberação de citocina, reações anafiláticas graves)	10%	20%	0%
Anemia	42%	66%	4%
Contagem de plaquetas	34%	61%	9%
Toxicidade não hematológica	66%	86%	15%
Febre	14%	40%	2%
Infecção	26%	34%	6%
Síndrome de vazamento capilar	4%	15%	0%
Diarreia	7%	21%	1%
Número de linfócitos	26%	36%	6%
Número de granulócitos	33%	58%	7%
Hipotensão	7%	17%	0%
AST/ALT	17%	23%	2%

Ladenstein, 2020

1.3.7. Óbito

Para cada paciente que faleceu, um custo de R\$ 321,51 (procedimento 03.04.10.002-1 - Tratamento clínico para paciente oncológico) foi computado, referente ao atendimento hospitalar terminal.

A Tabela 7 descreve todos os custos usados no modelo de impacto orçamentário.

Tabela 7. Resumo dos custos associados à utilização dos recursos - Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba

Administração de Qarziba por 5 dias	Custo
QARZIBA - betadinituximabe 4,5 mg/mL - solução para Infusão + ISOTRETINOÍNA	R\$ 237.857,17
IL-2	R\$ 4.352,72
Hospitalização	R\$ 1.100,00
Medicamentos de suporte	R\$ 1.030,60
Monitoramento	R\$ 15,90
TOTAL - Qarziba e isotretinoína (por ciclo)	R\$ 240.003,67
TOTAL - Qarziba, isotretinoína e IL-2 (por ciclo)	R\$ 244.356,39
Administração de Qarziba por 10 dias	
QARZIBA - betadinituximabe 4,5 mg/mL - solução para Infusão + ISOTRETINOÍNA	R\$ 237.857,17

IL-2	R\$ 4.352,72
Hospitalização	R\$ 1.283,72
Medicamentos de suporte	R\$ 1.030,60
Monitoramento	R\$ 15,90
TOTAL - Qarziba	R\$ 240.187,39
TOTAL - Qarziba, isotretinoína e IL-2	R\$ 244.540,11
Isotretinoína	R\$ 2.651,58
Uso de recursos para doença estável (total - 2 anos)	R\$ 3.239,57
Tratamento de 2a linha e monitoramento	R\$ 5.458,57
Custo do óbito	R\$ 321,51
Eventos Adversos	
Condição geral	R\$ 220,42
Dor	R\$ 461,33
Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, broncoespasmo, síndrome de liberação de citocina, reações anafiláticas graves)	R\$ 481,84
Anemia	R\$ 479,56
Contagem de plaquetas	R\$ 71,61
Toxicidade não hematológica	R\$ 698,49
Febre	R\$ 255,35
Infecção	R\$ 490,62
Síndrome de vazamento capilar	R\$ 1.184,26
Diarreia	R\$ 630,34
Número de linfócitos	R\$ 175,15
Número de granulócitos	R\$ 164,23
Hipotensão	R\$ 220,42
AST/ALT	R\$ 194,77

1.4. Difusão da tecnologia (market share)

Para calcular o impacto orçamentário, uma market share progressiva foi assumida para a incorporação de Qarziba (Tabela 8).

Tabela 8. Market share esperada para Qarziba

Market Share	2024	2025	2026	2027	2028
QARZIBA + Isotretinoína	5%	20%	35%	50%	65%
Isotretinoína	95%	80%	65%	50%	35%

1.5. Resultados

Considerando a incorporação progressiva de Qarziba® (Tabela 9), espera-se que 2 pacientes utilizem o medicamento em 2024; 10 pacientes em 2025; 17 pacientes em 2026; 25 pacientes em 2027 e 32 pacientes em 2028.

Com base no número total de pacientes elegíveis, foram calculados os custos totais de tratamento dos medicamentos e suas market shares, o impacto orçamentário da incorporação de Qarziba® (betadinutuximabe) no SUS para o tratamento de manutenção de pacientes de 12 meses de idade ou mais velhos diagnosticados com neuroblastoma de alto risco (HRNB).

Tabela 9. Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba®

Ano	Cenário A: com incorporação de QARZIBA	Cenário B: sem incorporação de QARZIBA	Impacto Orçamentário
2024	R\$ 792.565	R\$ 3.541.412	R\$ 2.748.847
2025	R\$ 846.531	R\$ 12.154.148	R\$ 11.307.617
2026	R\$ 880.828	R\$ 20.695.120	R\$ 19.814.292
2027	R\$ 905.615	R\$ 29.153.482	R\$ 28.247.867
2028	R\$ 926.586	R\$ 37.527.792	R\$ 36.601.206
Total em 5 anos			R\$ 98.719.830

O modelo de impacto orçamentário em um cenário sem Qarziba® *versus* outro com uma incorporação gradual do medicamento mostrou um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 2.748.847 no primeiro ano, atingindo aproximadamente R\$ 98.719.830 em 5 anos.

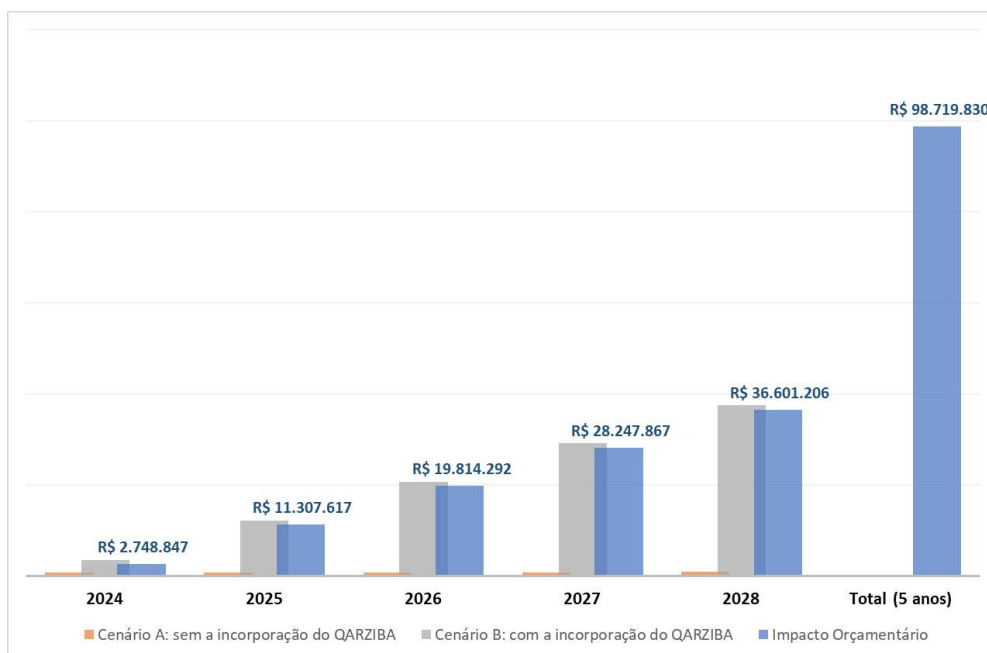


Figura 1. Representação gráfica do Impacto orçamentário da incorporação de Qarziba®

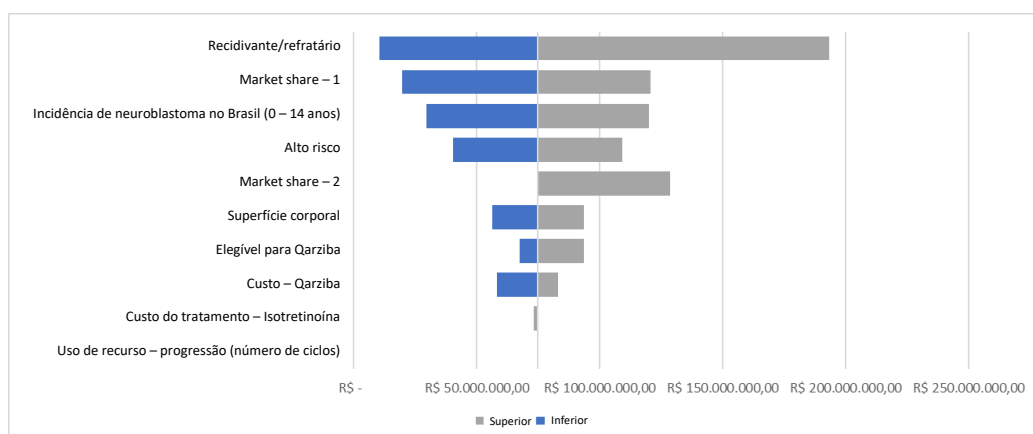
1.6. Análise de Sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para o modelo. Nesse tipo de análise, um único parâmetro é variado por vez, com base em seu valor no cenário base, mantendo os outros parâmetros constantes. Os parâmetros e suas variações estão descritos no Anexo 4

Os parâmetros cuja variação mais influenciou os resultados foram aqueles relacionados ao número de pacientes elegíveis para tratamento com o medicamento: Incidência de neuroblastoma, proporção de pacientes classificados como alto risco, proporção de BMT realizados, bem como aqueles que atingiram alguma resposta após transplante (Tabela 10 e Figura 02).

Tabela 10 Resultados da análise de sensibilidade

Parâmetro	Resultados	
	Inferior	Superior
Incidência de neuroblastoma no Brasil (0 - 14 anos)	R\$ 19.549.727,64	R\$ 120.698.318,45
Proporção de alto risco	R\$ 29.466.256,15	R\$ 120.131.659,68
Proporção de pacientes submetidos a BMT	R\$ 40.329.392,05	R\$ 109.268.523,77
Pacientes elegíveis para tratamento	R\$ 58.176.967,27	R\$ 83.109.953,24
Market share - 1	R\$ 10.398.498,90	R\$ 193.316.365,77
Market share - 2	R\$ 74.798.957,91	R\$ 128.545.401,15
Superfície corporal	R\$ 56.204.755,41	R\$ 93.600.109,31
Custo do tratamento - isotretinoína	R\$ 74.985.020,31	R\$ 73.022.907,74
Custo - Qarziba	R\$ 67.412.966,34	R\$ 93.493.729,32
Uso de recurso - progressão (número de ciclos)	R\$ 74.821.536,87	R\$ 74.742.510,52

**Figura 2** Resultados da análise de sensibilidade

1.7. Referências

Bula Qarziba (Betadinutuximabe). Extração site Anvisa.

Cartum J. Variáveis de prognóstico em crianças maiores de um ano portadoras de neuroblastoma disseminado. Universidade de São Paulo; 2010.

Costa RA, Seuánez HN. Investigation of major genetic alterations in neuroblastoma. *Mol Biol Rep*. 2018;45(3):287–95.

Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

de Camargo B, de Oliveira Ferreira JM, de Souza Reis R, Ferman S, de Oliveira Santos M, Pombo-de-Oliveira MS. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer*. 2011;11(1):160.

De Camargo B, De Oliveira Santos M, Rebelo MS, De Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715–20.

IARC - International Agency for Research on Cancer. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2010 [cited 2022 May 30]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da Poupulação Brasileira. 2018.

Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (betadinutuximabe) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1617–29.

Ladenstein, Pötschger, Valteau-Couanet, Luksch, Castel, Ash, et al. Investigation of the Role of Betadinutuximabe-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)*. 2020 Jan;12(2):309.

Lode HN, Valteau-Couanet D, Gray J, Luksch R, Wicczorek A, Castel V, et al. Randomized use of anti-GD 2 antibody betadinutuximabe (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in high-risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEN LTI-trial. *J Clin Oncol*. 2019 May;37(15_suppl):10014–10014.

Loss JF. Estudo histórico para avaliar o uso da associação de Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo (ICE) para o tratamento de neoplasias refratárias em pacientes pediátricos e adolescentes. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.

Lucena JN. Avaliação da sobrevida de crianças com neuroblastoma entre 1991-2012: experiência do instituto de oncologia pediátrica - São Paulo. Universidade Federal de São Paulo; 2013.

Parise IZS, Haddad BR, Cavalli LR, Pianovski MAD, Maggio EM, Parise GA, et al. Neuroblastoma in Southern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Feb;28(2):82–7.

Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep;363(14):1324–34.

Anexo 1 – Uso de recursos em doença estável

(1º ano após tratamento)	Total	Proporção	Custo	Custo total	Fonte - SIGTAP
Visita médica	9	100%	R\$ 10,00	R\$ 90,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Ultrassom	4	100%	R\$ 37,95	R\$ 151,80	02.05.02.004-6 - ULTRASSOM COMPLETO DO ABDÔMEN
Hemograma completo	9	100%	R\$ 4,11	R\$ 36,99	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Função renal	9	100%	R\$ 3,51	R\$ 31,59	02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA
Função hepática	9	100%	R\$ 4,02	R\$ 36,18	02.02.01.064-3 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA SÉRICA (SGOT) 02.02.01.065-1 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA SÉRICA (SGPT)
Cintilografia	4	100%	R\$ 338,70	R\$ 1.354,80	02.08.03.004-2 - CINTILOGRAFIA PARA PESQUISA DE CORPO INTEIRO
RMN	1	100%	R\$ 537,50	R\$ 537,50	02.07.03.001-4 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO ABDÔMEN SUPERIOR 02.07.03.002-2 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA PÉLVIS INFERIOR E ABDÔMEN
(2º ano após tratamento)	Valor	Proporção	Custo	Custo total	Fonte - SIGTAP
Visita médica	4	100%	R\$ 10,00	R\$ 40,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Ultrassom	1	100%	R\$ 37,95	R\$ 37,95	02.05.02.004-6 - ULTRASSOM COMPLETO DO ABDÔMEN
Hemograma completo	4	100%	R\$ 4,11	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Função renal	4	100%	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA
Função hepática	4	100%	R\$ 4,02	R\$ 16,08	02.02.01.064-3 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA SÉRICA (SGOT) 02.02.01.065-1 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA SÉRICA (SGPT)
Cintilografia	1	100%	R\$ 338,70	R\$ 338,70	02.08.03.004-2 - CINTILOGRAFIA PARA PESQUISA DE CORPO INTEIRO
RMN	1	100%	R\$ 537,50	R\$ 537,50	02.07.03.001-4 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO ABDÔMEN SUPERIOR 02.07.03.002-2 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA PÉLVIS INFERIOR E ABDÔMEN

Anexo 2 – Recursos usados durante a progressão

Recursos para a 2ª linha	Valor	Custo	Custo total	Fonte
Visita médica	5	R\$ 10,00	R\$ 50,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma completo	5	R\$ 4,11	R\$ 20,55	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Plaquetas	5	R\$ 2,73	R\$ 13,65	02.02.02.002-9 - CONTAGEM DE PLAQUETAS
Tempo de protrombina	4	R\$ 2,73	R\$ 10,92	02.02.02.014-2 - DETERMINAÇÃO DO TEMPO E ATIVIDADE DA PROTROMBINA (PTA)
Tempo de tromboplastina parcial ativada	4	R\$ 5,77	R\$ 23,08	02.02.02.013-4 - DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (PTT ATIVADA)
Ureia	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Creatinina	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Clearance de creatinina	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA
SGOT/SGPT	4	R\$ 4,02	R\$ 16,08	02.02.01.064-3 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA SÉRICA (SGOT) 02.02.01.065-1 - TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA SÉRICA (SGPT)
Gama-glutamyl transferase	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.046-5 - DOSAGEM GAMA-GLUTAMIL TRANSFERASE (GAMA GT)
LDH - lactato desidrogenase humana	4	R\$ 3,68	R\$ 14,72	02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE LACTATO DESIDROGENASE
Fosfatase alcalina	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.020-1 - DOSAGEM TOTAL DE BILIRRUBINA E FRAÇÕES
Sódio	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE CREATININA
Potássio	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTÁSSIO
Cálcio	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CÁLCIO
Magnésio	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNÉSIO
Albumina	4	R\$ 8,12	R\$ 32,48	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
Urocultura	4	R\$ 5,62	R\$ 22,48	02.02.08.008-0 - CULTURA BACTERIANA PARA IDENTIFICAÇÃO
Radiografia de tórax	4	R\$ 6,88	R\$ 27,52	02.04.03.017-0 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (AP)
CT de sítios da doença	2	R\$ 138,63	R\$ 277,26	02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDÔMEN SUPERIOR
RMN abdominal	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	02.05.02.004-6 - ULTRASSOM COMPLETO DO ABDÔMEN
Cintilografia	2	R\$ 338,70	R\$ 677,40	02.08.03.004-2 - CINTILOGRAFIA PARA PESQUISA DE CORPO INTEIRO
Total			R\$ 1.313,29	

Fonte: Loss (2001) (15)

Anexo 3 Recursos usados para tratar eventos adversos

Condição geral	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Cuidado clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Total			R\$ 220,42	

Dor	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização - média de 3 dias	90%	3,00	R\$ 124,01	03.04.10.001-3 - Tratamento de complicações clínicas de pacientes oncológicos
Consulta com especialista	100%	3,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Paracetamol - 10–15 mg/kg a cada 4 h por 15 dias	100%	1,00	R\$ 130,17	CMED
Oxicodona 125–200 mcg/kg a cada 4 h por 15 dias	90%	1,00	R\$ 177,14	CMED
Total			R\$ 461,33	

Hipersensibilidade	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Unidade de terapia intensiva (média dos custos diários)	50%	4,00	R\$ 278,00	08.02.01.014-8 - Custo diário da unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica
Consulta com especialista	100%	1,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4,00	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Tratamento para choque anafilático	50%	4,00	R\$ 177,40	03.03.06.005-0 - Tratamento para choque anafilático
Total			R\$ 481,84	

Anemia	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Tratamento	100%	1	R\$ 413,41	03.03.02.003-2 - Tratamento da anemia aplástica e outras anemias
Hemograma completo	100%	2	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
tempo de coagulação	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.007-0 - Determinação de tempo de coagulação
concentrado de eritrócitos	100%	1	R\$ 8,39	03.06.02.006-8- Concentrado de Hemácias
Exame pré-transfusão	100%	1	R\$ 34,08	Exame Pré-Transfusional I (02.12.01.002-6); Exame Pré-Transfusional II (02.12.01.003-4)
Total			R\$ 479,56	

Plaquetas	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Transfusão de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 8,39	03.06.02.007-6 - Transfusão de concentrados de plaquetas
Hemograma completo	100%	2	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
contagem de plaquetas	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas
tempo de coagulação	100%	2	R\$ 5,46	02.02.02.007-0 - Determinação de tempo de coagulação
Exame pré-transfusão	100%	1	R\$ 34,08	Exame Pré-Transfusional I (02.12.01.002-6); Exame Pré-Transfusional II (02.12.01.003-4)
Total			R\$ 71,61	

Toxicidade não hematológica	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Consulta com especialista (1x por mês, de 6 meses a 1 ano)	100%	9,00	R\$ 90,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Campimetria	100%	9,00	R\$ 360,00	02.11.06.003-8 - Campimetria computadorizada ou manual com gráfico
Avaliação da retina	100%	9,00	R\$ 218,16	02.11.06.012-7 - Mapeamento da retina
Fundoscopia	100%	9,00	R\$ 30,33	02.11.06.010-0 - Fundoscopia
Total			R\$ 698,49	

* Nota: Consideramos toxicidade não hematológica, como a toxicidade ocular, já que demonstrou ser prevalente em outros estudos clínicos.

Febre	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	60%	5,00	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - Tratamento de complicações clínicas de pacientes oncológicos
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	5,00	R\$ 20,55	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	5,00	R\$ 13,65	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas
CRP sérica	100%	5,00	R\$ 46,25	02.02.03.008-3 - Determinação quantitativa da proteína C reativa
Hemocultura	100%	1,00	R\$ 11,49	02.02.08.015-3 - Hemocultura
Urocultura	100%	1,00	R\$ 5,62	02.02.08.008-0 - Cultura bacteriana para identificação
Total			R\$ 255,35	

Infecção - grau 3/4	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	70%	5,00	R\$ 324,83	Média de procedimentos: 03.03.08.009-4 - TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS CUTÂNEAS E TECIDUAIS; 03.03.01.013-4 - TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS CARACTERIZADAS POR LESÕES CUTÂNEAS E MUCOSAS (B00 A B09); 03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE); 03.03.04.013-0 - TRATAMENTO CLÍNICO DE MIELITES/MIELOPATIAS
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Antibioticoterapia	30%	8,50	R\$ 48,23	Amoxicilina - 50 mg/kg/dia - 12 h/12 h de 7 a 10 dias
Hemograma completo	100%	5,00	R\$ 20,55	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	5,00	R\$ 13,65	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas
CRP sérica	100%	5,00	R\$ 46,25	02.02.03.008-3 - Determinação quantitativa da proteína C reativa
Hemocultura	100%	1,00	R\$ 11,49	02.02.08.015-3 - Hemocultura
Cultura bacteriana	100%	1,00	R\$ 5,62	02.02.08.008-0 - Cultura bacteriana para identificação
Radiografia de tórax	50%	2,00	R\$ 6,88	02.04.03.017-0 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (AP)
Total			R\$ 490,62	

*Para o custo, foram consideradas infecções muito comuns: infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus da herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada ao dispositivo. Por ser uma infecção grau 3/4, considerou-se uma média de internação hospitalar de 5 dias

Síndrome de vazamento capilar	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Unidade de terapia intensiva (média dos custos diários)	100%	8,00	R\$ 1.112,00	08.02.01.014-8 - Custo diário da unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Eletrocardiograma	100%	2,00	R\$ 10,30	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Hemograma completo	100%	2,00	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	2,00	R\$ 7,02	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	2,00	R\$ 3,70	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Total			R\$ 1.184,26	

Diarreia	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Hospitalização	100%	3	R\$ 547,71	03.03.07.009-9 - Tratamento de enterites e colites não infecciosas
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Total			R\$ 630,34	

Número de linfócitos	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Plaquetas	100%	4	R\$ 10,92	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas
Total			R\$ 175,15	

Número de granulócitos	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Total			R\$ 164,23	

Hipotensão	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	4	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia
Creatinina	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Clearance	100%	4	R\$ 14,04	02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina
Sódio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100%	4	R\$ 7,40	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Total			R\$ 220,42	

AST/ALT	Uso	Valor por evento	Valor total	Fonte
Tratamento clínico	100%	3	R\$ 137,79	03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma completo	100%	3	R\$ 12,33	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Função hepática	100%	3	R\$ 34,65	02.02.01.064-3 - dosagem TGO; 02.02.01.065-1 - dosagem TGP; 02.02.01.046-5 - dosagem GAMA-GT; 02.02.01.042-2- dosagem fosfatase alcalina; 02.02.01.020-1 - dosagem bilirrubina e frações
Total			R\$ 194,77	

Anexo 4 Parâmetros usados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Fonte
Incidência de neuroblastoma no Brasil (0 - 14 anos)	2,3	8,8	14,2	O limite inferior refere-se a Manaus (2,3, IC 95%, 0,0-4,6), onde a incidência mais baixa foi observada e o limite superior se refere a Curitiba (14,2, IC 95% , 8,6-19,7), onde a incidência mais alta foi observada (de Camargo 2010)
Proporção de alto risco	13%	33%	53%	Premissa: -/+ 20%
Proporção de pacientes submetidos a BMT	23%	43%	63%	Mínimo (Parise, 2016): 1%; máximo (Premissa): + 20%
Pacientes elegíveis para tratamento	70%	90%	100%	Premissa: -/+ 20%
Market share - 1	5% nos cinco anos	-	90% nos cinco anos	Premissa
Market share - 2	Market share: 2024: 20%; 2025: 40%; 2026: 60%; 2027: 80%, 2028: 100%			Premissa
Superfície corporal	0,50	0,65	0,99	Inferior: Superfície corporal média em crianças de 1 ano; superior: Superfície corporal média de crianças de 1 a 14 anos
Custo do tratamento - isotretinoína	R\$ 4,21	R\$ 5,26	R\$ 5,26	Inferior: custo do medicamento - 20%; Superior: preço PMVG 18%
Custo - Qarziba	R\$ 53.418,43	R\$ 59.353,81	R\$ 59.353,81	Inferior: custo do medicamento - 10%; Superior: preço PMVG 18%
Número de ciclos	1	3	8	Loss, 2001 (15)(número de ciclos durante a progressão - Câncer infantil)

Qarziba®
(betadinutuximabe)

Recordati Rare Diseases Comércio de
Medicamentos Ltda.

Solução para diluição para infusão

Bula para o Profissional de Saúde

QARZIBA®
betadinutuximabe

APRESENTAÇÃO

Qarziba 4,5 mg/mL solução para diluição para infusão: cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 20 mg/4,5 mL (4,5 mg/mL) de betadinutuximabe.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 20 mg de betadinutuximabe em 4,5 mL de solução (4,5 mg/mL).

Excipientes: sacarose, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

Qarziba é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino de tipo IgG1, produzido numa linha celular de mamífero (CHO) através de tecnologia de ADN recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Qarziba é indicado no tratamento de neuroblastoma de alto risco em pacientes a partir dos 12 meses, previamente tratados com quimioterapia de indução e que tenham alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células tronco, bem como em pacientes com história de recidiva ou neuroblastoma refratário, com ou sem doença residual. Antes do tratamento de neuroblastoma recidivante, qualquer doença em progressão ativa deve ser estabilizada por outras medidas adequadas.

Em pacientes com história de recidiva ou doença refratária e em pacientes que não alcançaram uma resposta completa após terapêutica de primeira linha, Qarziba deve ser associado a interleucina-2 (IL-2)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de betadinutuximabe foi avaliada num estudo controlado, com distribuição aleatória, que comparou a administração de betadinutuximabe com ou sem IL-2 no tratamento de primeira linha de pacientes com neuroblastoma de alto risco e em dois estudos de braço único em contexto recidivante/refratário.

Pacientes recidivantes e refratários

Num programa de uso compassivo (estudo 1), 54 pacientes receberam 10 mg/m²/dia de betadinutuximabe administrado por infusão intravenosa contínua durante 10 dias, num ciclo de

tratamento de 5 semanas, concomitantemente com IL-2 subcutânea (6×10^6 UI/m²/dia) administrada nos dias 1-5 e 8-12 de cada ciclo, e seguido de tratamento com isotretinoína por via oral (160 mg/m²/dia durante 14 dias por ciclo). Foi utilizado o mesmo regime terapêutico num estudo de Fase II (estudo 2), que incluiu 44 pacientes.

Globalmente, estes 98 pacientes apresentavam neuroblastoma primário refratário (40) ou neuroblastoma recidivante (49), com mais 9 pacientes incluídos após terapêutica de primeira linha. Os pacientes foram 61 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, com idades entre 1 e 26 anos (mediana de 5 anos). A maioria tinha um diagnóstico inicial de doença com INSS de estágio 4 sem amplificação de MYCN (16% dos indivíduos apresentavam tumores com amplificação de MYCN e para 14% essa informação estava ausente). A maioria dos pacientes com doença recidivante foi incluída após a primeira recidiva, e o tempo mediano do diagnóstico até à primeira recidiva foi de cerca de 14 meses. O tratamento da doença antes da imunoterapia incluiu um regime de quimioterapia intensiva seguido de transplante autólogo de células tronco (ASCT), radioterapia e cirurgia. No início do estudo, 72 pacientes apresentavam doença mensurável e 26 não apresentavam doença detectável.

As taxas de sobrevida (sobrevida livre de eventos, sobrevida global) são apresentadas por tipo de doença na Tabela 1. A taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial) em pacientes com evidência de doença no início do estudo foi de 36% (intervalo de confiança de 95% [25;48]), e foi mais favorável em pacientes com doença refratária (41% [23; 57]) do que em pacientes com doença recidivante (29% [15; 46]).

Tabela 1: Taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) em pacientes refratários e recidivantes

		Estudo 1 N=29	Estudo 2 N=19	Estudo 1 N=15	Estudo 2 N=25
		Pacientes recidivantes		Pacientes refratários	
SLE	1 ano	45%	42%	58%	60%
	2 anos	31%	37%	29%	56%
SG	1 ano	90%	74%	93%	100%
	2 anos	69%	42%	70%	78%

Pacientes de primeira linha que receberam transplante autólogo de células tronco

No estudo 3, foram incluídos pacientes com neuroblastoma de alto risco após receberem quimioterapia de indução e terem alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células tronco. Foram excluídos pacientes com doença progressiva. O betadinutuximabe foi administrado numa dose de 20 mg/m²/dia em 5 dias consecutivos, em infusão intravenosa de 8 horas, num ciclo de tratamento de 5 semanas, e foi associado a isotretinoína e com ou sem IL-2 adicional sob a forma de injeção subcutânea nas mesmas posologias dos estudos anteriores.

Um total de 370 pacientes foram distribuídos aleatoriamente e receberam tratamento. Estes incluíram 64% pacientes do sexo masculino e 36% do sexo feminino, com uma idade mediana de 3 anos (0,6 a 20); 89% apresentavam um tumor com INSS de estágio 4, tendo sido notificada amplificação de MYCN em 44% dos casos. O parâmetro final primário de eficácia foi a SLE aos 2 anos, e o parâmetro secundário foi a SG. As taxas de SLE e SG são apresentadas nas Tabelas 2 e 3 de acordo com a evidência de doença no início do estudo.

Em pacientes sem evidência de doença no início do estudo, a associação de IL-2 não melhorou a SLE nem a SG.

Tabela 2: Taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) [intervalo de confiança de 95%] em pacientes sem evidência de doença no início do estudo (resposta completa ao tratamento inicial)

Eficácia	sem IL-2 N=104			com IL-2 N=107		
	1 ano	2 anos	3 anos	1 ano	2 anos	3 anos
SLE	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
SG	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabela 3: Taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) [intervalo de confiança de 95%] em pacientes com evidência de doença no início do estudo (sem resposta completa ao tratamento inicial)

Eficácia	sem IL-2 N=73			com IL-2 N=76		
	1 ano	2 anos	3 anos	1 ano	2 anos	3 anos
SLE	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
SG	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Imunogenicidade

Levando-se em consideração os três estudos, 202, 303 e 304, 57,1% (112/196) dos pacientes apresentaram pelo menos uma resposta anticorpos antifármaco (AAF) mensurável ao longo do tratamento. Isso não é inesperado quando um método altamente sensível é usado para medir a

presença de anticorpos circulantes para um anticorpo monoclonal quimérico administrado repetidamente. No entanto, de maior relevância foi o impacto dos AAFs na farmacocinética do medicamento e a extensão em que isso afetou a eficácia. Embora tenha havido uma tendência geral de menor concentração de betadinutuximabe com o aumento do título de AAF, três categorias de resposta de AAF puderam ser definidas para ajudar a analisar o impacto. Em títulos de AAF baixos, não houve impacto claro na concentração de betadinutuximabe, enquanto os títulos de AAF altos foram associados com concentrações de betadinutuximabe próximas ou abaixo do limite de quantificação. Na categoria de título médio de AAF, as concentrações de betadinutuximabe diminuíram com o aumento do título de AAF. Além disso, muitas respostas de AAF e o impacto correspondente na concentração de betadinutuximabe foram observados como transitórios, com impacto reduzido antes do final do período de tratamento. No entanto, o impacto dos AAFs na eficácia foi observado apenas em uma pequena proporção de pacientes. Não há evidência de uma relação direta entre AAFs e as variáveis de segurança selecionadas. A natureza imprevisível dos respondedores ao tratamento positivos para AAF e a trajetória da resposta do AAFs nesses pacientes não forneceram nenhuma justificativa para o ajuste do tratamento com base na resposta do AAFs.

Referências bibliográficas:

1. Ladenstein, R., S. Weixler, et al. (2013). "Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEN Phase 1 study." *mAbs* 5(5): 801-809.
2. Garaventa, A., S. Parodi, et al. (2009). "Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry." *European journal of cancer* 45(16): 2835-2842.
3. London, W. B., V. Castel, et al. (2011). "Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(24): 3286-3292.
4. Yu, A. L., A. L. Gilman, et al. (2010). "Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma." *The New England Journal Of Medicine* 363(14): 1324-1334.
5. Matthay, K. K., C. P. Reynolds, et al. (2009). "Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cisretinoic acid: a children's oncology group study." *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* 27(7): 1007-1013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC16.

Mecanismo de ação

O betadinutuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, que reage especificamente com a fração carboidrato do disialogangliosídeo 2 (GD2), que é expresso em grande quantidade nas células do neuroblastoma.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi demonstrado in vitro que betadinutuximabe se liga às linhagens celulares de neuroblastoma conhecidas por expressarem GD2 e induzirem citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC). Na presença de células efectoras humanas, incluindo células nucleadas do sangue periférico e granulócitos de doadores humanos normais, observou-se que betadinutuximabe intermedia a lise de diversas linhas celulares humanas de neuroblastoma e de melanoma de uma forma dependente da dose. Além disso, estudos in vivo demonstraram que betadinutuximabe pode inibir metástases hepáticas num modelo murino singênico de metástases hepáticas.

A neurotoxicidade associada ao betadinutuximabe deve-se, provavelmente, à indução de alodinia mecânica, que pode ser mediada pela reatividade de betadinutuximabe com o antígeno GD2 localizado na superfície das fibras nervosas periféricas e da mielina.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos de betadinutuximabe baseiam-se em medições realizadas através de métodos bioanalíticos não validados. Tal fato deve ser tido em consideração ao interpretar os parâmetros PK (C_{max} , exposição, meia-vida) listados abaixo.

A farmacocinética de betadinutuximabe, baseada em infusão intravenosa contínua de 10 dias de 10 mg/m²/dia (igual a uma dose total de 100 mg/m²/ciclo) foi avaliada nos estudos 1 e 2. Os níveis plasmáticos médios de C_{max} (cerca de 12 microgramas/mL) foram alcançados no último dia de infusão. Os níveis plasmáticos médios de C_{max} observados durante as infusões de 8 horas (20 mg/m²/dia em cinco dias consecutivos) foram determinados noutros estudos (n=15). Os níveis observados de C_{max} foram ligeiramente superiores (16,5 microgramas/mL) e foram alcançados na quinta infusão.

Biotransformação

O betadinutuximabe é uma proteína para a qual a via metabólica prevista é a degradação em peptídeos de pequena dimensão e aminoácidos individuais por ação de enzimas proteolíticas ubíquas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação

A meia-vida observada nos estudos 1 e 2 situou-se em cerca de 190 horas, isto é, 8 dias.

Populações especiais

Utilizou-se uma abordagem de modelização farmacocinética populacional para investigar a influência de covariáveis. O modelo farmacocinético populacional incluiu escalas alo métricas (peso de referência de 18,1 kg) na depuração e volume de distribuição com expoentes de 0,75 e 1, respetivamente.

Prevê-se que a exposição (C_{max} e AUC_{24h} no dia 1 e dia 10, durante uma infusão de 10 dias) seja similar em indivíduos com idade inferior ou igual a 12 anos e diminua ligeiramente em indivíduos mais velhos e mais pesados. Verificou-se que os efeitos de gênero e idade não influenciam a farmacocinética de betadinituximabe, mas os dados relativos a crianças com idade inferior a 2 anos são muito limitados e insuficientes para sustentar a dosagem.

Verificou-se a existência de um efeito da formação de AAF no volume de distribuição (aumento de 37% em volume). Por conseguinte, prevê-se que a formação de AAF tenha um impacto leve (menos de 10% de redução) na exposição nas 24 horas após administração, em condições que não de estado de equilíbrio. Após alcançar o estado de equilíbrio, não se prevê qualquer diferença na exposição, com e sem formação de AAF.

Os marcadores para a função renal (TFGe) e hepática (bilirrubina) não apresentaram relação com a exposição (C_{max} e AUC_{24h} no dia 1 e dia 10, durante uma infusão de 10 dias).

Dados de segurança pré-clínica, Toxicologia geral

O betadinituximabe foi administrado a cobaias jovens do sexo masculino e feminino, bem como a macacos cinomolgo jovens do sexo masculino e feminino, sob a forma de regime de doses repetidas superior à dose clínica recomendada. Os achados dignos de nota incluíram alterações (diminuição) do peso do timo, bem como alterações na medula óssea (atrofia com efeitos nas linhas celulares precursoras mieloide e eritroide). As alterações na medula óssea foram leves a graves e foram revertidas após interrupção do tratamento. Não foram observados efeitos nas funções cardiovasculares (ECG, tensão arterial) em macacos.

Outros

Não foram realizados estudos não clínicos para avaliar o potencial de betadinituximabe para causar carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em cobaias e macacos cinomolgo não se observaram efeitos adversos de betadinituximabe sobre os órgãos reprodutivos, com níveis de exposição superiores aos níveis clínicos. A glândula mamária em animais cobaias fêmeas estava ausente em 6/11 animais em comparação com 1/11 nos controles. A glândula mamária em cobaia parecia estar presente de acordo com o exame patológico macroscópico, mas durante os exames histopatológicos ela estava ausente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados em COMPOSIÇÃO.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) aguda de grau 3 ou 4, ou extensa e crônica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Dor

A dor neuropática ocorre geralmente no início do tratamento, sendo necessária pré-medicação com analgésicos, incluindo opioides por via intravenosa, antes de cada infusão com betadinutuximabe. No tratamento da dor, recomenda-se uma terapêutica tripla, incluindo analgésicos não opioides (de acordo com as orientações da OMS), gabapentina e opioides. A dose individual pode variar bastante.

Analgésicos não opioides:

Os analgésicos não opioides, p. ex., paracetamol ou ibuprofeno, devem ser utilizados de forma permanente durante o tratamento.

Gabapentina:

O paciente deve começar o tratamento com gabapentina com 10 mg/kg/dia, 3 dias antes da infusão com betadinutuximabe. A dose diária de gabapentina é aumentada para 2x10 mg/kg/dia por via oral no dia seguinte, e para 3x10 mg/kg/dia por via oral no dia antes do início da infusão com betadinutuximabe e subsequentemente. A dose única máxima de gabapentina é 300 mg. Este esquema posológico deve ser mantido enquanto o paciente necessitar dele.

A gabapentina oral deve ser gradualmente reduzida após o desmame da infusão intravenosa de morfina, o mais tardar após cessação da terapia com infusão com betadinutuximabe.

Opioides:

O tratamento com opioides é frequente com betadinutuximabe. Geralmente é necessária uma dose mais elevada no primeiro dia de infusão e no primeiro ciclo relativamente aos dias e ciclos subsequentes.

- Antes de iniciar uma infusão contínua intravenosa com morfina, deve ser administrada uma infusão em bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora de morfina nas 2 horas antes da infusão de betadinutuximabe.
- Posteriormente, recomenda-se uma velocidade de administração de 0,03 mg/kg/hora concomitantemente com a infusão de betadinutuximabe.
- Com infusões diárias de betadinutuximabe, a infusão de morfina deve ser continuada numa velocidade mais reduzida (p. ex., 0,01 mg/kg/h) durante 4 horas após o fim da infusão de betadinutuximabe.
- Com infusão contínua, em resposta à dor percebida pelo paciente, poderá ser possível fazer o desmame da morfina ao longo de 5 dias, diminuindo progressivamente a sua velocidade de administração (p. ex., para 0,02 mg/kg/hora, 0,01 mg/kg/hora, 0,005 mg/kg/hora).
- Se for necessária infusão contínua de morfina durante mais do que 5 dias, o tratamento deve ser gradualmente reduzido em 20% por dia após o último dia de infusão de betadinutuximabe.

Após o desmame da morfina intravenosa, em caso de dor neuropática grave, pode ser administrado, a pedido, sulfato de morfina por via oral (0,2 a 0,4 mg/kg em cada 4 a 6 horas). Para a dor neuropática moderada, pode ser administrado tramadol por via oral.

Reações de hipersensibilidade

Apesar do uso de pré-medicação, podem ocorrer reações graves relacionadas com a infusão, incluindo síndrome de liberação de citocinas (SLC), reações anafiláticas e de hipersensibilidade. A ocorrência de uma reação grave relacionada com a infusão (incluindo SLC) requer a interrupção imediata da terapia com betadinituximabe, podendo ser necessário tratamento de urgência.

A síndrome de liberação de citocinas manifesta-se frequentemente no espaço de minutos a horas após o início da primeira infusão, e é caracterizada por sintomas sistêmicos, tais como febre, hipotensão e urticária.

Podem ocorrer reações anafiláticas em poucos minutos após a primeira infusão com betadinituximabe, e estão frequentemente associadas a broncospasmo e urticária.

Pré-medicação:

A pré-medicação com anti-histamínicos (p. ex. difenidramina) deverá ser administrada por injeção intravenosa aproximadamente 20 minutos antes de iniciar cada infusão de betadinituximabe. Recomenda-se que o medicamento anti-histamínico seja repetido a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, durante a infusão de betadinituximabe.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de anafilaxia e reações alérgicas, particularmente durante o primeiro e o segundo ciclos de tratamento.

Tratamento de reações de hipersensibilidade:

Deverão estar imediatamente disponíveis, ao lado do leito, anti-histamínicos intravenosos, epinefrina (adrenalina) e prednisolona para administração intravenosa durante a administração de betadinituximabe, para o controle de reações alérgicas potencialmente fatais. Recomenda-se que o tratamento para tais reações inclua prednisolona administrada por bolus intravenoso, e epinefrina administrada por bolus intravenoso, cada 3 a 5 minutos, conforme necessário, de acordo com a resposta clínica. Em caso de reação de hipersensibilidade pulmonar e/ou brônquica, recomenda-se inalação com epinefrina (adrenalina), devendo ser repetida a cada 2 horas, de acordo com a resposta clínica.

Síndrome de extravasamento capilar (SEC)

A SEC é caracterizada por uma perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas plasmáticas e de líquido para o espaço extravascular. A SEC manifesta-se normalmente no prazo de horas após o início do tratamento, enquanto os sintomas clínicos (ou seja, hipotensão, taquicardia) se observam após 2 a 12 horas. É necessária a monitoração cuidadosa das funções circulatória e respiratória.

Disfunções neurológicas oculares

Poderão ocorrer disfunções oculares, dado que betadinutuximabe se liga às células do nervo ótico. Não é necessária qualquer modificação da dose em casos em que a acomodação visual comprometida seja corrigida com óculos, desde que seja considerada tolerável.

O tratamento deve ser interrompido em pacientes com toxicidade visual de grau 3 (ou seja, perda de visão subtotal por escala de toxicidade). Em caso de problemas oculares, os pacientes devem ser imediatamente encaminhados para um oftalmologista.

Neuropatia periférica

Foram notificadas ocorrências ocasionais de neuropatia periférica com Qarziba. Os casos de neuropatia motora ou sensorial com duração superior a 4 dias devem ser avaliados, e devem ser excluídas causas não inflamatórias, tais como progressão da doença, infecções, síndromes metabólicas e medicação concomitante.

O tratamento deve ser interrompido de forma permanente em pacientes que sofram de qualquer fraqueza prolongada objetiva atribuída à administração de betadinutuximabe. Em pacientes com neuropatia moderada (grau 2) (motora com ou sem componente sensorial), o tratamento deve ser interrompido e pode ser retomado após desaparecimento dos sintomas neurológicos.

Neurotoxicidade central

Foi notificada neurotoxicidade central após o tratamento com Qarziba. Se ocorrer neurotoxicidade central, a infusão deve ser interrompida imediatamente e o paciente tratado sintomaticamente, devem excluir-se outros fatores de influência, tais como infecção ativa, disseminação metastática do neuroblastoma para o SNC, medicamentos neurotóxicos concomitantes.

O tratamento com betadinutuximabe deve ser permanentemente descontinuado após a ocorrência de neurotoxicidade grave que inclui neurotoxicidade central de grau 3 ou 4 com déficit neurológico substancial prolongado sem qualquer razão detectável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e/ou déficit neurológico permanente recorrente de grau 1-3 e todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa.

Infecções sistêmicas

Os pacientes poderão estar imunocomprometidos em resultado de terapias anteriores. Como geralmente possuem um cateter venoso central in situ, correm o risco de desenvolver uma infecção sistêmica. Os pacientes não devem ter qualquer evidência de infecção sistêmica, e qualquer infecção identificada deverá estar controlada antes de iniciar a terapia.

Toxicidades hematológicas

Foi notificada a ocorrência de toxicidades hematológicas com Qarziba, tais como eritropenia, trombocitopenia ou neutropenia. As toxicidades hematológicas de grau 4 que melhorem pelo menos para grau 2 ou valores iniciais no início do ciclo de tratamento seguinte não requerem modificação da dose.

Anormalidades nos exames laboratoriais

Recomenda-se a monitoração regular da função hepática e dos eletrólitos.

Gravidez, Lactação e Fertilidade:**Categoria de risco de gravidez: C****Gravidez:**

Não existem dados relativos à utilização de betadinutuximabe em mulheres grávidas. Não estão disponíveis dados sobre a teratogenicidade ou a embriotoxicidade em animais. O alvo de betadinutuximabe (GD2) é expresso nos tecidos neuronais, particularmente durante o desenvolvimento embrionário, e pode atravessar a placenta, pelo que Qarziba pode provocar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas.

Qarziba não deve ser utilizado durante a gravidez.

Lactação:

Não existem dados relativos à utilização de betadinutuximabe em mulheres que amamentam. Desconhece-se se betadinutuximabe é excretado no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Qarziba e durante 6 meses após a última dose.

Fertilidade:

Os efeitos de betadinutuximabe sobre a fertilidade no ser humano são desconhecidos. Não foram efetuados estudos dedicados de fertilidade em animais; contudo, não foram observados efeitos adversos sobre os órgãos reprodutores em cobaias e em macacos cinomolgo.

Qarziba não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos durante 6 meses após a descontinuação do tratamento com betadinutuximabe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Os efeitos de betadinutuximabe sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas são consideráveis. Os pacientes não devem usar ou conduzir máquinas durante o tratamento com betadinutuximabe.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Há um risco de redução indireta da atividade do CYP devido a níveis mais elevados de TNF- α e IL-6, pelo que não pode ser excluído um risco de interações com outros medicamentos utilizados de forma concomitante.

Corticosteroides:

Devido à sua atividade imunossupressora, o tratamento concomitante com corticosteroides não é recomendado nas 2 semanas antes do primeiro ciclo de tratamento e até 1 semana após o último ciclo de tratamento com betadinutuximabe, exceto em quadros clínicos potencialmente fatais.

Vacinação:

A vacinação deve ser evitada durante a administração de betadinutuximabe até 10 semanas após o último ciclo de tratamento, devido à estimulação imunológica pelo betadinutuximabe e possível risco de toxicidades neurológicas raras.

Imunoglobulina intravenosa:

A utilização concomitante de imunoglobulinas intravenosas não é recomendada, dado que podem interferir com a citotoxicidade celular dependente de betadinutuximabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Qarziba deve ser mantido sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, o medicamento diluído deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, deve ser mantido por até 24 horas sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).

O medicamento é uma solução para diluição para infusão, incolor a levemente amarelada, livre ou praticamente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Qarziba é restrito ao uso hospitalar e deve ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapias oncológicas. Deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, num ambiente onde estejam imediatamente disponíveis serviços de reanimação.

Posologia

O tratamento com Qarziba consiste em 5 ciclos consecutivos, cada um com uma duração de 35 dias. A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal e deve totalizar 100 mg/m² por ciclo.

São possíveis dois modos de administração (vide Modo de administração e Precauções especiais de manuseio e descarte para maiores informações):

- uma infusão contínua ao longo dos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) com dose diária de 10 mg/m²

Em infusões contínuas, a solução para infusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de infusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m². A quantidade de solução a ser infundida por dia (num ciclo de tratamento de 10 dias consecutivos) deve ser de 48 mL; com 240 mL para uma dose de 5 dias.

Recomenda-se a preparação de 50 mL de solução numa seringa de 50 mL, ou de 250 mL numa bolsa de infusão adequada para a bomba de infusão utilizada, isto é, com um sobre-excedente de 2 mL (seringa) ou 10 mL (bolsa de infusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de infusão.

- ou cinco infusões diárias de 20 mg/m² administradas ao longo de 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada ciclo.

Quando se combina IL-2 com Qarziba, a associação deve ser administrada sob a forma de injeções subcutâneas de 6x10⁶ UI/m²/dia, durante 2 períodos de 5 dias consecutivos, totalizando uma dose global de 60x10⁶ UI/m² por ciclo. O primeiro ciclo de 5 dias deve começar 7 dias antes da primeira infusão com betadinutuximabe, e o segundo ciclo de 5 dias deve começar concomitantemente com a infusão de betadinutuximabe (dias 1 a 5 de cada ciclo de betadinutuximabe).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, devem ser avaliados os seguintes parâmetros clínicos e o tratamento deve ser adiado até serem alcançados os seguintes valores:

- oximetria de pulso > 94 % em ar ambiente
- função adequada da medula óssea: contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500/μL, contagem de plaquetas ≥ 20.000/μL, hemoglobina > 8,0 g/dL
- função hepática adequada: alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) < 5 vezes o limite superior normal (LSN)
- função renal adequada: depuração da creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) > 60 mL/min/1,73 m²

Modificação da dose de betadinutuximabe

Com base na avaliação pelo médico da gravidade das reações adversas medicamentosas ao betadinutuximabe, pode ser aplicada aos pacientes uma redução de 50% da dose ou uma interrupção temporária da infusão. Consequentemente, o período de infusão pode ser prolongado

ou, se tolerado pelo paciente, a taxa de infusão poderá aumentar até 3 mL/h (infusão contínua), a fim de administrar a dose total.

Tabela 4: Modificações da dose recomendada de betadinutuximabe

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
Qualquer	Grau 1 – 2	Reduzir a velocidade de infusão para 50%. Após resolução, retomar a infusão na velocidade original.
Reação de hipersensibilidade	p. ex. hipotensão	Interromper a infusão e administrar medidas de suporte. Após resolução, retomar a infusão na velocidade original.
Pupilas dilatadas com reflexo lento à luz +/- fotofobia		Interromper a infusão. Após resolução, retomar a infusão a 50% da velocidade.
Todos os casos	Grau ≥ 3	Interromper a infusão e administrar medidas de suporte. Retomar a infusão a 50% da velocidade se a RAM se resolver ou melhorar para Grau 1 – 2. Após resolução, aumentar para a velocidade original.
	Recidiva	Descontinuar a infusão. Retomar no dia seguinte se a RAM se resolver.
Reação de hipersensibilidade	p. ex., broncospasmo, angioedema	Interromper a infusão imediatamente e tratar adequadamente (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Retomar o tratamento para ciclos subsequentes.
Síndrome de extravasamento capilar		Interromper a infusão e administrar medidas de suporte. Retomar a infusão a 50% da velocidade se a RAM se resolver ou melhorar para Grau 1 – 2.
Neurotoxicidade central		Interromper a infusão imediatamente, excluir outros fatores de influência e tratar apropriadamente. Os dados disponíveis para retomar o tratamento são limitados e não podem ser feitas recomendações.

O tratamento com betadinutuximabe deve ser interrompido definitivamente caso se verifiquem as seguintes toxicidades:

- anafilaxia de grau 3 ou 4;
- neuropatia motora periférica prolongada de grau 2;
- neuropatia periférica de grau 3;
- toxicidade ocular de grau 3;
- hiponatremia de grau 4 (< 120 mEq/L) apesar do gerenciamento adequado de fluidos;
- síndrome de extravasamento capilar recorrente ou de grau 4 (exige suporte de ventilação).
- neurotoxicidade central grave que inclui grau 3 ou 4 com déficit neurológico substancial prolongado sem qualquer razão detectável, neurotoxicidade recorrente de grau 1-3 e déficit neurológico permanente.
- todos os graus de síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite transversa.

Comprometimento renal e hepático

Não existem dados de pacientes com insuficiência renal e hepática (ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Qarziba em crianças com idade inferior a 12 meses ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Qarziba destina-se a infusão intravenosa. A solução deve ser administrada através de linha intravenosa periférica ou central. Outros fármacos coadministrados por via intravenosa devem ser administrados através de uma linha de infusão separada (ver Precauções especiais de manuseio e descarte).

Em infusões contínuas, a solução é administrada a uma velocidade de 2 mL por hora (48 mL por dia) utilizando uma bomba de infusão.

Em infusões diárias de 8 horas, a solução é administrada a uma velocidade de cerca de 13 mL por hora.

Deve ser considerada sempre uma pré-medicação antes de iniciar cada infusão (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver Precauções especiais de manuseio e descarte.

Precauções especiais de manuseio e descarte

A solução para infusão deve ser preparada em condições assépticas. A solução não pode ser exposta à luz solar direta ou ao calor.

A dose diária de Qarziba específica para cada paciente é calculada com base na área de superfície corporal (ver Posologia).

A diluição de Qarziba deve ser feita em condições de assepsia para a concentração/dose específica para cada paciente numa solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão contendo 1% de albumina humana (p. ex., 5 mL de albumina humana 20% em 100 mL de solução de cloreto de sódio).

Em infusões contínuas, a solução para infusão pode ser preparada diariamente, ou em quantidade suficiente para até 5 dias de infusão contínua. A dose diária é de 10 mg/m². A quantidade de solução a ser infundida por dia (num ciclo de tratamento de 10 dias consecutivos) deve ser de 48 mL; com 240 mL para uma dose de 5 dias. Recomenda-se a preparação de 50 mL de solução numa seringa de 50 mL, ou de 250 mL numa bolsa de infusão adequada para a bomba de infusão utilizada, isto é, com um sobre-excedente de 2 mL (seringa) ou 10 mL (bolsa de infusão) para compensar os volumes mortos dos sistemas de infusão.

Para infusões diárias repetidas de 8 horas, a dose diária é 20 mg/m² e a dose calculada deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) contendo 1% de albumina humana. A solução para infusão deve ser administrada através de linha intravenosa periférica ou central. Os outros fármacos coadministrados por via intravenosa devem ser administrados através de uma linha de infusão separada. A embalagem deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração. Recomenda-se a utilização de um filtro integrado de 0,22 micrometros durante a infusão.

Em infusões contínuas, pode ser utilizado qualquer dispositivo médico adequado para infusão a uma velocidade de 2 mL por hora, p. ex., bombas/ infusores com seringa para infusão, bombas de infusão eletrônicas ambulatoriais. Nota: as bombas elastoméricas não são consideradas adequadas em combinação com filtros integrados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2°C a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, o usuário deve assegurar que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e o período de infusão não deve ultrapassar o tempo de uso recomendado na posologia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

A segurança de betadinutuximabe foi avaliada em 628 pacientes com neuroblastoma de alto risco e recidivante/refratário, que foram tratados com o medicamento em infusão contínua (211) ou em infusões diárias repetidas (416). O betadinutuximabe foi associado a isotretinoína na maioria dos pacientes e a IL-2 em 307 pacientes.

As reações adversas mais frequentes foram pirexia (88 %) e dor (77 %), que ocorreram apesar do tratamento analgésico. Outras reações adversas frequentes foram hipersensibilidade (74,1%), vômitos (57 %), diarreia (51 %), síndrome de extravasamento capilar (40 %), anemia (72,3%), neutropenia (52%), trombocitopenia (49,6%) e hipotensão (42,2 %).

Tabela de reações adversas:

As reações adversas reportadas nos estudos clínicos estão listadas por sistemas de órgãos e por frequência e encontram-se resumidas na tabela abaixo. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência segundo convenção MedDRA. As reações são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco

frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O tipo de reações adversas vistas no cenário pós-comercialização é consistente com as reações vistas nos estudos clínicos.

Tabela 5: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações	infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus do herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada com dispositivo	sepsse	
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	linfopenia	coagulação intravascular disseminada, eosinofilia
Doenças do sistema imunológico	hipersensibilidade, síndrome de liberação de citocinas	reação anafilática	doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	retenção de líquidos	apetite diminuído, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, desidratação	
Perturbações psiquiátricas		agitação, ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	neuropatia periférica, convulsões, parestesia, tonturas, tremor	pressão intracraniana aumentada, síndrome de encefalopatia posterior reversível
Disfunções oculares	midríase, pupilotonia, edema do olho (pálpebra, periorbital)	oftalmoplegia, edema papilar, alteração da acomodação, visão turva, fotofobia	
Cardiopatias	taquicardia	insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, derrame pericárdico	
Vasculopatias	hipotensão, síndrome de extravasamento capilar	hipertensão	choque hipovolêmico, doença veno-oclusiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	hipóxia, tosse	broncoespasmo, dispneia, insuficiência respiratória, infiltração pulmonar, edema pulmonar, derrame	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
		pleural, taquipneia, laringospasmo	
Doenças gastrointestinais	vômitos, diarreia, constipação, estomatite	náuseas, edema labial, ascite, distensão abdominal, íleo, lábios secos	enterocolite
Disfunções hepatobiliares			lesão hepatocelular
Disfunções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, urticária	dermatite (incluindo dermatite esfoliativa), eritema, pele seca, hiperidrose, petéquias, reação de fotossensibilidade	
Disfunções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		espasmos musculares	
Doenças renais e urinárias		oligúria, retenção urinária, hiperfosfatúria, hematúria, proteinúria	insuficiência renal
Disfunções gerais e alterações no local de administração	pirexia, arrepios, dor*, edema periférico, edema da face	reação no local da injeção	
Exames complementares de diagnóstico	aumento de peso, transaminases aumentadas, gama-glutamyltransferase aumentada, bilirrubina aumentada, creatinina plasmática aumentada	redução de peso, taxa de filtração glomerular diminuída, hipertrigliceridemia, tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, tempo de protrombina prolongado, tempo de trombina prolongado	

* inclui dor abdominal, dor nas extremidades, dor orofaríngea e dor nas costas relatadas em > 10% dos pacientes. Adicionalmente outros tipos de dores comuns foram artralgia, dor no local da injeção, dor musculoesquelética, dor nos ossos, dor no peito, e dor no pescoço.

Descrição de reações adversas selecionadas:

Hipersensibilidade:

As reações de hipersensibilidade mais frequentes incluíram hipotensão (42,2%), urticária (15%) e broncoespasmo (5,3%). Foi também notificada síndrome de liberação de citocinas em 32% dos pacientes. Ocorreram reações anafiláticas graves em 3,5% dos pacientes.

Dor:

A dor ocorre tipicamente durante a infusão de betadinutuximabe e diminui com os ciclos de tratamento. Os pacientes notificaram com mais frequência dor abdominal, dor nas extremidades, dor lombar, dor torácica ou artralgia.

Síndrome de extravasamento capilar (SEC):

Globalmente, 10% dos casos de STC foram graves (grau 3-4) e a sua frequência diminuiu com os ciclos de tratamento.

Problemas oculares:

Estes incluíram disfunções da acomodação visual corrigível com óculos, bem como midríase (10,7%), edema periorbital e edema de pálpebra (7,1%), visão turva (3%) ou fotofobia (3%), geralmente reversíveis após interrupção do tratamento. Foram também notificadas disfunções oculares graves, incluindo oftalmoplegia (2%) e atrofia ótica.

Neuropatia periférica:

Foram notificadas neuropatias motoras e sensoriais num total de 9% dos pacientes. A maioria dos acontecimentos foi de grau 1-2 e foi resolvida.

Neurotoxicidade central:

Foram recebidas notificações de neurotoxicidade central e neurotoxicidade grave, incluindo síndrome de encefalopatia posterior reversível (0,7%) e convulsões (1,7%).

Perfil de segurança com e sem IL-2:

A associação de Qarziba e IL-2 aumenta o risco de reações adversas medicamentosas em comparação com Qarziba sem IL-2, particularmente em relação à pirexia (92% vs. 79%), STC (50% vs. 25%), dor relacionada com betadinutuximabe (75% vs. 63%), hipotensão (43% vs. 26%) e neuropatia periférica (14% vs. 7%), respetivamente.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram notificados casos de superdose com betadinutuximabe. Em caso de superdose, os pacientes deverão ser monitorados atentamente para sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído o tratamento sintomático adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS - 1.7126.0008.001-7

Farm. Resp.: Priscila M. Valcesia Camargo - CRF-SP 38.165

Fabricado por:

Patheon Italia S.P.A

Ferentino – Itália

Embalado por:

Millmount Healthcare Ltd.

Stamullen – Irlanda

Importado e Registrado por:

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda

Av. Piraíba, 296, sala 9 – parte B, Centro Comercial Jubran - Barueri – SP - Brasil

CNPJ 53.056.057/0001-79



SAC: 0800 040 8009

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/11/2023.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N. expediente	Assunto	Data do expediente	N. expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2022	4837672/22-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2020	2515761/20-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	19/04/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
21/10/2022	4852149/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2022	4852149/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML

16/02/2023	0160531/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/02/2023	0160531/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
27/04/2023	0422759/23-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2022	4235331/22-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	17/10/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML
04/05/2023	0444385/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	04/05/2023		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	n/a	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML

		publicação no Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12				
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/06/2023	0565586238	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	21/08/2023	DIZERES LEGAIS DIZERES LEGAIS - Farmacêutico Responsável - Número de SAC - Número de registro - Logo - MS por Registro (adequação à 768/2022)	VP/VPS	4,5 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5 ML