

Brasília, DF | setembro de 2024

Relatório de Recomendação

Nº 934

MEDICAMENTO

Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Marisa Santos

Milene Costa

Quenia Dias

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta pública

Igor Myron – NISAM-QUALITEC

Jorge Mezza – NISAM-QUALITEC

Martin Mezza – NISAM-QUALITEC

Maurice de Torrenté – NISAM-QUALITEC

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté – NISAM-QUALITEC

Monitoriamento de horizonte tecnológico

Aline do Nascimento – CMTS/DGITS/SECTICS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das populações controle e imunoterapia	30
Tabela 2. Análise multivariada	34
Tabela 3. Resultados do caso base do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante	50
Tabela 4. Parâmetros de custo empregados no modelo	52
Tabela 5. Resultados do caso base do novo modelo de custo-utilidade.	54
Tabela 6. Estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos	55
Tabela 7. Resultados da análise do demandante.....	56
Tabela 8. Estimativa da população elegível do parecerista	56
Tabela 9. Resultado da nova AIO – Cenário 1	57
Tabela 10. Resultado da nova AIO - Cenário 2.....	57
Tabela 11. Resultados da análise de custo-utilidade considerando o novo preço proposto pelo demandante.	77
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental com o novo preço proposto pelo demandante	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica do betadinutuximabe	17
Quadro 2. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do demandante	20
Quadro 3. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do parecerista	22
Quadro 4. Estratégias de busca dos pareceristas	23
Quadro 5. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante	27
Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.	35
Quadro 7. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.	37
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	43
Quadro 9. Custos do tratamento com betadinutuximabe empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.	46
Quadro 10. Medicamentos administrados concomitantemente ao betadinutuximabe para o manejo da dor por ciclo empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.	47
Quadro 11. Incidência de eventos adversos por tipo de tratamento empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.	48
Quadro 12. Custos de acompanhamento dos pacientes empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.	49
Quadro 13. Nova proposta de preços apresentada pelo demandante.	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática das fases de tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB)	15
Figura 2. Estratégias de busca do demandante	21
Figura 3. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos	24
Figura 4. Visão geral do desenho do estudo HR-NBL1/SIOPEN	28
Figura 5. Análise de Kaplan Meier da sobrevida livre de eventos da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinoico versus ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.	31
Figura 6. Análise de Kaplan Meier da sobrevida global da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinoico versus ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.....	32

Figura 7. Incidência cumulativa de eventos de recaída da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinoico versus ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.....	33
Figura 8. Risco de viés do estudo Ladenstein et al, 2020.....	36
Figura 9. Estrutura do Modelo Markov.....	46
Figura 10. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe.	51
Figura 11. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com ácido retinóico.	52
Figura 12. Gráfico de tornado	54
Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística.....	55
Figura 14. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe.	75
Figura 15. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com ácido ácido retinóico.	75

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	8
2 CONFLITOS DE INTERESSE	8
3 RESUMO EXECUTIVO	9
4 INTRODUÇÃO	13
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante	20
6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas.....	21
6.3 Resultados da busca.....	23
6.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas	24
6.5 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do demandante	34
6.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do parecerista	35
6.7 Evidências adicionais.....	39
7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	43
Análise de impacto orçamentário.....	55
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	58
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	58
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	60
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	63
13 CONSULTA PÚBLICA	63
13.1 Método de análise dos dados qualitativos	63
13.2 Descrição de participantes.....	63
13.3 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec.....	64
13.4 Experiência com a tecnologia em avaliação.....	68
13.5 Experiência com outras tecnologias	70
13.6 Contribuições técnico-científicas.....	73
14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	79
15 FORMALIZAÇÃO DA PROPOSTA DE PREÇO PELA EMPRESA	80
16 DECISÃO	81
17 REFERÊNCIAS.....	82

1 APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas apresentadas pela demandante, *Recordati Rare Disease* sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do betadinutuximabe (Qarziba®) para o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta análise foi elaborada por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e a eficiência da tecnologia, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Betadinutuximabe (Qarziba®)

Indicação: Tratamento de neuroblastoma de alto risco (HRNB) em pacientes a partir dos 12 meses de idade, tratados anteriormente com quimioterapia e que atingiram no mínimo uma resposta parcial, seguida por terapia mieloablativa e transplante de células tronco; e para pacientes com histórico de neuroblastoma recidivante ou refratário (RRNB), com ou sem doença residual.

Demandante: *Recordati Rare Disease*

Introdução: O neuroblastoma é um tipo ultrarraro de câncer pediátrico caracterizado como um tumor sólido que se desenvolve fora do cérebro, originando-se de células primitivas do sistema nervoso simpático, especialmente na medula adrenal e áreas próximas à coluna vertebral ou à aorta. Ele representa aproximadamente 8-10% de todos os cânceres infantis e é o tumor sólido mais comum em crianças que não têm origem cerebral, com taxas de incidência de 12,4 por 1 milhão nos Estados Unidos da América, 10,2 na Europa e 8,8 no Brasil. Apresenta grande heterogeneidade genética e clínica, resultando em uma variedade de apresentações e prognóstico reservado, dependendo da biologia e citogenética do tumor. Os neuroblastomas de alto risco (HRNB, do inglês *High Risk Neuroblastoma*), são caracterizados essencialmente pela presença de metástases em crianças maiores de 12 meses ou pela amplificação do gene MYCN em pacientes de qualquer idade, é associado a uma sobrevida global em 5 anos de apenas 40%. No Brasil, cerca de metade dos casos de neuroblastoma recém-diagnosticados estão no estágio 4, indicando uma doença avançada. O tratamento da doença é multimodal e depende da idade da criança, estágio da doença, características biológicas do câncer e outros fatores identificados durante o diagnóstico. Não existem protocolos ou diretrizes estabelecidas para o tratamento do HRNB no Brasil. De acordo com a recomendação do *National Cancer Institute* americano, o tratamento de HRNB é composto por três fases. Na fase de indução o objetivo é reduzir o tamanho do tumor primário e de lesões metastáticas por meio de poliquimioterapia e/ou ressecção do tumor primário. A fase de consolidação tem por objetivo eliminar possível doença residual com quimioterapia de alta dose seguida por transplante de medula óssea e radioterapia. A fase de manutenção ou pós-consolidação tem por objetivo erradicar doença residual mínima e prevenir recidiva da doença. A terapia de manutenção inclui o uso de ácido retinóico, também conhecido como isotretinoína, para promover diferenciação de células de neuroblastoma, e a imunoterapia para mobilizar o sistema imune do corpo a erradicar quaisquer células cancerosas restantes. A abordagem multimodal de tratamento empregada nas fases de indução e consolidação frequentemente conseguem reduzir significativamente a carga tumoral, o que pode resultar em remissão aparente e completa da doença. A imunoterapia anti-GD2, como é o caso do betadinutuximabe, é uma abordagem promissora para tratar a doença mínima residual durante a fase de manutenção.

Pergunta: O uso de betadinutuximabe associado ao ácido retinóico é eficaz e seguro para uso na fase de manutenção para pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB)?

Evidências clínicas: Foi identificado apenas um ensaio clínico (HR-NBL1/SIOPEN) que avaliou a eficácia e a segurança do betadinutuximabe para o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção. A publicação de Ladenstein *et al.*, 2020 relata os resultados comparativos de duas coortes do estudo HR-NBL1/SIOPEN que teve por objetivo comparar os desfechos quanto ao uso de betadinutuximabe com ácido retinóico *versus* ácido retinoico isoladamente no tratamento de manutenção de pacientes com neuroblastoma de alto risco. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de eventos em 5 anos definida como tempo desde a randomização, antes da imunoterapia, até a primeira recidiva, progressão da doença, malignidade secundária ou morte por qualquer causa, ou até o último contato com o paciente e sobrevida global em 5 anos. A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 57% (IC95% 51 a 62%) para pacientes tratados com betadinutuximabe comparada a 42% (IC95% 38 a 47%) no grupo controle ($p<0,001$). HR:0,71 (IC95%: 0,58-0,86). Também foi observada diferença estatisticamente significativa para a sobrevida global que foi de 64% (IC95% 59 a 69%) e 50% (IC95% 46 a 55%) em 5 anos nas coortes imunoterapia e controle,

respectivamente ($p < 0,001$). HR de 0,66 (IC 95% 0,53-0,81). A certeza da evidência, avaliada pela ferramenta GRADE, foi considerada muito baixa.

Avaliação econômica: Para o cálculo da custo-utilidade foi desenvolvido um modelo de Markov com horizonte temporal *lifetime*, com três estados de transição (doença estável, progressão e morte), e melhor cuidado como comparador sob a perspectiva do SUS. O uso do betadinutuximabe para terapia de manutenção de pacientes com neuroblastoma de alto risco resulta em um custo incremental de R\$ 1.034.214,10 e maior eficácia (1,73 QALY incrementais). A razão de custo-efetividade foi de R\$ 601.978,04.

Análise de impacto orçamentário: O impacto incremental em cinco anos do uso do betadinutuximabe na indicação proposta foi igual a R\$ 98.918.007,87 considerando-se um *market share* variando entre 5% no primeiro ano a 65% no quinto ano. No entanto, este *market share* foi considerado subestimado. Se aumentado para 50% no primeiro ano a 90% no quinto ano, o impacto orçamentário incremental aumentaria para R\$ 198.395.059,73.

Recomendações de outras agências de ATS:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomenda o uso do betadinutuximabe como uma opção de tratamento para neuroblastoma de alto risco em pacientes com idade ≥ 12 meses, na presença de resposta ao menos parcial à quimioterapia de indução, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco somente nos casos em que os pacientes ainda não foram submetidos à imunoterapia anti-GD2 e em caso de fornecimento do medicamento conforme acordo comercial. (08/2018)

Haute Autorité de Santé (HAS): recomenda o uso do betadinutuximabe para tratamento do neuroblastoma de alto risco em pacientes com idade >12 meses, que receberam quimioterapia de indução prévia e tiveram pelo menos resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco, bem como em pacientes com neuroblastoma recidivante refratário com ou sem doença residual.

Scottish Medicines Consortium (SMC): recomendação semelhante ao NICE, aprovado em 12/11/2018 para uso no National Health Services (NHS) escocês.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Não foram detectadas tecnologias no MHT para o tratamento de neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção.

Considerações finais: O neuroblastoma é uma neoplasia pediátrica ultrarrara em que cerca de 50% dos pacientes são classificados como de alto risco. A terapia de manutenção para estes pacientes é fundamental para prevenir recidivas da doença, e a imunoterapia é recomendada para este fim. No Brasil, no entanto, não há medicamentos imunoterápicos incorporados no SUS para esta indicação. As evidências sobre a eficácia do betadinutuximabe para terapia de manutenção do neuroblastoma de alto risco mostram benefício de 34% em sobrevida global em 5 anos HR: 0,66 (IC95% 0,53-0,81), e 29% em sobrevida livre de eventos como a progressão em 5 anos HR: 0,71 (IC95%: 0,58-0,86), porém são escassas e apresentam limitações, cenário comum quando se trata de doenças ultrarraras. A avaliação econômica da incorporação do betadinutuximabe resultou em custo e efetividade incrementais e impacto orçamentário positivo em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 19/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 15/03/2024 a 24/03/2024, e 390 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital. Durante o seu relato, a representante, que é mãe de uma criança de 4 anos que teve neuroblastoma, relatou os benefícios do uso do betadinutuximabe e os impactos positivos no tratamento, como não ter tido dano nas células saudáveis, a ausência de eventos adversos, a redução dos riscos de complicações e infecções, além do aumento das chances de sobrevida e da redução do risco de uma recidiva. Relatou também os impactos relacionados aos aspectos psicossociais, ao permitir o convívio com a família, o aumento de peso e a redução da queda de cabelo. Atualmente, de forma específica para o neuroblastoma, não faz nenhum tratamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, presentes na 129ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09/05/2024, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção, levando em consideração a razão de custo-efetividade incremental e o alto impacto orçamentário. Adicionalmente, o plenário reforçou a necessidade do envio de uma nova proposta de preço pela empresa demandante.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 32 foi realizada entre os dias 18 de junho a 08 de julho de 2024, recebendo o total de 242 contribuições. Todas foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS. As contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública, na sua ampla maioria, relataram que a tecnologia deve ser incorporada por ter sua efetividade reconhecida por diversas agências reguladoras do mundo, sendo capaz de diminuir o sofrimento familiar e de trazer melhor qualidade de vida, uma vez que aumenta significativamente a sobrevida, diminui recidivas e evita os eventos adversos do atual tratamento.

Nova proposta comercial: O demandante apresentou proposta de novo preço condicionado à compra centralizada por importação direta da filial da empresa na Inglaterra de R\$ 39.046,69. A RCEI considerando a proposta de preço do demandante foi de R\$ 305.660,33/QALY, enquanto o novo impacto orçamentário incremental foi de R\$ 107.827.150,98 ao fim de cinco anos.

Recomendação final da Conitec: Aos 5 (cinco) dias do mês de setembro de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção, desde que o preço final proposto pela empresa seja aplicado para o SUS independentemente da modalidade de aquisição. Para esta decisão foi levada em consideração a falta de alternativas terapêuticas para estes pacientes, bem como a nova proposta de preços ofertada pelo demandante, o que diminui a razão de custo efetividade incremental e o impacto orçamentário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 931/2024.

Formalização da proposta de preço pela empresa: Considerando que a recomendação para incorporação considerou que o preço final proposto pela empresa fosse aplicado para o SUS independentemente da modalidade de aquisição, a SECTICS realizou acordo com a demandante Ricordati, para que se ampliasse a possibilidade de desconto também para aquisições descentralizadas, chegando-se a nova proposta de preço adicional à anteriormente proposta. A nova proposta corresponde a R\$ 39.052,81 por frasco, sob regime de isenção de ICMS, para compras descentralizadas. A proposta preço de R\$ 39.046,69 se mantém, condicionado à compra centralizada pelo Ministério da Saúde por importação direta.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção, publicada no Diário Oficial da União número 29, seção 1, página 71, em 11 de fevereiro de 2025.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO: COMPRA CENTRALIZADA	
Preço CMED	R\$ 62.024,73 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 39.046,69* - 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

	*Condicionado à compra centralizada pelo Ministério da Saúde por importação direta da filial da empresa na Inglaterra.
Desconto sobre preço CMED	37,1%
Custo por ciclo de tratamento por paciente	R\$ 127.124,99 (para uma ASC média de 0,65 m ²) Cada paciente recebe cinco ciclos de tratamento totalizando R\$ R\$ 635.624,95.
RCEI final	R\$ 305.660,33/QALY
População estimada	55 pacientes no Ano 1 totalizando 271 pacientes em cinco anos.
Impacto orçamentário	R\$ 15.582.569,25 no Ano 1 a R\$ 27.434.477,30 no Ano 5. Total em 5 anos R\$ 107.827.150,98.

COMPÊNDIO ECONÔMICO: COMPRA DESCENTRALIZADA	
Preço CMED* Apresentação 4,5 mg/ml fraco-ampola 4.5 ml	R\$ 50.783,50 (PMVG 0%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ R\$ 39.052,81 *(ICMS 0%) *Preço proposto para compras descentralizadas.
Desconto sobre preço CMED	23,1%
Custo do tratamento por paciente**	Custo médio do tratamento por ciclo: R\$ 132.149,51. Custo total de cinco ciclos: R\$ 660.747,55
RCEI final	R\$ 305.709,02/QALY
População estimada	Número de médio de 54 pacientes ao ano, totalizando 271 pacientes em cinco anos.
Impacto orçamentário incremental	Ano 1: R\$ 15.584.927,55 Total em cinco anos: R\$ 107.843.521,35 Média anual: R\$ 21.568.704,27

4 INTRODUÇÃO

Aspectos clínico-epidemiológicos

O neuroblastoma é um tipo ultrarraro de câncer pediátrico caracterizado como um tumor sólido que se desenvolve fora do cérebro e que se origina de células primitivas do sistema nervoso simpático, especialmente na medula adrenal e áreas próximas à coluna vertebral ou à aorta. Representa aproximadamente 8-10% de todos os cânceres infantis e é o tumor sólido de origem não cerebral mais comum em crianças, com taxas de incidência de 12,4 por 1 milhão nos Estados Unidos da América, 10,2 na Europa e 8,8 no Brasil (1,2).

Os neuroblastomas surgem a partir de neuroblastos que são células nervosas e da medula adrenal que não se diferenciaram completamente em tecidos nervosos ou adrenais, levando a um crescimento descontrolado e à formação do tumor. Os neuroblastomas podem ser de alto risco (HRNB, do inglês *High Risk Neuroblastoma*), caracterizados essencialmente pela presença de metástases em crianças maiores de 12 meses ou pela amplificação do gene MYCN em pacientes de qualquer idade, ou podem ser classificados como recidivantes refratários (RRNB) que ocorrem quando a doença recidiva após apresentar no mínimo uma resposta parcial (3,4).

A doença apresenta grande heterogeneidade genética e clínica que depende da biologia e citogenética do tumor, podendo resultar em uma variedade de apresentações e prognósticos. Os neuroblastomas podem variar em sua localização, características histopatológicas e biológicas, bem como em seu comportamento clínico, podendo apresentar desde regressão espontânea até a maturação em um ganglioneuroma benigno, ou então se tornar uma doença agressiva com disseminação metastática, resultando em morte. Os tumores podem surgir em várias partes do sistema nervoso simpático, mas são mais comumente encontrados nas glândulas adrenais ou em outras áreas do abdômen, tórax ou pelve. Uma característica única desses tumores é sua alta taxa de doença metastática (cerca de 50% dos casos ao diagnóstico são metastáticos) e a tendência à regressão espontânea em crianças com menos de 12 meses (5).

Vários sistemas de estadiamento foram propostos ao longo dos anos para auxiliar a estratificação do risco de pacientes com neuroblastoma. Esses sistemas levam em consideração variáveis prognósticas para atribuir um nível de risco e fornecer orientações sobre o tratamento. Desde os anos 1990, muitos centros de oncologia têm adotado o Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastoma (INSS) baseado no estadiamento pós-operatório (6,7). Entretanto,

nos últimos anos o sistema mINRG (*International Neuroblastoma Risk Group*), tem sido amplamente utilizado e estratifica o neuroblastoma como de riscos alto, intermediário, baixo e muito baixo (8).

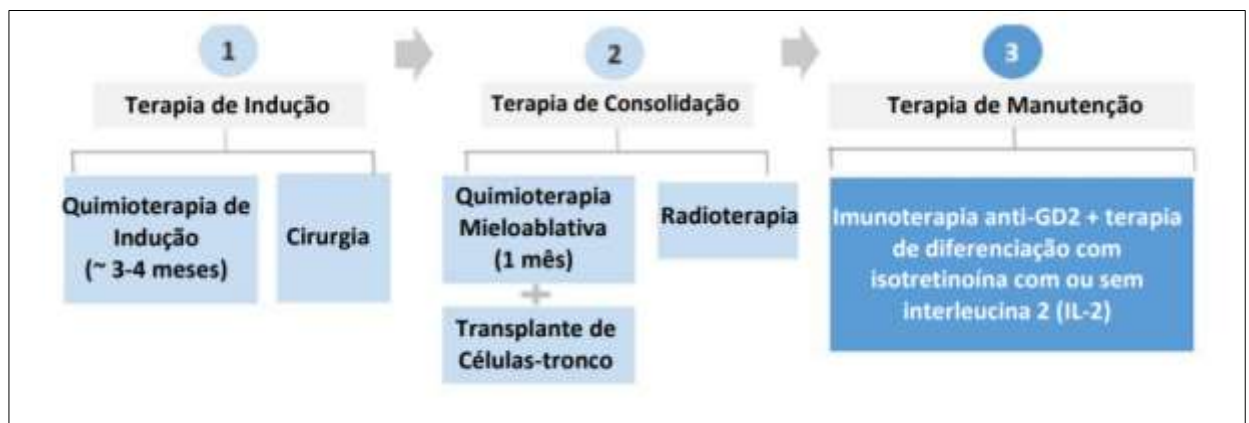
Apesar da diversidade dos sistemas de classificação de risco e de sua complexidade, na prática clínica, a seleção de pacientes considerados de alto risco para receber terapia multimodal é relativamente uniforme. Isso ocorre devido ao fato de que cerca de metade de todos os pacientes com neuroblastoma são classificados como de alto risco, o que é amplamente relatado na literatura. Além disso, devido à gravidade da apresentação clínica caracterizada pela presença de doença metastática, os pacientes de alto risco são facilmente identificados, muitas vezes já iniciando o tratamento primário em centros especializados (5).

Outro aspecto importante é a caracterização genômica dos tumores de neuroblastoma no momento do diagnóstico e por fornecer informações sobre o prognóstico do paciente. A amplificação do gene MYCN - um biomarcador amplamente utilizado para estratificar o risco de NB, está associada a estágios tumorais avançados e progressão da doença. Resultados de estudos tem demonstrado que a amplificação do gene MYCN está presente em cerca de 25% de todos os casos de NB, com taxas ainda mais altas, aproximadamente 40%, em casos de neuroblastoma de alto risco (HRNB), e está correlacionada a um prognóstico desfavorável (9). No Brasil, cerca de metade dos casos de neuroblastoma recém-diagnosticados estão no estágio 4, indicando uma doença avançada. Geralmente, esses casos são classificados como pacientes de alto risco, o que inclui todos os pacientes no estágio INSS 4 e pacientes nos estágios INSS 2, 3 ou com amplificação do gene MYCN (5).

O principal desfecho de interesse HRNB é a sobrevida global (SG) (10,11), entretanto, a sobrevida livre de evento (SLE) tem sido empregada como o desfecho primário na maior parte dos estudos clínicos. Trata-se de um desfecho composto que inclui relapso, doença progressiva, malignidade secundária ou morte por qualquer causa. 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)(5,12).

Tratamento recomendado

O tratamento para HRNB é multimodal e depende da idade da criança, estágio da doença, características biológicas do câncer dentre outros fatores identificados durante o diagnóstico (3,5). De acordo com a recomendação do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (3), o tratamento de HRNB é composto por três fases: indução, consolidação incluindo transplante de células-tronco e manutenção ou pós-consolidação (Figura 1).



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (pág 28).

Figura 1: Representação esquemática das fases de tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB)

A seguir serão descritas cada uma destas fases:

- (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 administração de quimioterapia de alta dose seguida de transplante de células-tronco a fim de restaurar a função da medula óssea após erradicação das células de neuroblastoma. Em seguida também é realizada radioterapia;
- (iii) **Fase de manutenção ou pós-consolidação:** o objetivo da manutenção é erradicar doença residual mínima (MRD) e prevenir recidiva da doença.

Após a consolidação, a criança continuará com terapia de manutenção para erradicar quaisquer células cancerosas restantes (4,13). A terapia de manutenção inclui o uso de ácido retinóico (RA), também conhecido como isotretinoína, para promover diferenciação das células do neuroblastoma, e imunoterapia para mobilizar o sistema imune do corpo a erradicar quaisquer células cancerosas restantes.

A abordagem multimodal de tratamento empregada nas fases de indução e consolidação frequentemente conseguem reduzir drasticamente a carga tumoral, o que pode resultar em remissão aparente e completa da doença. O grande desafio é eliminar a possibilidade de doença mínima residual e o risco de recorrência com novos focos metastáticos resistentes às terapias citotóxicas já que os pacientes podem eventualmente apresentar progressão rápida e agressiva. Por isso o tratamento de manutenção é fundamental (5,7).

A imunoterapia anti-GD2 é uma abordagem promissora para tratar a doença mínima residual na fase de manutenção do tratamento dos pacientes com neuroblastomas. O alvo terapêutico dos medicamentos anti-GD2 é o disialogangliosídeo GD2 que é uniformemente expresso em neuroblastomas. Em tecidos humanos normais, a expressão de GD2 é restrita a neurônios, melanócitos da pele e fibras nervosas sensoriais periféricas. A alta expressão de GD2 em neuroblastomas e sua distribuição restrita em tecidos normais tornam os anticorpos monoclonais anti-GD2 potencialmente adequados para imunoterapia (14,15).

O betadinituximabe é uma terapia anti-GD2 recentemente aprovada e disponível no Brasil para tratar HRNB durante a fase de manutenção (ANVISA RE número 1557 em 15/04/2021). De acordo com as orientações internacionais (Europa e América do Norte), o ácido retinóico deve ser administrado em conjunto com a imunoterapia em todos os pacientes com HRNB (16).

No Brasil não existem protocolos ou diretrizes clínicas estabelecidas para o tratamento do HRNB. Também não há medicamentos imunoterápicos para tratamento de manutenção dos pacientes incorporados no Sistema Único de Saúde. A conduta atual no SUS consiste no melhor tratamento de suporte disponível o que inclui o ácido retinóico.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha técnica do betadinutuximabe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Betadinutuximabe
Nome comercial	Qarziba®
Apresentação	Solução para infusão concentrada de 4,5 mg/ml. Cada embalagem contém 1 frasco ampola com 20 mg/4,5mL de solução límpida e incolor de betadinutuximabe.
Fabricante	Fabricado por: Patheon Italia S.P.A Ferentino – Itália Importado por: <i>Recordati Rare Disease</i>
Indicação aprovada na ANVISA	• 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 doentes com história de recidiva ou neuroblastoma refratário, com ou sem doença residual. • Pacientes com histórico de neuroblastoma recidivante ou refratário, com ou sem doença residual.
Indicação proposta	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.
Posologia e Forma de Administração	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/m ² por ciclo. São possíveis dois modos de administração: • Uma infusão contínua ao longo dos primeiros 10 dias de cada ciclo (um total de 240 horas) à dose diária de 10 mg/m² ou • Cinco infusões diárias de 20 mg/m² administradas ao longo de 8 horas, nos primeiros 5 dias de cada ciclo.
Patente	Nome do Depositante: EUSA PHARMA (UK) LIMITED (GB) Nº do Pedido: BR 11 2022 027125 5 A2 Data do Depósito: 06/07/2021 Data da Publicação: 07/03/2023

Fonte: Bula Qarziba®

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de grau 3 ou 4, ou extensa e crônica.

Cuidados e Precauções: Antes do início do tratamento, devem ser realizadas análises laboratoriais para verificar o funcionamento do fígado, pulmões, rins e medula óssea. Poderão ocorrer os seguintes efeitos quando administrado pela primeira vez e durante os ciclos subsequentes de tratamento:

- Dor. um dos efeitos secundários mais frequentes do betadinutuximabe. Normalmente, ocorre no início da perfusão, sendo necessária a instituição de tratamento adequado para a

dor. Recomenda-se uma terapêutica tripla, incluindo analgésicos não opioides, gabapentina e opioides, com início 3 dias antes e durante a utilização do medicamento.

- Reações alérgicas ou outras reações relacionadas com a infusão: febre, arrepios e/ou pressão arterial baixa, dificuldade em respirar, erupção na pele, urticária.
- Síndrome do extravasamento capilar (SEC) caracterizada pela perda de tônus muscular e fuga de componentes dos vasos sanguíneos provocando inchaço rápido nos braços, pernas e outras partes do corpo com queda abrupta da pressão arterial, tonturas e dificuldade respiratória. A SEC manifesta-se normalmente no prazo de horas após o início do tratamento, enquanto os sintomas clínicos (ou seja, hipotensão, taquicardia) são observados após 2 a 12 horas. É necessária a monitoração cuidadosa das funções circulatória e respiratória.
- Alterações na visão.
- Disfunções neurológicas como dormência, formigamento ou ardência nas mãos, pés, pernas ou braços, sensibilidade reduzida ou fraqueza motora.
- Neurotoxicidade central. Se ocorrer, 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 e medicamentos neurotóxicos concomitantes.
- Infecções sistêmicas
- Toxicidades hematológicas

Eventos adversos: Muito frequentes ($\geq 1/10$): infecção (incluindo pneumonia, infecção cutânea, infecção pelo vírus do herpes, mielite, encefalomielite), infecção relacionada com dispositivo; anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia; hipersensibilidade, síndrome de liberação de citocinas; retenção de líquidos; midríase, pupilotonia, edema do olho (pálpebra, periorbital); hipóxia, tosse.

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): sepse, linfopenia, reação anafilática, neuropatia periférica, convulsões, parestesia, tonturas, tremor, agitação, ansiedade.

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): coagulação intravascular disseminada, eosinofilia, doença do soro, pressão intracraniana aumentada, síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Aspectos regulatórios: No Brasil, betadintuximabe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA em 19/04/2021 por meio da decisão RE número 1557 (15/04/2021).

Uma vez que se trata de um novo medicamento para uma doença ultrarrara e atende aos critérios estabelecidos pela RDC número 205/2017, seu processo de registro foi avaliado em um procedimento de análise especial (procedimento prioritário).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante

O demandante apresentou uma pergunta de pesquisa para a busca e a seleção de evidências, com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no quadro 2. As estratégias de busca empregadas são apresentadas na figura 2.

Quadro 2. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do demandante

População	Pacientes diagnosticados com HRNB ou RRNB, independentemente da idade ou sexo
Intervenção	Qarziba® (betadinutuximabe) utilizado em qualquer regime
Comparador	Qualquer tratamento; padrão de tratamento
Desfechos	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)
Tipo de estudo	Estudos randomizados e controlados (RCT), estudos não randomizados com comparador, estudos de coorte

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante

	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 < 1300' OU 'neuroblastoma simpático' OU 'neuroganglioblastoma' OU 'neuroblastoma simpático' OU 'simpaticoblastoma' OU 'simpaticogonioma' OR 'simpaticoneuroblastoma' OU 'simpatoblastoma' OU 'simptomata' 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	Descriptor 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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Figura 2. Estratégias de busca do demandante

A busca do demandante resultou na seleção de 4 estudos, a saber Ladenstein et al., 2018 (17), Ladenstein et al., 2020 (18), Holmes et al., 2020 (19) e Giljevic et al., 2022 (20)

6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas

A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante foi considerada inadequada, uma vez que considerou em sua população pacientes com HRNB e RRNB. A pergunta de pesquisa construída pelos pareceristas, com base no acrônimo PICO é apresentada no quadro 3, abaixo.

Quadro 3. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do parecerista

População	Pacientes com diagnóstico de neuroblastoma de alto risco (HRNB)
Intervenção	Betadinutuximabe associado ao ácido retinóico
Comparador	Ácido retinóico (isotretinoína)
Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, qualidade de vida relacionada à saúde, desfechos de segurança
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado fase III, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise.

A seguinte pergunta de pesquisa foi estabelecida:

Pergunta: Betadinutuximabe associado ao ácido retinóico é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção comparado ao ácido retinóico isoladamente?

Critérios de elegibilidade: Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO.

Com base na nova pergunta PICO estruturada, os pareceristas realizaram novas buscas nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Reviews*. A busca foi realizada em 15 de fevereiro de 2024 utilizando as estratégias de busca apresentadas no quadro 4. A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan® (21).

Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. As etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso.

Quadro 4. Estratégias de busca dos pareceristas

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed) 15/02/2024	("Neuroblastoma"[Mesh] OR "neurolastoma*" [Title/abstract]) AND ("dinutuximab" [Supplementary Concept] OR "*dinutuximab" [Title/Abstract] OR "APN-311" [Title/Abstract] OR "APN311" [Title/Abstract] OR "APN 311" [Title/Abstract] OR "ch14.18" [Title/Abstract] OR "Qarziba" [Title/Abstract])	174
Embase 15/02/2024	#1 'dinutuximab'/exp #2 'neuroblastoma'/exp #3 #1 AND #2 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	310
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Neuroblastoma] explode all trees #2 neuroblastoma #3 betadinutuximab #4 dinutuximab #5 qarziba #6 ch14.18 CHO #7 apn-311 OR apn311 OR APN 311 #8 #1 OR #2 #9 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #10 #8 AND #9	54
Total de referências selecionadas		1

6.3 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 538 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 58 estudos para leitura de texto completo. Destes, apenas um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (figura 3).

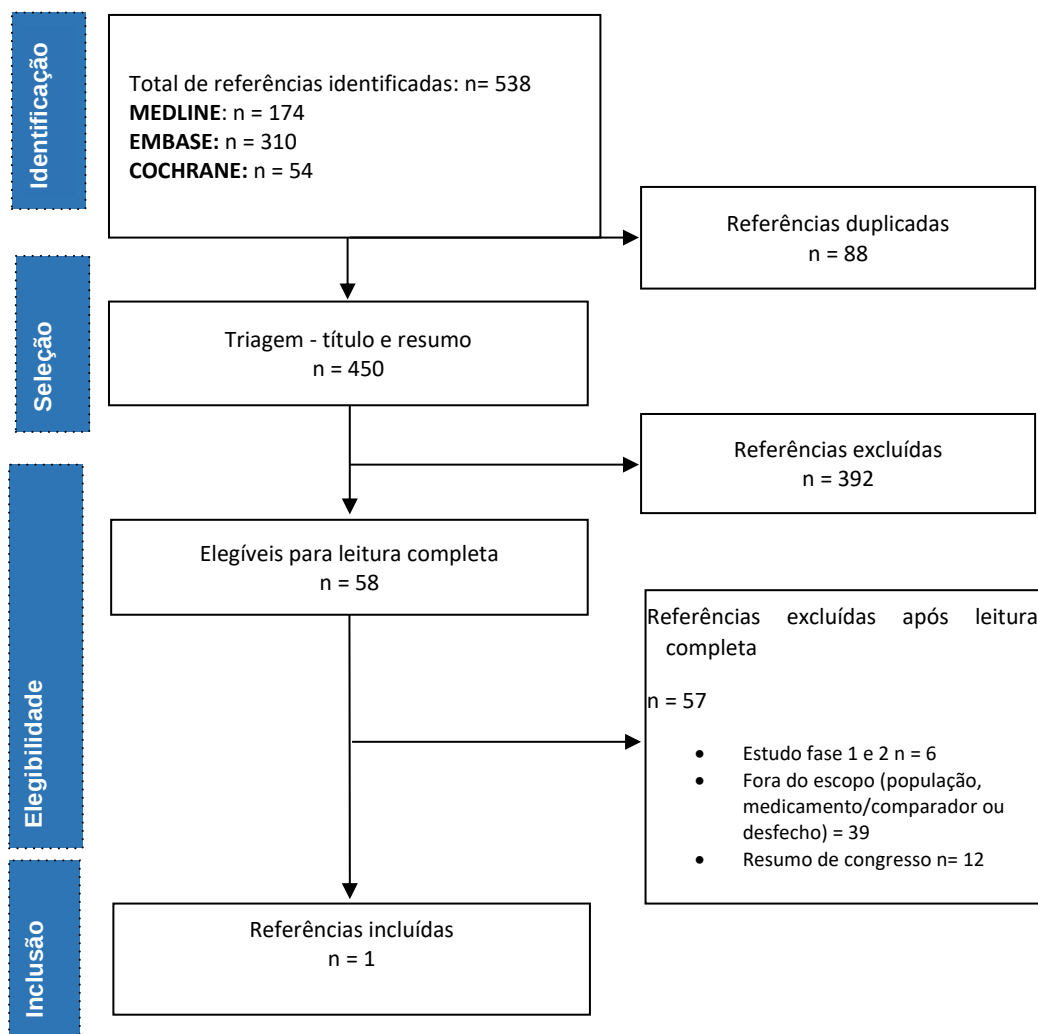


Figura 3. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos

6.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas

Foi identificado um ensaio clínico randomizado fase 3, aberto, multicêntrico (HR-NBL1/SIOPEN) que foi iniciado em 2002 e teve por objetivo avaliar as opções terapêuticas para o tratamento de primeira linha do HRNB em suas diferentes fases. Desde então, este ensaio clínico apresentou 5 randomizações, recrutando mais de 3.000 pacientes e estabeleceu o padrão SIOPEN (*International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group*) para o tratamento de pacientes com HRNB na Europa.

Em 2006, o SIOPEN iniciou a randomização que teve por objetivo avaliar o uso do betadinutuximabe associado ao ácido retinóico no tratamento de manutenção de pacientes com

neuroblastoma de alto risco. Na ocasião, o comparador foi o ácido retinóico isolado. No entanto, em 2007, os resultados do ensaio ANBL0032 do *Children's Oncology Group* (COG) foram publicados (22), demonstrando que pacientes com neuroblastoma de alto risco tratados com dinutuximabe (Ch14.18), nome comercial Unituxin®, e interleucina-2 (IL-2) apresentavam sobrevida livre de evento (SLE), e sobrevida global (SG) cerca de 20% e 11% maiores, respectivamente, em comparação com pacientes tratados apenas com ácido retinóico. O dinutuximabe também é um anticorpo monoclonal anti-GD2, porém, diferentemente do betadinutuximabe, é obtido a partir de linhagem de células de mieloma murino. Diante dos resultados do estudo ANBL0032, a continuação do ensaio HR-NBL1/SIOPEN mantendo-se um grupo controle sem uso de betadinutuximabe na manutenção foi considerada não mais viável ou ética. Desta forma, a randomização original nos grupos betadinutuximabe + ácido retinóico *versus* ácido retinóico isoladamente foi descontinuada e todos os pacientes passaram a receber o betadinutuximabe, sendo randomizados nos grupos betadinutuximabe + ácido retinóico + IL-2 e betadinutuximabe + ácido retinóico (sem IL-2).

Os resultados do ensaio HR-NBL1/SIOPEN foram divulgados em diferentes publicações ao longo dos anos, dentre elas a publicação de Ladenstein *et al.*, 2020 (18). A análise destes autores teve como objetivo principal avaliar a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global de pacientes tratados com betadinutuximabe + ácido retinóico em comparação com pacientes tratados apenas com ácido retinóico durante a fase de manutenção. No entanto, como a randomização para estes dois grupos foi interrompida em 2007, quando então todos os pacientes passaram a receber betadinutuximabe, o estudo de Ladenstein *et al.*, 2020 (18) comparou os pacientes tratados com betadinutuximabe + ácido retinóico (associado ou não ao IL-2) com uma coorte histórica de pacientes tratados apenas com ácido retinóico no período entre 2006 e 2007 do mesmo ensaio.

Apesar do estudo de Ladenstein *et al.*, 2020 (18) de fato consistir em um estudo de braço único com controle histórico e, portanto, não atender aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, este foi o único estudo selecionado pelos pareceristas. A seleção justifica-se pelo fato deste estudo apresentar uma análise que comparou a intervenção e o comparador de interesse para este parecer. Além disso, estudos deste tipo são relativamente frequentes no contexto de doenças raras e ultrarraras quando braços controlados podem ser inviáveis ou antiéticos.

O demandante, por sua vez, selecionou quatro publicações. Dentre elas, o estudo de Ladenstein *et al.*, 2020 (18), também selecionado pelos pareceristas, sendo as demais três publicações excluídas da análise dos pareceristas pelos motivos expostos no quadro:

Quadro 5. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante

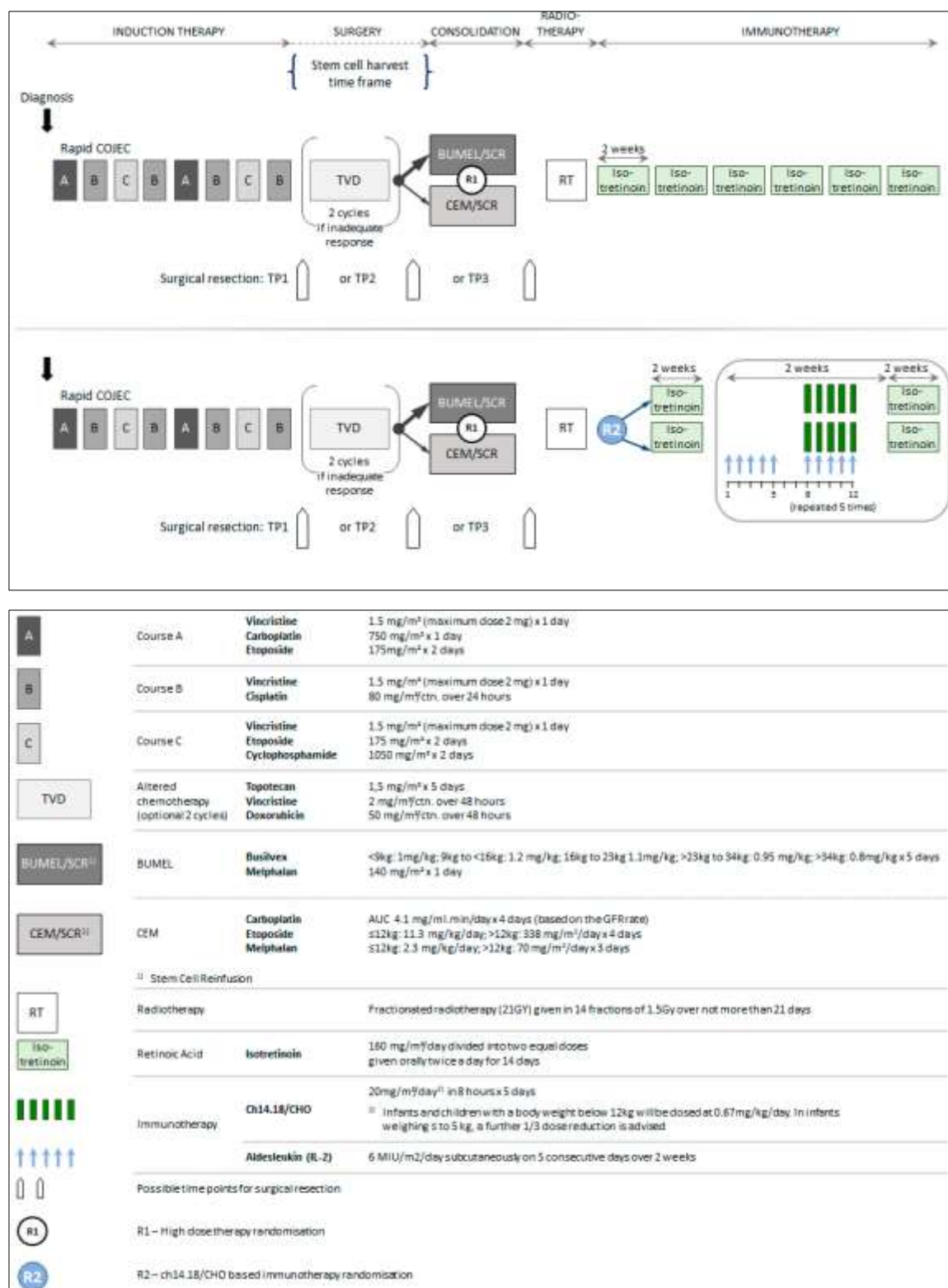
Autor, ano	Motivo da exclusão
Ladenstein et al., 2018 (17)	Comparadores em desacordo com a estratégia PICO. Os braços comparadores foram betadinutiximabe <i>versus</i> betadinutuximabe + IL-2
Holmes et al., 2020 (19)	Análise post-hoc do estudo de Ladenstein et al., 2018 (17) que comparou o tipo de ressecção do tumor.
Giljevic et al., 2022 (20)	Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO. Estudo observacional.

O estudo de Giljevic et al., 2022 (20) selecionado pelo demandante (quadro 5) será apresentado neste parecer juntamente com mais três estudos observacionais identificados. Apesar destes estudos não atenderem aos critérios de elegibilidade da busca realizada pelos pareceristas eles serão apresentados neste relatório como evidência adicional.

A seguir serão apresentados os resultados do estudo selecionado pelos pareceristas (18).

Ladenstein et al., 2020 (Estudo HR-NBL1/SIOPEN) (18)

A publicação de Ladenstein *et al.*, 2020 relata os resultados comparativos de duas coortes de pacientes com HRNB do ensaio clínico HR-NBL1/SIOPEN (17,23), uma tratada com betadinutuximabe e ácido retinóico e outra apenas com ácido retinóico isoladamente durante o tratamento de manutenção. A sobrevida dos pacientes tratados ou não com imunoterapia foi comparada em períodos sequenciais considerando-se os mesmos critérios de elegibilidade. Assim, foram comparadas duas coortes de pacientes, a primeira consistindo em pacientes tratados com betadinutuximabe (com ou sem IL-2) no período entre 2009 e 2013 (17) e a segunda de pacientes tratados apenas com ácido retinóico (população controle) no período entre 2002 e 2009 (23). A coorte controle consistiu em pacientes que foram originalmente randomizados para receber quimioterapia de alta dose com bussulfano e melfalano (BuMel) ou com carboplatina, etoposídeo e melfalano (CEM) (23). A figura 4 apresenta a visão geral do desenho do estudo.



Fonte: Reproduzido de Ladenstein et al, 2020 (18)

Figura 4. Visão geral do desenho do estudo HR-NBL1/SIOPEN

Foram considerados elegíveis 844 pacientes oriundos de 146 hospitais/instituições membros da SIOPEN em 19 países. O tempo de acompanhamento médio foi de 5,8 anos (intervalo interquartil 4,2 a 8,2 anos). A idade mediana dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 2,9 anos. Quanto às características na linha de base, aproximadamente 70% dos pacientes nos dois grupos tinham menos de 5 anos de idade e 63% dos participantes do grupo controle e 58% do grupo que recebeu imunoterapia, alcançaram resposta completa antes da terapia de manutenção. As características da população são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Características das populações controle e imunoterapia

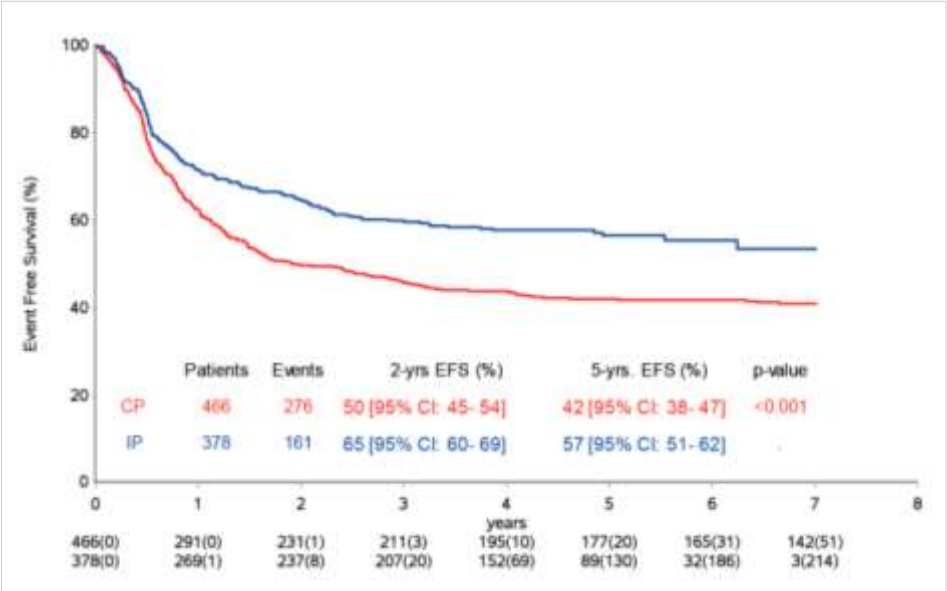
Características		População Controle		População Imunoterapia	
		n	%	n	%
Total	número	466		378	
Sexo	Feminino	180	39%	140	37%
	Masculino	286	61%	238	63%
Idade	<1.5 anos	64	13%	55	14%
	1.5-<5 anos	333	71%	254	67%
	≥5 anos	69	15%	69	18%
	Mediana	2,70		2,87	
Estágio	Localizado	60	13%	32	8%
	Estágio 4	406	87%	339	90%
	Estágio 4s	0	0%	7	2%
MYCN Estágio 4	MNA NR	27	6%	16	4%
	MNA não	217	57%	197	61%
	MNA sim	162	43%	126	39%
CM	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 administrado	NR	23	5%	10	3%
	No	391	88%	250	68%
	Yes	52	12%	118	32%
Cirurgia	CME	318	76%	261	75%
	IME	101	24%	87	25%
Status anterior a TAD	NR	25	5%	33	9%
	CR	174	39%	116	34%
	VGPR	159	36%	149	43%
	PR	108	24%	80	23%
TAD	BuMel	257	55%	348	92%
	CEM	209	45%	30	8%
Estado anterior à manutenção	NR	58	12%	17	4%
	CR	258	63%	210	58%
	VGPR	93	23%	99	27%
	PR	57	14%	52	14%

Legenda: MYCN: amplificação do gen MYCN; CM: compartimentos metastáticos; TVD: topotecano, vincristina e doxorubicina; TAD: terapia de alta dose; NR: não reportado; CME: excisão macroscópica completa; IME: excisão macroscópica incompleta; CR: resposta completa; VGPR: resposta parcial muito boa; PR: resposta parcial; BuMel: bussulfano e melfalano; CEM: carboplatina, etoposídeo e melfalano.

Fonte: Adaptado de Ladenstein *et al.*, 2020 (18).

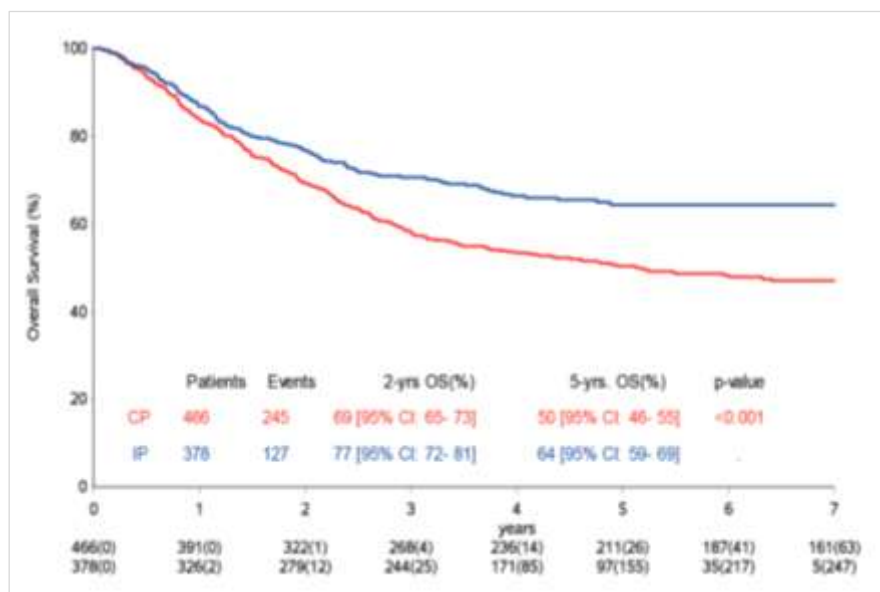
A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 57% (IC95% 51 a 62%) para a população que recebeu a imunoterapia com betadinutuximabe comparada a 42% (IC95% 38 a 47%) na população

tratada apenas com ácido retinóico, com significância estatística (figura 5). Também foi observada diferença estatisticamente significativa para a sobrevida global que foi de 64% (IC95% 59 a 69%) e 50% (IC95% 46 a 55%) em 5 anos nas coortes imunoterapia e controle, respectivamente (figura 6).



Legenda: CP, coorte controle tratada apenas com ácido retinóico; IP, coorte tratada com betadinutuximabe mais ácido retinóico.
Fonte: Reproduzido de Ladenstein *et al.*, 2020 (18)

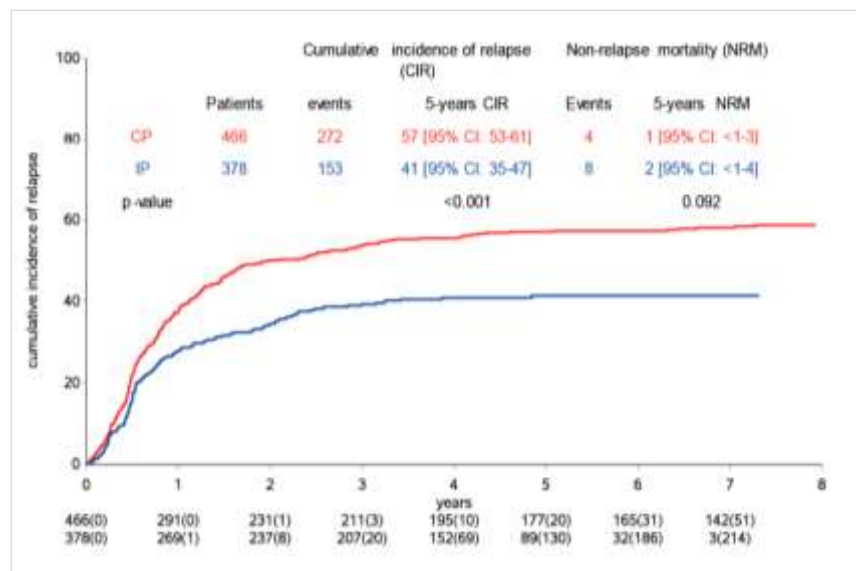
Figura 5. Análise de Kaplan Meier da sobrevida livre de eventos da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinóico *versus* ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.



Legenda: CP, coorte controle tratada apenas com ácido retinóico; IP, coorte tratada com betadinutuximabe mais ácido retinóico.
 Fonte: Reproduzido de Ladenstein *et al.*, 2020 (18)

Figura 6. Análise de Kaplan Meier da sobrevida global da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinóico *versus* ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.

O desfecho secundário taxa acumulada de recidiva/progressão aos cinco anos foi de 41% (IC 95%: 37–47%) para os pacientes do grupo que recebeu imunoterapia e 57% (IC 95%: 53–61%) para os pacientes do grupo controle (p < 0,001). A incidência acumulada de mortalidade não relacionada à recidiva foi de 2% (IC 95%: 1–4%) para o grupo que recebeu imunoterapia e 1% (IC 95% < 1–2%) no grupo controle (figura 7).



Legenda: CP, coorte controle tratada apenas com ácido retinóico; IP, coorte tratada com betadinutuximabe mais ácido retinóico.
Fonte: Reproduzido de Ladenstein *et al.*, 2020 (18)

Figura 7. Incidência cumulativa de eventos de recaída da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinóico *versus* ácido retinoico isoladamente na fase de manutenção.

Foi conduzida análise multivariada (tabela 2) que revelou os seguintes fatores de risco relacionados à probabilidade aumentada de recidiva da doença: pacientes que não receberam imunoterapia (cHR 1,75 [IC95% 1,36 a 2,25, p = <0,0001]; pacientes tratados com CEM (p = 0.0345, cHR 1,3); com remissão parcial (PR) antes da terapia de manutenção (p = 0.0103, cHR 1,49); mais de um compartimento metastático (MC) no diagnóstico (p < 0.001, cHR 2,69); e idade > 5 anos (p = 0.0138, cHR 1,59).

Tabela 2. Análise multivariada

Fator de risco		Sobrevida livre de eventos em 5 anos	
		cHR (IC95%)	p-valor
<i>Análise multivariada</i>			
Imunoterapia vs. controle histórico		1,75 (1,36-2,25)	p<0,0001
Idade (vs. <1,5 anos)			0,0931
	1,5 a 5 anos	1,31 (0,92-1,87)	0,1384
	>5 anos	1,59 (1,05-2,42)	0,0138
Estágio 4, 4S e número de MC (vs MNA estágios 2 e 3)			
	1 MC	1,38 (0,80-2,47)	0,2493
	>1 MC	2,69 (1,74-4,15)	<0,0001
TVD		1,28 (0,97-1,69)	0,2478
Estado anterior à manutenção (vs. CR)			0,0363
	VGPR	1,06 (0,81-1,39)	0,6416
	PR	1,49 (1,10-2,02)	0,0103
TAD	CEM vs BuMel	1,32 (1,02-1,70)	0,0345
<i>Análise de subgrupo de acordo com a TAD (após ajuste para idade, estágio da doença, CM, TVD e estado anterior à terapia de manutenção)</i>			
BuMel	Imunoterapia vs. controle	1,6 (1,2-2,1)	0,001
CEM	histórico	3,0 (1,5-5,8)	0,002

Legenda: cHR (cumulative hazard ratio); IC95%: intervalo de confiança; p-value (probability value); MNA (MYCN amplification); MC: compartimento metastático; TVD: topotecan, vincristina and doxorubicina; CR: remissão completa; VGPR: remissão parcial muito boa; PR: remissão parcial; TAD: terapia de alta dose; BuMel: terapia de alta dose com busulfano e melfalano; CEM: terapia de alta dose com carboplatina, etoposido e melfalano.

Fonte: Adaptado de Ladenstein et al, 2020 (18)

Quanto aos eventos adversos, cerca de 86% dos pacientes apresentaram toxicidade grau 3 a 4 no grupo de pacientes submetidos à imunoterapia com betadinutuximabe, particularmente naqueles que receberam IL-2, quando comparados ao grupo controle cujo percentual foi de 15%. Observou-se uma redução de toxicidade grau 3 a 4 para 66% no grupo que não recebeu IL-2.

6.5 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do demandante

O demandante considerou quatro estudos para realização da avaliação da qualidade metodológica e excluiu os resumos de congresso desta etapa pela impossibilidade de avaliação, conforme quadro 6. O demandante não realizou avaliação da certeza global do corpo da evidência.

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante.

Autor, ano	Tipo de estudo	Ferramenta utilizada	Qualidade geral	Principais limitações do estudo
Ladenstein et al., 2018 (17)	RCT	RoB 2.0	Alta	Ensaio clínico randomizado, aberto, com características metodológicas adequadas e baixo risco de viés para o endpoint de sobrevida global.
Ladenstein et al., 2020 (18)	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	<i>New-Castle Ottawa (NOS)</i>	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. Foram realizados ajustes de fatores de confusão e de risco
Holmes et al., 2020 (19)	HR-NBL1/SIOPEN, Coorte RCT	<i>New-Castle Ottawa (NOS)</i>	Baixa	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 (20)	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.

Legenda: RCT: *randomized controlled trial* (ensaio clínico randomizado); RoB 2.0: ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados; NOS: ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais; JB1: *Joanna Briggs Institute*

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 62 e 63).

6.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do parecerista

Para avaliação da qualidade metodológica do estudo de Ladenstein *et al.*, 2020 (18) foi utilizada a ferramenta ROBINS I (*Risk of bias in the results of non-randomized studies*) (24), por se tratar de uma ferramenta recomendada atualmente pela Colaboração Cochrane para estudos não randomizados. Esta ferramenta compreende uma avaliação abrangente de sete domínios, a saber, viés devido ao confundimento, viés na seleção dos participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvio das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na

mensuração dos desfechos e viés na seleção dos resultados reportados, além da avaliação segundo o efeito de interesse. Os resultados são apresentados na figura 8.



Figura 8. Risco de viés do estudo Ladenstein et al, 2020.

Houve penalização por viés de confundimento, mesmo com a realização de análise multivariada, pois não é possível controlar todos os fatores prognósticos, permanecendo viés residual; penalização por viés de seleção, uma vez que houve exclusão de participantes elegíveis, a critério do pesquisador para SLE e para incidência de recidiva houve penalização quanto à mensuração dos desfechos já que não está claro se foi capturado o momento exato de progressão da doença, recaída ou estado do paciente. Devido à natureza retrospectiva da coleta de dados, houve uma quantidade substancial de dados faltantes, que não puderam ser recuperados.

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (25). Os resultados por desfecho são apresentados no quadro 7.

Quadro 7. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Betadinutuximabe]	[isotretinoína]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida livre de eventos em 5 anos (seguimento: 5 anos; avaliado com: tempo desde a randomização, antes da imunoterapia, até a primeira recidiva, progressão da doença, malignidade secundária ou morte por qualquer causa, ou até o último contato com o paciente)

1 (18)	ensaio clínico de braço único	muito grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	161/378 (42.6%)	276/466 (59.2%)	HR 0.71 (0.58 para 0.86)	121 menos por 1.000 (de 187 menos para 55 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
-----------	-------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

Sobrevida global em 5 anos (seguimento: 5 anos)

1 (18)	ensaio clínico de braço único	muito grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	127/378 (33.6%)	245/466 (52.6%)	HR 0.66 (0.53 para 0.81)	137 menos por 1.000 (de 199 menos para 72 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
-----------	-------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

CI: Intervalo de confiança HR: *Hazard Ratio*

Explicações:

a. Penalização por viés devido seleção, confundimento, dados faltantes, desvio das intervenções pretendidas, mensuração de desfecho e viés de relato

b. Controle histórico retrospectivo como comparador em um estudo multicêntrico.

Análise crítica das evidências

Embora as doenças ultrarraras afetem individualmente uma pequena parcela da população, coletivamente, muitas pessoas são afetadas por essas condições. Assim, aprimorar a capacidade de conduzir pesquisas sobre doenças raras e ultrarraras poderá trazer um impacto significativo em toda a população. Os desafios de pesquisa colocados pelas características destas doenças, como pequeno conhecimento sobre a história natural da doença e grande heterogeneidade também podem impactar quanto aos métodos analíticos de pesquisa adotados (26).

No estudo Ladenstein (2020) (18), a população controle foi composta por pacientes da randomização R1 na fase de manutenção com ácido retinoico - controle histórico retrospectivo. Nessa população foram incluídos apenas pacientes sem evidência de doença progressiva. O ponto de referência selecionado foi o tempo mediano observado entre o resgate autólogo de células tronco e o início da terapia com betadinutuximabe. A introdução desse marco foi importante para eliminar recaídas precoces antes do início da imunoterapia.

A comparação de pacientes tratados prospectivamente com controles históricos reduz a carga do recrutamento para o braço de controle, entretanto, sua natureza retrospectiva expõe os resultados a viés potencial, uma vez que ficam sujeitos à qualidade dos dados coletados por terceiros, bem como no grupo da intervenção com desequilíbrio nos fatores prognósticos e nos fatores modificadores de efeito.

Foi avaliado como resultado primário dos dois estudos selecionados o desfecho composto SLE formado por tempo desde a randomização antes de receber a imunoterapia até a 1ª recidiva, progressão da doença, presença de malignidade secundária, óbito por qualquer causa ou último contato com o paciente; resultados clínicos relacionados em geral à piora da doença ou morte. Os desfechos compostos combinam múltiplas variáveis em um único resultado e têm a vantagem de aumentar o poder estatístico do estudo, além de serem úteis quando os eventos individuais são raros e competem entre si. No entanto é importante notar que a interpretação desses resultados pode ser complexa e deve ser realizada com cautela, uma vez que a redução da ocorrência de um desfecho composto, não significa necessariamente que ela tenha reduzido a ocorrência de todos os seus componentes.

Um outro problema apresentado com a SLE, foi que sua avaliação ocorreu a critério do investigador e não havia uma central para revisão desses dados, adicionando viés de detecção aos

resultados apresentados. Outro ponto complexo é a ausência de definição precisa dos eventos e os métodos utilizados para determinar o estado da doença. Os momentos em que o estado da doença foi avaliado durante o tratamento e o acompanhamento não foram previamente definidos; portanto, não está claro se o tempo exato de progressão da doença foi identificado.

Diante do exposto, a utilidade dos resultados da SLE pode ser restrita devido aos problemas metodológicos mencionados anteriormente, e a SG é considerado o desfecho final de eficácia mais importante.

A qualidade de vida, apesar de ser um desfecho de grande relevância, não foi documentada nas evidências avaliadas, o que pode ser justificado pela raridade da doença e limitações quanto a coleta de informações na população pediátrica.

6.7 Evidências adicionais

Face aos desafios metodológicos presentes no cenário de avaliação de medicamentos para doenças ultrarraras, serão apresentados a seguir três estudos observacionais identificados pelos pareceristas como evidências adicionais, a fim de trazer evidências de mundo real e avaliação de segurança.

Wieczorek et al, 2023 (27)

Trata-se de uma revisão retrospectiva dos registros médicos de pacientes com HRNB que receberam pelo menos um ciclo de imunoterapia com betadinutuximabe combinado com ácido retinoico ($\pm$ IL-2 subcutânea) como terapia de manutenção padrão em primeira linha na Polônia entre maio de 2017 e junho de 2022. Dados clínicos de 54 pacientes com HRNB que receberam terapia de manutenção em primeira linha (37 pacientes) estavam disponíveis. Destes, vinte e oito tiveram uma resposta completa, dois tiveram uma resposta parcial, três tiveram doença progressiva e quatro tiveram recidiva ao final do tratamento. Foram incluídos também pacientes com RRNB. O betadinutuximabe foi administrado como uma infusão contínua de 10 mg/m²/dia nos dias 1 a 10 de cada ciclo de 35 dias, por até cinco ciclos, conforme recomendado. Todos os pacientes receberam o tratamento de suporte durante a administração do betadinutuximabe. Ácido retinoico a 160 mg/m²/dia foi administrado por 14 dias por até seis ciclos.

A sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o período desde o início do betadinituximabe até a primeira ocorrência de recidiva ou progressão da doença. Já a sobrevida global (SG) foi definida como o tempo desde o início do betadinituximabe até a morte por qualquer causa ou a data da última observação. A doença foi rotineiramente avaliada antes de iniciar a imunoterapia, e a resposta foi avaliada após o ciclo 2, após o término do tratamento e em qualquer momento em que a progressão/recidiva fosse suspeita, utilizando os Critérios Internacionais de Resposta ao Neuroblastoma. A mediana da sobrevida global (SG) foi de 24,37 meses, e a sobrevida livre de progressão (SLP) e SG em três anos foram de 0,63% e 0,80%, respectivamente.

O tratamento foi geralmente bem tolerado, incluindo em pacientes com comorbidades e aqueles que tiveram toxicidades com terapias anteriores. Os autores relatam que os resultados deste estudo apontam para benefícios quanto ao uso do betadinituximabe como tratamento de primeira linha na prática clínica de rotina na Polônia.

Giljévic et al, 2022 (20)

Trata-se de um estudo observacional cujos dados foram obtidos a partir de uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes com HRNB tratados com betadinituximabe na fase de manutenção em um único centro na Croácia (2012–2021). Dos 23 pacientes com HRNB, 11 receberam até cinco ciclos de betadinituximabe como parte da terapia multimodal; 12 pacientes não foram submetidos à imunoterapia. No grupo sem imunoterapia, um paciente teve remissão completa (8%), e 11 pacientes morreram de progressão tumoral (92%). No grupo do betadinituximabe, oito pacientes tiveram remissão completa (73%), um teve doença estável (9%) e dois morreram da doença (18%).

Os pacientes que receberam betadinituximabe apresentaram mediana de SLE de 40 meses (CI95% 12,5 a 83,0) e mediana de SG de 56 meses (IC95%IC 16,2 a 101,0), valores comparativamente maiores do que aqueles que não receberam imunoterapia (SLE 12,9 meses [IC95% 3,3 a 126,0]; SG 20,7 meses [IC95% 3,3 a 126,0]).

O tratamento foi bem tolerado e os eventos adversos foram gerenciáveis, seguindo o padrão relatado nos estudos clínicos. Os eventos adversos mais frequentes atribuídos ao betadinituximabe incluíram febre, retenção de líquidos, indicativa de síndrome de extravasamento capilar, hipotensão, hipoxia e diarreia. A hipóxia foi observada em quatro pacientes, e tratada com administração de oxigênio. Segundo os autores, esses resultados confirmam os benefícios e a

viabilidade da terapia de manutenção com betadinutuximabe como parte da terapia multimodal para pacientes com HRNB na prática clínica.

Muller et al, 2018 (28)

O estudo de Muller *et al.* (28) investigou os efeitos da imunoterapia com infusão prolongada de betadinutuximabe em pacientes com HRNB. O principal objetivo foi avaliar a e o perfil geral de toxicidade durante a fase de manutenção do uso associado do betadinutuximabe com IL-2. A dor foi avaliada por meio de escores validados não especificados. Foi determinado o uso de morfina intravenosa em 49 dos 53 pacientes avaliáveis ao longo dos ciclos, bem como a quantidade total de uso de morfina intravenosa por ciclo de tratamento.

Baixos escores de dor e a redução do uso de morfina intravenosa durante as infusões e entre os ciclos indicaram que a infusão em longo prazo foi bem tolerada e permitiu o tratamento no ambiente ambulatorial. Durante o primeiro ciclo, 34 (69,4%) dos 49 pacientes receberam parte da infusão contínua de betadinutuximabe como pacientes ambulatoriais, e esse percentual aumentou para mais de 90% nos ciclos subsequentes.

Eventos adversos de grau 3 foram observados em >10% dos 53 pacientes tratados com imunoterapia prolongada (10 dias; 100 mg/m²/ciclo). A incidência de dor neuropática de grau 3 foi de 37,7% nesta coorte. Os eventos adversos mais frequentemente observados foram relacionados ao sistema gastrointestinal (constipação, vômitos, dor abdominal, diarreia), dor, febre, prurido, pele seca e distúrbios vasculares (síndrome de extravasamento capilar). Um total de 16 eventos adversos graves que levaram à necessidade de tratamento específico ocorreram em 12 pacientes, a saber, seis distúrbios gastrointestinais, três distúrbios gerais e condições do local de administração, três infecções e infestações, um distúrbio do metabolismo e nutrição, dois distúrbios do sistema nervoso e um caso de distúrbio respiratório. Apenas dois pacientes apresentaram eventos adversos de grau 4, convulsão e hipercalemia, e ambos se recuperaram sem sequelas. Não foi observada toxicidade de grau 5 com este tratamento.

A resposta ao tratamento foi observada em 40,5% dos pacientes, com uma sobrevida livre de progressão de 33,1% e uma sobrevida global de 47,7% após 4 anos.

Os autores concluíram que a imunoterapia com betadinutuximabe está associada a um perfil de toxicidade aceitável quanto à dor, com baixa necessidade de analgésicos e poucos efeitos adversos graves.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante elaborou um modelo econômico para avaliar a custo-utilidade do uso do betadinutuximabe para o tratamento de manutenção de pacientes com neuroblastoma. No presente relatório foi considerada apenas a análise apresentada para a população de alto risco que é a população alvo desta demanda. O quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (29).

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Característica	Demandante	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Intervenção e comparadores	Intervenção: betadinutuximabe com ou sem interleucina-2 (IL-2) Comparador: ácido retinoico (RA) ou isotretinoína.	Parcialmente adequado. O comparador é adequado pois atualmente não existe no SUS imunoterapia incorporada para o tratamento de manutenção destes pacientes. De acordo com especialista consultado pelo Ministério da Saúde, o tratamento oferecido nesta fase é o ácido retinoico. No entanto, apesar de parte dos pacientes no estudo e Landestein <i>et al.</i> (17) terem sido tratados com IL-2, o uso deste medicamento não reflete a prática clínica atualmente adotada de acordo com especialista consultado.
População	Pacientes com 12 meses de idade ou mais que já receberam quimioterapia de indução e obtiveram pelo menos resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco. A idade inicial considerada no modelo foi de 3 anos que equivale à mediana de idade dos pacientes que participaram do estudo de Landestein <i>et al.</i> (20).	Adequado.
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado
Taxa de desconto	Taxa de 5% aplicada a custos e benefícios	Adequado
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
Medida de efetividade	Sobrevida livre de eventos (recidiva ou progressão ou câncer secundário)	Adequado

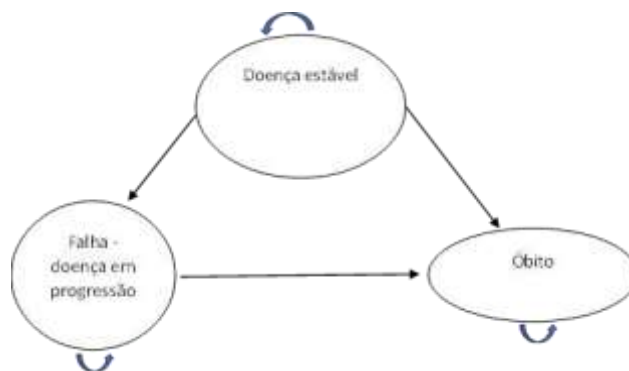
	e sobrevida global obtidas a partir do estudo de Landestein <i>et al.</i> (18). As curvas de sobrevida obtidas no estudo foram ajustadas a diferentes distribuições de probabilidade sendo escolhida aquela de melhor ajuste de acordo com os critérios AIC e BIC realizando-se extrapolação até 10 anos de seguimento. A partir dos 10 anos no modelo, assumiu-se que os pacientes no estado estável seriam considerados curados, não mais ocorrendo progressão. A partir desse limiar, os pacientes estariam sujeitos à mortalidade geral da população brasileira ajustada por fatores específicos para os estados “estável” e “progressão”.	
Medidas de desfechos baseados em preferências (utilidade)	Os valores de utilidade empregados no modelo foram estimados pela aplicação de percentuais de redução de acordo com cada estado de saúde sobre as normas populacionais publicadas pela agência norueguesa de medicamentos (NoMA) (30) Estas normas foram obtidas por meio da aplicação do instrumento EQ-5D na população da Suécia utilizando-se o conjunto de valores do Reino Unido.	Parcialmente adequado. Não foi realizado ajuste dos valores de utilidade considerando-se as normas brasileiras.
Custos	Foram considerados os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos farmacológicos, manejo de eventos adversos e seguimento dos pacientes. A proporção de pacientes que experimentaram cada tipo de evento adverso. Os recursos necessários foram definidos por opinião de especialistas. Os preços unitários dos medicamentos foram obtidos a partir da tabela CMED (PMVG 18%) e dos procedimentos a partir da tabela SIGTAP.	Parcialmente adequado. Os preços unitários dos medicamentos devem refletir aqueles praticados em compras públicas.
Tipo de modelo	Modelo de sobrevida particionada que considerou os estados de saúde “estável”, “progressão” e “morte”. Foram considerados ciclos mensais para os primeiros 10 anos e anuais após este período.	Adequado
Principais pressupostos do modelo	- Assumido um limiar de cura. A partir de 10 anos no estado “estável” os pacientes não mais progridem e ficam sujeitos à taxa de mortalidade da população geral brasileira de acordo com o IBGE ajustada por um fator de 5,6 vezes a fim de refletir a	Adequado

	maior taxa de mortalidade observada nos pacientes. Da mesma forma, a partir de 10 anos, os pacientes no estado “progressão” estão mais sujeitos a uma taxa de mortalidade de 1,9 vezes a taxa do estado “estável” - Assumidas taxas de descontinuação do tratamento	
Análise de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística e análises de cenários	Inadequado. Os parâmetros de custo não foram incluídos na análise de sensibilidade. Não foram apresentados no dossiê os resultados da análise de sensibilidade probabilística.

LEGENDA: RA: ácido retinoico ou isotretinoína; IL-2: interleucina 2; AIC: *Akaike Information Criterion*; BIC: *Bayesian Information Criterion*; CMED: câmara de regulação do mercado de medicamentos; SIGTAP: sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órtese, prótese e materiais do SUS; PMVG: preço máximo de venda ao governo; NoMA: agência norueguesa de medicamentos; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

A análise de custo-utilidade conduzida pelo demandante baseou-se em um modelo de sobrevida particionada com ciclos mensais nos primeiros 10 anos do modelo e anuais após esse período. O modelo conta com três estados de saúde “estável”, “progressão” e “morte” (figura 9). Nos primeiros 10 anos, o modelo foi parametrizado com as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos (recidiva ou progressão ou câncer secundário) obtidas a partir do estudo de Landestein *et al.* (18) (caso base), que foram ajustadas com funções paramétricas e extrapoladas até 10 anos de seguimento.

A partir de 10 anos, foi assumido um limiar de cura em que pacientes que se encontram no estado “estável” não mais progridem. A partir deste momento, os pacientes no estado “estável” ficam sujeitos apenas à morte de acordo com a mortalidade por idade dada pelo IBGE ajustada por um fator igual a 5,6 de forma a refletir a maior mortalidade destes pacientes (31). Os pacientes no estado “progressão”, por sua vez, a partir dos 10 anos de seguimento ficam sujeitos a uma taxa de mortalidade 1,9 vezes a taxa assumida para os pacientes no estado “estável” no mesmo período, fator este adotado como premissa pelo demandante.



Fonte: Reproduzido a partir do dossiê do demandante.

Figura 9. Estrutura do Modelo Markov

Custos

Foram considerados no modelo custos diretos relacionados ao tratamento farmacológico, manejo de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes. A seguir serão apresentados os custos considerados na análise do demandante.

Custo do tratamento farmacológico

A dose de betadinutuximabe prevista em bula é 100 mg/m² de superfície corporal por ciclo administrados por infusão contínua durante 10 dias. Um total de 5 ciclos são administrados. De acordo com estimativas do demandante, seriam necessários 2,98 frascos do medicamento a cada ciclo de tratamento. Além disso, foram também considerados os custos relacionados à administração do medicamento. Os custos estimados são apresentados no quadro 9:

Quadro 9. Custos do tratamento com betadinutuximabe empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.

Item	Valor unitário	Quantidade	Fonte
Betadinutuximabe 20 mg frasco-ampola	R\$ 59.353,81	2,9 frascos/ciclo Total 5 ciclos	PMVG 18% CMED
Administração	R\$ 1.100,00	1	SIGTAP (03.04.08.002-0)
	R\$ 45,93	6	SIGTAP (03.04.10.001-3)

Fonte: Dossiê do demandante

Além disso, foi considerado que 10% dos pacientes não apresentaram resposta completa prévia e por isso também receberiam IL-2 na dose de 6.000 UI/m²/dia, por 10 dias, por 5 ciclos, a um custo de R\$ 2.005,42 por frasco-ampola com 18 x 10⁶ U.I. Não foram considerados custos de administração por ser um medicamento aplicado por via subcutânea.

Os pacientes tratados com betadinutuximabe receberam ainda medicamentos concomitantes para o manejo da dor, conforme descrito no quadro 10.

Quadro 10. Medicamentos administrados concomitantemente ao betadinutuximabe para o manejo da dor por ciclo empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.

Medicamento		Posologia	Preço por mg	Total
Morfina	Pré-tratamento (3 dias antes)	1 cápsula de 300 mg/dia	R\$ 0,0077	R\$ 2.384,86
	Pré-tratamento (2 dias antes)	1 cápsula de 300 mg/dia		
	Pré-tratamento (1 dia antes)	1 cápsula de 400 mg/dia		
	Após betadinutuximabe	1 cápsula de 400 mg/dia		
Paracetamol		120 mg a cada 4–6 horas	R\$ 0,0074	R\$ 35,53
Gabapentina	Dia 1	Bolus de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora por 2 h + 0,03 mg/kg/hora por 22 h	R\$ 8,77	R\$ 52,06
	Dia 2	0,02 mg/kg/hora por 24 h		
	Dia 3	0,01 mg/kg/hora por 24 h		
	Dia 4	0,005 mg/kg/hora por 24 h		
	Dia 5	0,005 mg/kg/hora por 24 h		
Difenidramina	dias 1-5 a cada 4 a 6 horas	5 mg/kg/24 h	R\$ 0,7150	R\$ 35,75

Fonte: Dossiê do demandante

O ácido retinoico é administrado por via oral na dose de 160 mg/m²/dia durante 14 dias por um total de 6 ciclos mensais, a um custo de R\$ 5,26 por cápsula de 20 mg (CMED PMVG 18%). Tanto pacientes tratados com betadinutuximabe quanto o braço comparador foram tratados com ácido retinoico.

Custos do manejo de eventos adverso

A estimativa dos custos de manejo dos eventos adversos baseou-se na incidência daqueles mais comuns de acordo com o quadro 11. Os recursos empregados no manejo de cada evento adverso e seus custos podem ser consultados no dossiê do demandante.

Quadro 11. Incidência de eventos adversos por tipo de tratamento empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.

Tipo de evento adverso	Betadinutuximabe + ácido retinoico	Betadinutuximabe + ácido retinoico + IL-2	Ácido retinoico
Dor	16%	26%	0%
Hipersensibilidade	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: Dossiê do demandante

Custos de acompanhamento

Os custos de acompanhamento dos pacientes no estado “estável” e “progressão” utilizou opinião de especialistas para definição dos recursos necessários e os valores foram obtidos a partir da tabela SIGTAP. As estimativas são apresentadas no quadro 12.

Quadro 12. Custos de acompanhamento dos pacientes empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.

Recursos	Custo
<i>Estado estável</i>	
Visita médica	R\$ 10,00
Ultrassom do abdômen	R\$ 37,95
Hemograma completo	R\$ 4,11
Função renal	R\$ 3,51
Função hepática	R\$ 4,02
Cintilografia	R\$ 338,70
Ressonância	R\$ 537,50
Total	R\$ 935,79
<i>Estado progressão</i>	
Visita médica	R\$ 10,00
Hospitalização (até 6 dias)	R\$ 1.100,00
Ultrassom do abdômen	R\$ 37,95
Hemograma completo	R\$ 4,11
Função renal	R\$ 3,51
Função hepática	R\$ 4,02
Cintilografia	R\$ 338,70
Ressonância	R\$ 537,50
Total	R\$ 2.035,79

Fonte: Dossiê do demandante

Custo do óbito

O demandante atribuiu o valor de R\$ 321,51 (SIGTAP 03.04.10.002) ao atendimento terminal hospitalar.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Os valores de utilidade empregados no modelo do demandante foram estimados pela aplicação de percentuais de redução de acordo com cada estado de saúde sobre as normas populacionais publicadas pela agência norueguesa de medicamentos (NoMA). Estas normas foram obtidas por meio da aplicação do instrumento EQ-5D na população da Suécia (30) e estimados utilizando-se o conjunto de valores do Reino Unido. Os valores de utilidade para as faixas etárias <

20 anos e > 80 anos foram estimados por regressão logística. Os percentuais de redução foram de 7,3% (32) e 41,7% (33) para os estados “estável” e “progressão, respectivamente.

Resultados

Como resultado, o demandante encontrou que no caso base, a incorporação do betadinutuximabe apresenta maior custo e maior efetividade comparativamente à conduta atualmente adotada no SUS (uso de ácido retinoico). O valor da razão de custo-utilidade incremental obtido foi de R\$ 95.126 por ano de vida ganho e R\$ 362.276 por QALY adicional (tabela 3).

Tabela 3. Resultados do caso base do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante

Tecnologias	Total			Incremental			RCEI	
	Custo	Anos de vida	QALY	Custo	Anos de vida	QALY	Anos de vida	QALY
Ácido retinoico	R\$ 28.243	24,1013	7,8504	872.911	9,1764	2,4095	R\$ 95.126	R\$ 362.276
Betadinutuximabe	R\$ 901.155	33,2777	10,2599					

Fonte: Dossiê do demandante

Novo modelo de custo-utilidade

Como mencionado no quadro 7, alguns componentes da avaliação econômica realizada pelo demandante foram considerados parcialmente adequados ou inadequados. Por isso, uma nova avaliação econômica foi elaborada com os ajustes pertinentes. Tendo em vista que não foi possível reproduzir a planilha em Excel® contendo o modelo elaborado pelo proponente, um novo modelo foi elaborado também em Excel®.

O novo modelo manteve a estrutura do modelo do demandante (figura 9) e a maioria dos pressupostos e parâmetros, a saber, população alvo e idade inicial, horizonte temporal, perspectiva, taxa de desconto, efetividade e limiar de cura (quadro 8). Além disso, considerou ciclos mensais em todo horizonte temporal. O uso de IL-2 foi excluído pois não reflete a prática atual de acordo com especialista consultado pelo Ministério da Saúde. Também foram realizados ajustes nas estimativas de custo, entre outros, que serão apresentados a seguir.

Com relação à efetividade, os dados das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos foram novamente extraídos a partir da mesma publicação utilizada pelo demandante (18) sendo realizado novo ajuste e extrapolação até 10 anos de seguimento. A partir de 10 anos (limiar de cura), também foram utilizadas as probabilidades de morte da população geral brasileira dadas pelo IBGE ajustadas por um fator de 5,6 vezes para pacientes no estado “estável”, enquanto pacientes no estado “progressão” estavam sujeitos a uma taxa de mortalidade 1,9 vezes a taxa dos pacientes estáveis. As figuras 10 e 11 apresentam as curvas obtidas pelo demandante e aquelas utilizadas no novo modelo e mostram que resultados similares foram obtidos.

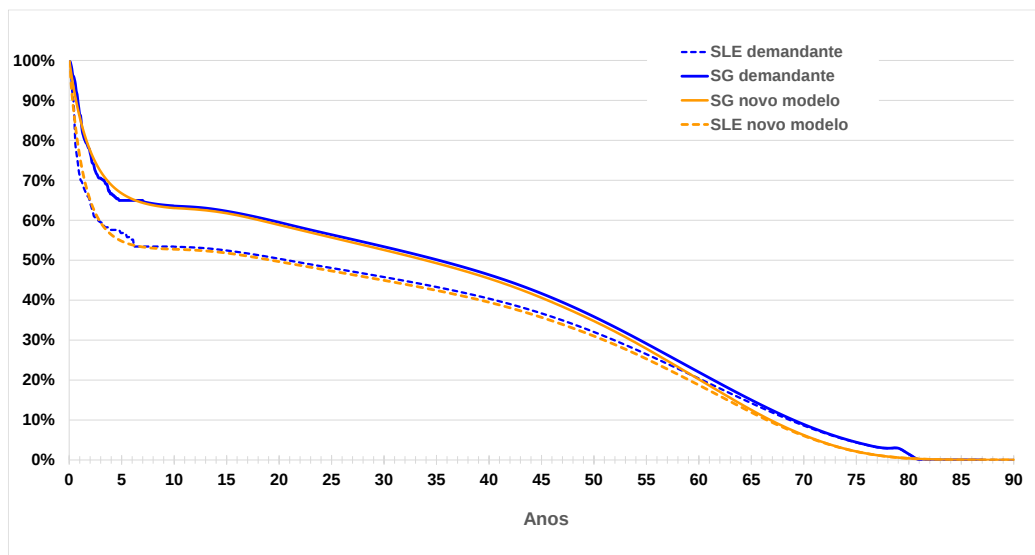


Figura 10. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe.

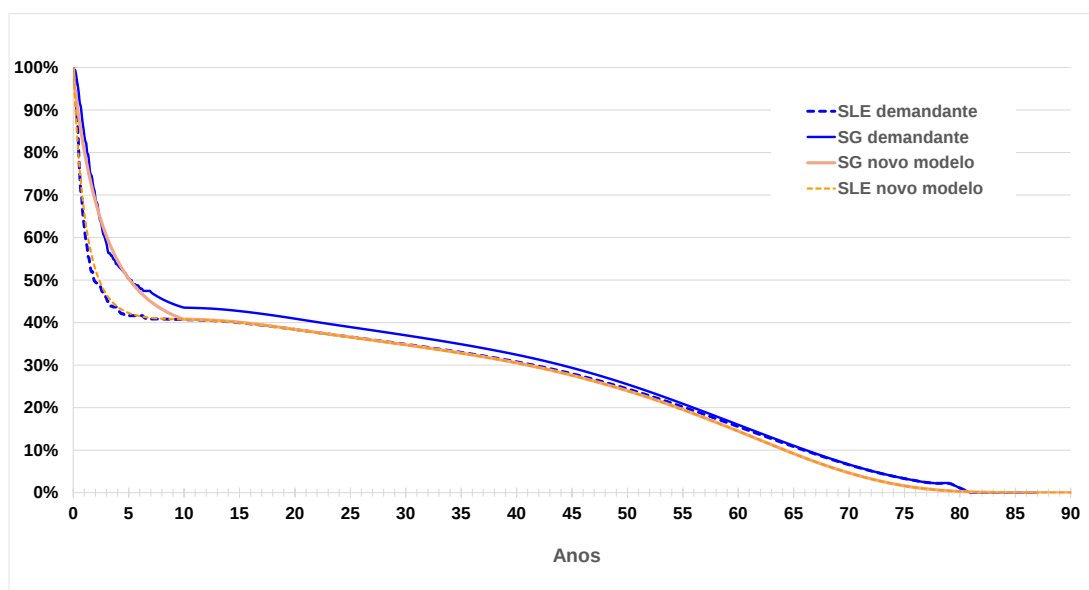


Figura 11. Curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com ácido retinóico.

Com relação aos custos, foram observadas algumas inconsistências entre os custos empregados na análise de custo-utilidade e os custos adotados na análise de impacto orçamentário do demandante. Por isso, todos os custos foram revisados a fim de melhor representarem o cenário de assistência ao paciente no SUS. Os mesmos custos foram empregados na nova análise de custo-utilidade e na análise de impacto orçamentário. A tabela 4 apresenta os custos estimados para o novo o modelo e seu detalhamento pode ser consultado na planilha eletrônica do modelo.

Tabela 4. Parâmetros de custo empregados no modelo

Item	Custo	Fonte
Betadinutuximabe (por ciclo)	R\$ 237.415,24	Opinião de especialista, SIGTAP e CMED (PMVG 18%)
Administração betadinutuximabe (por ciclo)	R\$ 3.594,42	
Monitoramento durante tratamento com betadinutuximabe (por ciclo)	R\$ 15,90	
Medicamentos de suporte para o manejo da dor (por ciclo)	1.030,60	
Ácido retinoico (por ciclo)	R\$ 383,60	
Manejo de eventos adversos grupo betadinutuximabe (custo médio ponderado por paciente)	R\$ 1.247,11	
Manejo de eventos adversos grupo ácido retinoico (custo médio ponderado por paciente)	R\$ 201,56	
Seguimento do paciente no estado “estável” (1º ano) (anual)	R\$ 2.923,17	
Seguimento do paciente no estado “estável” (2º ano) (anual)	R\$ 2.741,40	

Seguimento do paciente no estado “estável” (após 2º ano) (anual)	R\$ 56,00
Quimioterapia de 2ª linha	R\$ 15.475,71
Seguimento do paciente no estado “progressão” (1º ano) (anual)	R\$ 2.681,70
Custo óbito	R\$ 900,23

Dentre os ajustes realizados, citam-se o aumento do número de frascos de betadintuximabe por ciclo de 2,9 para 4, a alteração do custo da quimioterapia dos pacientes que progridem (2ª linha) para o qual foi assumido o valor do procedimento 03.04.07.002-5 - QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA – 2ª LINHA (já que o valor da APAC de quimioterapia cobre os medicamentos) e a correção de todos os valores obtidos a partir do SIGTAP pelo fator de 2,8. (34) Ainda, apesar de considerar que seria mais adequado obter os preços dos medicamentos a partir dos preços de compras públicas e não da tabela CMED, foram mantidos os preços empregados pelo demandante por conveniência.

Quanto aos valores de utilidade, no novo modelo estes foram estimados a partir dos valores de utilidade das normas brasileiras de acordo com cada faixa etária (35). Para a faixa etária entre 0 e 17 anos foram adotados os mesmos valores da faixa etária de 18 a 19 anos e para idades acima de 64 anos, o mesmo valor de utilidade da faixa etária de 60 a 64 anos. Os valores de utilidade de cada estado de saúde foram obtidos aplicando-se os mesmos percentuais de redução empregados pelo demandante: redução de 7,3% para o estado “estável” e de 41,7% para o estado “progressão”.

Resultados

O novo modelo econômico resultou em maior custo e maior efetividade do betadintuximabe em comparação ao ácido retinoico. A eficácia incremental foi de 1,72 QALY e 3,25 anos de vida ganhos a um custo incremental de R\$ 1.034.214,10. A razão de custo-utilidade incremental foi igual a R\$ 601.978,04 por QALY adicional. A tabela 5 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 5. Resultados do caso base do novo modelo de custo-utilidade.

Tecnologias	Total				Incremental			RCEI	
	Custo	Anos de vida	QALY		Custo	Anos de vida	QALY	Anos de vida	QALY
Betadinituximabe + ácido retinoico	R\$ 1.175.519,75	11,79	7,14		R\$ 1.034.214,10	3,25	1,72	R\$ 318.196,81	R\$ 601.978,04
Ácido retinoico	R\$ 141.305,65	8,54	5,42						

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os limites inferior e superior dos parâmetros foram obtidos por variação arbitrária de 20%. Na análise de sensibilidade probabilística as distribuições Beta e Gamma foram empregadas de acordo com o tipo de parâmetro.

A taxa de desconto e o custo do tratamento com betadinituximabe foram os parâmetros que mais impactaram no modelo (figura 12). Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações se localizaram no primeiro quadrante do plano de custo efetividade, ou seja a intervenção apresenta maior custo e maior efetividade que o comparador (figura 13).

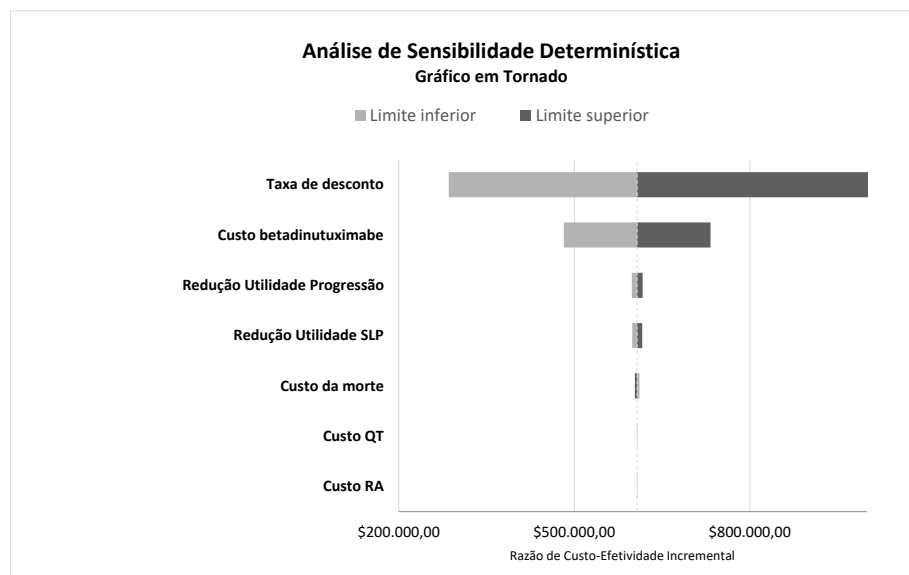


Figura 12. Gráfico de tornado

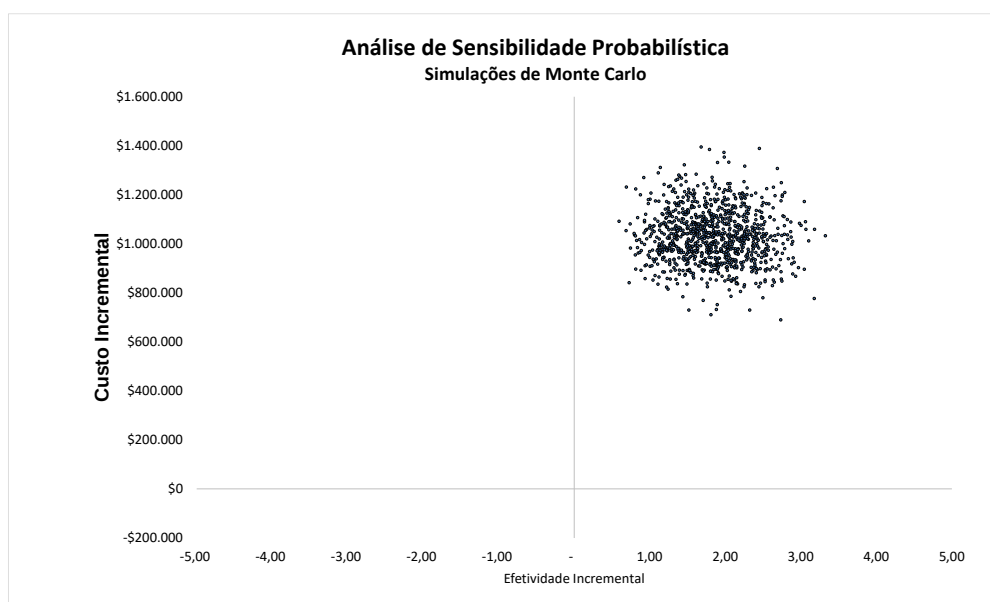


Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística

Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do betadinutuximabe para o tratamento de manutenção de pacientes pediátricos com neuroblastoma de alto risco previamente submetidos à transplante autólogo de medula óssea, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO). A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico considerando a projeção populacional dada pelo IBGE para a faixa etária de 0 a 14 anos. Foi considerada uma incidência da doença igual a 8,8 casos por 1.000.000 habitantes desta faixa etária (36). Destes 33% seriam classificados como de alto risco e 43% realizariam transplante. Considerou-se como premissa que 90% dos pacientes transplantados seriam elegíveis ao tratamento com betadinutuximabe. A estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos é apresentada na tabela 6.

Tabela 6. Estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos

	2024	2025	2026	2027	2028
Projeção populacional (0 - 14 anos)	43.751.330	43.665.701	43.544.278	43.384.759	43.204.866
Pacientes com neuroblastoma	385	384	383	382	380
Pacientes com neuroblastoma de alto risco	127	127	126	126	125

Pacientes submetidos a transplante de medula óssea	55	55	55	55	54
Pacientes elegíveis ao tratamento	50	50	49	49	49

O *market share* considerado para o betadinutuximabe foi de 5% no primeiro ano com acréscimo de 15% ao ano, atingindo 65% no quinto ano.

De acordo com o demandante, os custos incluídos foram os mesmos da análise de custo-efetividade, bem como foram considerados os demais parâmetros de efetividade (sobrevida livre de eventos e sobrevida global) do modelo econômico.

A tabela 7 apresenta os resultados da análise do demandante. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação do betadinutuximabe seria de R\$ 98.719.830.

Tabela 7. Resultados da análise do demandante

Ano	Sem betadinutuximabe	Com betadinutuximabe	Impacto orçamentário incremental
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

Devido aos ajustes realizados no modelo econômico e da revisão das estimativas de custo, foi necessário realizar uma nova análise de impacto orçamentário. O cálculo da população elegível utilizou os mesmos parâmetros epidemiológicos da análise do demandante, exceto que se considerou que 100% dos pacientes com neuroblastoma de alto que realizaram transplante de medula óssea seriam elegíveis ao tratamento. Com isso houve uma variação no número de pacientes elegíveis conforme apresentado na tabela 8.

Tabela 8. Estimativa da população elegível do parecerista

	2025	2026	2027	2028	2029
Projeção populacional (0 - 14 anos)	43.665.701	43.544.278	43.384.759	43.204.866	42.958.222
Pacientes com neuroblastoma	384	383	382	380	378
Pacientes com neuroblastoma de alto risco	127	126	126	125	125

Pacientes submetidos a transplante de medula óssea	55	54	54	54	54
Pacientes elegíveis ao tratamento	55	54	54	54	54

Foram analisados dois *market share*. O primeiro considerando a mesma taxa de difusão do demandante. O segundo considerando uma taxa de difusão mais rápida, tendo em vista que de acordo com o especialista consultado pelo Ministério da Saúde, que considerou o *market share* do demandante tímido por já existir experiência entre os profissionais no uso do betadinutuximabe. Neste cenário alternativo considerou-se um *market share* de 50% no primeiro ano e um aumento de 10 pontos percentuais ao ano de forma que no quinto ano chegaria a 90%.

Os custos incluídos foram os mesmos da nova análise de custo-efetividade, bem como foram considerados os mesmos parâmetros de efetividade (sobrevida livre de eventos e sobrevida global) do modelo econômico.

Com isso, no cenário 1 (mesmo *market share* do demandante) o impacto orçamentário incremental da nova análise seria de R\$ 98.918.007,87 em cinco anos, resultado similar ao obtido pelo demandante. No cenário 2 (maior difusão do uso do medicamento) o impacto orçamentário incremental alcançaria R\$ 198.395.059,73 em cinco anos. As tabelas 9 e 10 apresentam os resultados da nova análise.

Tabela 9. Resultado da nova AIO – Cenário 1

Ano	Sem betadinutuximabe		Com betadinutuximabe		Impacto orçamentário incremental
2025	R\$	586.416,09	R\$	3.449.992,80	R\$ 2.863.576,71
2026	R\$	963.262,93	R\$	12.376.398,83	R\$ 11.413.135,90
2027	R\$	1.317.875,36	R\$	21.202.588,25	R\$ 19.884.712,89
2028	R\$	1.674.732,47	R\$	29.938.120,52	R\$ 28.263.388,05
2029	R\$	2.038.710,70	R\$	38.531.905,02	R\$ 36.493.194,32
Total em 5 anos	R\$	6.580.997,55	R\$	105.499.005,42	R\$ 98.918.007,87

Tabela 10. Resultado da nova AIO - Cenário 2

Ano	Sem betadinutuximabe		Com betadinutuximabe		Impacto orçamentário incremental
2025	R\$	586.416,09	R\$	29.222.183,17	R\$ 28.635.767,08
2026	R\$	963.262,93	R\$	35.202.670,62	R\$ 34.239.407,70

2027	R\$	1.317.875,36	R\$	41.087.301,14	R\$	39.769.425,78
2028	R\$	1.674.732,47	R\$	46.896.153,36	R\$	45.221.420,88
2029	R\$	2.038.710,70	R\$	52.567.748,99	R\$	50.529.038,29
Total em 5 anos	R\$	6.580.997,55	R\$	204.976.057,28	R\$	198.395.059,73

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomenda o uso do betadinutuximabe como uma opção de tratamento para neuroblastoma de alto risco em pacientes com idade ≥ 12 meses, na presença de resposta ao menos parcial à quimioterapia de indução, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco somente nos casos em que os pacientes ainda não foram submetidos à imunoterapia anti-GD2 e em caso de fornecimento do medicamento conforme acordo comercial (37).

Haute Autorité de Santé (HAS): recomenda o uso do betadinutuximabe para tratamento do neuroblastoma de alto risco em pacientes com idade >12 meses, que receberam quimioterapia de indução prévia e tiveram pelo menos resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco, bem como em pacientes com neuroblastoma recidivante refratário com ou sem doença residual (38).

Scottish Medicines Consortium (SMC): recomendação semelhante ao NICE, aprovado em 12/11/2018 para uso no National Health Services (NHS) escocês (39).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia e que tenham alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapia mieloablativa e transplante de células tronco. A busca foi realizada em 15 de abril de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos – C74.9 ou Neuroblastoma (40).

- (2) ClinicalTrials.gov – *Condition/disease*: Refractory or Relapsed Neuroblastoma) OR (High-risk Neuroblastoma). Filtros: *not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active, not recruiting, complete e phase: 2, 3, 4. Study completion on or after 01/01/2019* (41).
- (3) Cortellis – *Current Development Status (Indication (Neuroblastoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)* (42).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Além disso, foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Não há Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para neuroblastoma publicada.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias potenciais para a indicação deste relatório.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O neuroblastoma é uma doença grave, ultrarrara marcada por necessidades não atendidas e com impacto significativo na mortalidade. A abordagem multimodal de tratamento em cada etapa e, por fim, o uso do betadinutuximabe na fase de manutenção pode proporcionar benefícios aos pacientes com aumento significativo da sobrevida global.

De acordo com o estudo de Ladenstein *et al.* (18), o uso do betadinutuximabe resultou em uma melhora de 29% na sobrevida livre de eventos ao longo de cinco anos (HR de 0,71 [IC95%: 0,58-0,86]) e aumento de 34% na sobrevida global em cinco anos (HR de 0,66 [IC 95%: 0,53-0,81]). Porém a certeza na evidência foi considerada muito baixa. É importante ressaltar, no entanto, que as evidências devem ser avaliadas e ponderadas à luz de suas limitações metodológicas uma vez que o contexto das doenças ultrarraras é bastante desafiador, com desenhos de estudo mais vulneráveis a vieses e fatores de confundimento. Além disso, cabe ressaltar que apesar de certeza muito baixa das evidências, os resultados sugerem um tamanho de efeito expressivo.

Quanto ao perfil de segurança foi observada maior toxicidade do betadinutuximabe quando associado à IL-2. Essa associação não demonstrou benefícios quanto ao aumento de sobrevida e não é usual na prática clínica. De modo geral os eventos adversos relatados nos estudos foram manejáveis e bem tolerados especialmente quanto à ocorrência de dor neuropática.

Diante do exposto, face ao conjunto ainda incipiente de evidências, faz-se necessário o monitoramento contínuo da efetividade do uso do betadinutuximabe bem como de seu perfil de segurança em contextos de mundo real.

Uma nova análise econômica foi realizada tendo em vista a necessidade de ajustes no modelo proposto pelo demandante. A nova análise resultou em um RCEI maior do que aquele do demandante. A análise de sensibilidade mostrou que o custo do tratamento com betadinutuximabe é um dos parâmetros que mais impactam o resultado da análise. Os resultados da análise de custo efetividade estão sujeitos a incertezas, em especial devido à limitação das evidências sobre a eficácia do medicamento.

Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada a qual obteve resultados semelhantes aos da análise do demandante. No entanto, é possível que o *market share* adotado pelo demandante esteja subestimado. A análise de cenário realizada mostrou que uma taxa de difusão mais rápida poderia levar a um aumento significativo do impacto orçamentário incremental em cinco anos, que passaria de cerca de 98 milhões de reais para cerca de 200 milhões de reais. As limitações da análise devem-se principalmente às incertezas dos dados epidemiológicos da doença no Brasil e ao *market share*. O estudo utilizado para embasar o cálculo da população elegível trata-se de um estudo local realizado em um hospital do estado de São Paulo e não necessariamente seria representativo da epidemiologia e condutas adotadas nacionalmente. Além disso, tendo em vista que os custos foram estimados considerando-se os parâmetros de efetividade do modelo econômico, os resultados da análise de impacto orçamentário estão sujeitos às mesmas incertezas observadas para o modelo econômico.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 19/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 15/03/2024 a 24/03/2024, e 390 pessoas se inscreveram. A

seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com a gravação enviada para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante titular, que é mãe da Júlia, atualmente com 4 anos, relatou que em dezembro de 2021 apareceu um nódulo na região do pescoço da filha, acompanhado de um quadro febril. Na época, o pediatra acreditava que era decorrente de uma infecção de garganta, mas como os sintomas persistiram, a mãe a levou no pronto-atendimento. Lá solicitaram um ultrassom do nódulo e um hemograma completo, que apontou para uma anemia severa. Diante deste quadro clínico, a filha realizou uma transfusão de sangue e foi internada na UTI. Além disso, coletaram outros exames e realizaram uma biópsia do nódulo e da medula óssea, cujo resultado foi de neuroblastoma de alto risco, grau 4, com N-MYC positivo. Além disso, no diagnóstico descobriu que a filha tinha metástase na medula óssea com 99% de comprometimento. Como opção de tratamento, a equipe médica informou que este seria bastante agressivo, composto por: quimioterapia, cirurgia, Transplante de Medula Óssea (TMO), radioterapia e manutenção com o uso de imunoterapia.

Internada a filha começou a quimioterapia e na primeira seção houve um erro na administração de um medicamento, fazendo com que a família optasse por transferi-la de hospital. Após a mudança de hospital, na segunda seção de quimioterapia, a filha teve uma parada cardiorrespiratória que durou 36 minutos e foi necessário interná-la na UTI, onde permaneceu 10 dias em coma induzido. Este episódio atrasou o tratamento, visto que, ao sair do coma, a filha precisou de reabilitação. Com a estabilização do seu quadro clínico, a equipe retomou as quimioterapias, porém, devido a essa intercorrência, com medicamentos com menor risco cardíaco e todo o tratamento foi realizado na UTI.

Ao finalizar os ciclos de quimioterapia, e considerando que o nódulo já havia sido retirado na biópsia, foi realizado o TMO autólogo (quando o paciente é seu próprio doador). Inicialmente foi feito a indução de produção de células-tronco, que foram coletadas e reservadas. Em seguida, foram administradas as quimioterapias mieloablativas, para destruir a medula, e, por fim, foi realizada a infusão das células-tronco que haviam sido retiradas da paciente.

A próxima fase do tratamento foi a realização de 12 seções de radioterapia. Neste intervalo, a mãe buscou informações sobre tratamentos de neuroblastoma em outros países e descobriu o betadinutuximabe, cujos pacientes que o utilizavam apresentavam maior sobrevida. No hospital, foi

informada que ele havia sido aprovado na Anvisa, porém ainda não estava disponível no rol da ANS e no SUS e por isso a família teria que judicializar para ter acesso. Além disso, o medicamento deveria ser administrado até 90 dias após o término da radioterapia. Seguindo esta orientação, a família entrou com um processo judicial, tendo acesso ao medicamento em outubro de 2022.

No total foram 5 ciclos com intervalo de 21 dias, sendo administrado o betadinutuximabe por meio de infusão durante 10 dias ininterruptos, associado ao uso da isotretinoína nos intervalos de cada ciclo. Além disso, a filha fazia uso da gabapentina e de morfina para evitar dores. Todo o tratamento foi na UTI e atualmente a filha está em acompanhamento pós-tratamento.

A participante também destacou como vantagens do uso do betadinutuximabe o fato de ele não danificar as células saudáveis, como a quimioterapia; a ausência de eventos adversos; a redução dos riscos de complicações e infecções; além do aumento das chances de sobrevida e da redução do risco de uma recidiva. Na esfera psicossocial, pontuou que este medicamento permitiu que a filha convivesse com a família, tivesse aumento de peso e reduzisse a queda de cabelo. Ressaltou que, com o uso desse medicamento, a filha não apresentou efeitos adversos a longo prazo como os apresentados com a quimioterapia, TMO e radioterapia. Finalizando, pontuou que atualmente a filha está bem, voltou para a escola e está (re)descobrimdo o mundo.

A participante foi questionada sobre os eventos adversos do betadinutuximabe e informou que durante o uso observou que a filha ficava mais irritada. Porém, com a redução da morfina, notou que a irritabilidade foi diminuindo e ela atribuiu este evento a este medicamento. Também foi questionada se a filha está realizando algum tratamento atualmente. Na ocasião, pontuou que a filha faz uso contínuo de levotiroxina para a tireoide e acompanhamento com fisioterapeuta e fonoaudióloga para tratamento das sequelas neurológicas. Do neuroblastoma, especificamente, não faz nenhum tratamento.

Uma integrante do Comitê questionou sobre a forma de administração do medicamento em avaliação, sobre a preparação e sobre o tempo de internação em cada um dos ciclos. A participante informou que a filha permanecia internada apenas durante os 10 dias de infusão. Sobre os medicamentos de preparação destacou que uso da gabapentina era contínuo durante os cinco meses de tratamento e a morfina utilizada apenas durante o período de internação, isto é, durante a infusão.

O vídeo da 129ª Reunião Ordinária da Conitec com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 129ª Reunião Ordinária, realizada em 9 de maio de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção. Para essa recomendação foi considerado principalmente a razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário. Adicionalmente, o plenário reforçou a necessidade do envio de uma nova proposta de preço pela empresa demandante.

13 CONSULTA PÚBLICA

13.1 Método de análise dos dados qualitativos

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação. Para tal, foi elaborada uma planilha no programa Microsoft Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise e interpretação dos dados.

13.2 Descrição de participantes

A maior parte das contribuições foram enviadas por mulheres cisgênero (79,3%; n=192), pessoas identificadas como brancas (69,4%; n=168) e da região Sudeste (50,8%; n=123), sendo importante ressaltar que houve duas contribuições de pessoas indígenas. No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os familiares, amigos ou cuidadores (44,6%; n=108) constituíram a maioria. Quanto à experiência com a betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção, 116 pessoas (47,9%) responderam já

terem tido experiência com esse medicamento e 105 pessoas (43,4%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Tabela 1. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 32/2024 - Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção no SUS, junho de 2024, Brasil (n=242).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	49	20,3
Mulher cisgênero	192	79,3
Outros	1	0,4
Cor ou Etnia		
Amarelo	7	2,9
Branco	168	69,4
Indígena	2	0,8
Pardo	57	23,6
Preto	8	3,3
Região		
Centro-Oeste	28	11,6
Nordeste	33	13,6
Norte	14	5,8
Sudeste	123	50,8
Sul	44	18,2
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	108	44,6
Profissional de saúde	90	37,3
Interessado no tema	32	13,2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,4
Organização da sociedade civil	10	4,1
Empresa	1	0,4
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	242	100
Experiência com a tecnologia		
Não	126	52,1
Sim, como profissional de saúde	66	27,3
Sim, como paciente	1	0,4
Sim, como cuidador ou responsável	49	20,2
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	137	56,6
Sim, como cuidador ou responsável	56	23,1
Sim, como profissional da saúde	49	20,3

Fonte: Consulta Pública nº 32/2024, Conitec.

13.3 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Todas as contribuições recebidas (n=242) mostraram-se favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS. Os argumentos que fundamentaram tal posicionamento foram categorizados nos seguintes temas: a) limitações e eventos adversos do tratamento atual; b) efetividade do medicamento; c) mais opções de tratamento (novas tecnologias); d) sofrimento familiar; e) maior

qualidade de vida; f) dificuldade de acesso por custo elevado; g) direito à saúde e à vida; h) economia para o SUS; i) judicialização.

Tais categorias foram agrupadas em dois grandes eixos: efetividade da tecnologia em avaliação e custo elevado da tecnologia em avaliação.

13.3.1. Efetividade da tecnologia em avaliação: limitações e eventos adversos do tratamento atual; efetividade do medicamento; mais opções de tratamento (novas tecnologias); sofrimento familiar; maior qualidade de vida.

A efetividade do medicamento é reconhecida tanto por experiências individuais bem-sucedidas no Brasil quanto pelo consenso em diferentes agências reguladoras do mundo. A este fato soma-se a menção de que, na fase de manutenção, existe uma lacuna de medicamentos imunoterápicos e que o tratamento vigente não é suficiente para alcançar uma porcentagem maior de cura. Além disso, há relatos de que o tratamento atual no SUS tem muitos eventos adversos, o que prejudica a qualidade de vida dos pacientes e familiares.

A sobrinha do meu marido fez o tratamento, custeado por uma vaquinha e atualmente está muito bem. O medicamento livrou a criança de 13 anos da morte. Todos devem ter acesso, pois hoje, apenas ricos conseguem ou então com ajuda da sociedade civil. (Organização da sociedade civil)

Acho que esse medicamento precisa ser incorporado ao SUS, tendo em vista a eficácia já comprovada em outros países mais desenvolvido que no Brasil. (Familiar, amigo ou cuidador)

Este medicamento é aprovado pelos principais órgãos reguladores internacionais (FDA desde 2015) para o tratamento de primeira linha em paciente com neuroblastoma metastático de alto risco. Não há outra droga, no momento, que o substitua. (Profissional de saúde)

Em pacientes com neuroblastoma de alto risco, os métodos habituais de tratamento muitas vezes não são suficientes para promover a cura a longo prazo, hoje podendo salvar apenas cerca de 40% dessas crianças. (Profissional de saúde)

Neuroblastoma 4 de alto risco extremamente refratário ao tratamento convencional com quimioterapia, cirurgia, radioterapia, transplante Sorologias e isotretinoína. Além disso, tratamento convencional causa muita toxicidade e piora a qualidade de vida dos pacientes. (Profissional de saúde)

(...). Necessidade Clínica: atualmente, não há medicamentos imunoterápicos no SUS para a fase de manutenção do HRNB. A inclusão do betadinituximabe preencherá essa lacuna, oferecendo uma opção que pode prevenir a volta do câncer e aumentar as chances de cura. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os participantes entendem que o medicamento em avaliação traz um aumento importante na sobrevida em comparação com o tratamento vigente e que reduz, também de forma significativa, as recidivas e os eventos adversos. Dessa maneira, sua incorporação representaria uma diminuição no sofrimento do paciente e da família, um aumento na qualidade de vida e uma esperança de cura.

Estudos clínicos indicam um aumento de 20% na sobrevida global entre as crianças tratadas com essa medicação em comparação aos protocolos tradicionais de quimioterapia e radioterapia. (Profissional de saúde)

O betadinutuximabe tem mostrado resultados promissores no tratamento do neuroblastoma de alto risco, oferecendo uma esperança significativa para pacientes e suas famílias. Os dados clínicos indicam uma melhora nas taxas de sobrevida livre de eventos e na sobrevida global em comparação com os tratamentos convencionais. Além disso, a menor incidência de eventos adversos graves contribui para uma melhor qualidade de vida durante o tratamento (...). A adesão ao tratamento é melhorada devido à redução de complicações graves, o que é crucial para o sucesso terapêutico a longo prazo. (Organização da sociedade civil)

Pois é muito triste ver uma criança passar semanas vomitando, ficar sem comer com feridas na boca, sendo picotada todos os dias para os exames, e passar por tudo isso sem saber se no final será bem sucedido. Já com o Qarziba o sofrimento será muito menor e as chances de sucesso aumentam substancialmente! (Familiar, amigo ou cuidador).

13.3.2 Custo elevado da tecnologia em avaliação: dificuldade de acesso por custo elevado; direito à saúde e à vida; economia para o SUS; judicialização; sofrimento familiar.

O alto custo do medicamento faz com que a maior parte das famílias não possam acessá-lo. De acordo com as contribuições, isso se traduz, para essas pessoas, como a impotência que sentem de ver morrer ou diante da morte em potencial de seus familiares. A demanda de cobertura do medicamento, articulada subjetivamente como uma esperança de manter o paciente vivo, se faz ao Estado pela via judicial que, além de acrescentar sofrimento, muitas vezes não dá acesso à tecnologia a tempo:

(...). As crianças precisam ter acesso a esse medicamento, minha filha é prova de que ele é eficaz. No entanto muitas crianças estão morrendo por não ter acesso a esse medicamento de alto custo. Muitas quando conseguem via judicial já é tarde demais. (Familiar, amigo ou cuidador)

Tem que ser incorporado no SUS mais rápido possível nossos filhos estão perdendo a vida, pela demora em brigar por ele na justiça. Estou a oito meses tentando esse medicamento para minha filha paciente recidivada que já utilizou todas as quimioterapias existentes, radioterapia, cirurgia e agora a esperança é essa medicação a qual não temos acesso ficamos à mercê da justiça. (Familiar, amigo ou cuidador).

São dignas de nota as menções ao direito à saúde e à vida, utilizando-se de argumentos relacionados aos princípios de universalidade e equidade do SUS, como se pode ver a seguir:

As crianças do SUS têm o mesmo direito de receber um tratamento padrão que as crianças beneficiadas por convênios particulares (Profissional de saúde)

Todo nós temos direito a viver. Imagine o drama de uma família que vive com essa agonia. Meu sobrinho trata da doença há 3 anos. Imagine uma mãe que vive esse terror de não ter o filho dela mais em sua vida. Já é uma vida muito sacrificante ter que ir quase todos os dias para o hospital, mas ele tem uma vontade tão grande de viver que é surreal e esse medicamento daria uma possibilidade de realizar sonhos! Por favor, nos ajude, estou implorando. (Familiar, amigo ou cuidador).

Apesar de reconhecerem o impacto orçamentário para o sistema de saúde, alguns participantes consideram que ele não deve ser o principal motivo para a não recomendação do medicamento. Nesse sentido, amparam-se em dois argumentos. O primeiro diz respeito a uma questão ética que se poderia resumir na prioridade do direito à vida sobre os custos econômicos, principalmente no caso de crianças.

Alegar impacto orçamentário para dar um parecer desfavorável a uma medicação com evidência comprovada não pode ser considerado eticamente aceitável. Além disso, deve-se considerar a relativa raridade da enfermidade, e o ganho de anos de vida dos sobreviventes, gerando futuros adultos economicamente ativos. (Profissional de saúde).

(...) discordamos da CONITEC e para a família que precisa do medicamento e que seu filho precisa do betadinutuximabe não considera o custo elevado ou o impacto orçamentário. O que conta é o bem estar e a saúde de seu filho(a), mesmo se a chance for mínima, a família tem direito. (Organização da sociedade civil)

Em minha opinião, a vida de uma criança não tem preço e se existe uma terapia disponível que pode dar chance à criança de sobreviver, deveria ser um dever do governo fornecer-la. Afinal, a criança tem direito à vida (Familiar, amigo ou cuidador).

O segundo argumento concerne aos fatores levados em conta na avaliação do impacto orçamentário. Entende-se que devem ser considerados os gastos derivados da judicialização, dos tratamentos e das ações terapêuticas por eventos adversos e recidiva.

Com a incorporação dessa medicação ao SUS apesar do valor elevado estaríamos reduzindo as taxas de recidivas o que traria uma economia com quimioterapia e radioterapia que são consideradas paliativas. Têm crianças que após uma recidiva ficam mais de 3 anos em quimioterapia tradicionais e que não trazem a remissão. (Familiar, amigo ou cuidador)
Embora o custo do betadinutuximabe seja elevado, é crucial contextualizar esse custo dentro da baixa incidência do neuroblastoma de alto risco. A raridade da doença significa que a incorporação do betadinutuximabe ao SUS não representaria uma carga financeira exorbitante para o sistema de saúde. Em contraste, os custos associados ao tratamento de recaídas de neuroblastoma são significativamente elevados, incluindo a necessidade de hemoderivados, internações prolongadas, muitas vezes em Unidades de Terapia Intensiva

(UTI), e novos protocolos quimioterápicos, que vêm acompanhados de múltiplas intercorrências. (Profissional de saúde)

13.4 Experiência com a tecnologia em avaliação

Experiências positivas com a tecnologia em avaliação

13.4.1 Efetividade

Ambos os segmentos que relataram experiência com a terapêutica em avaliação – familiares, amigos e cuidadores além de profissionais de saúde – associam o uso do betadinutuximabe ao controle do neuroblastoma, à não recidiva da doença, ao aumento da sobrevida e ao aumento das chances de cura. Os dois grupos exemplificam seus argumentos com casos concretos. Familiares, referindo-se a experiências de seus filhos, apresentam o tempo de remissão da doença depois do uso do medicamento, que vai de seis meses a três anos, bem como o benefício clínico aportado pelo betadinutuximabe em comparação com o medicamento disponível no SUS.

Os profissionais de saúde, embora diversas vezes recorram à literatura científica para embasar seus relatos de eficácia do medicamento, também se amparam na sua própria experiência clínica para relatar casos de sucesso. Segundo eles, o ganho de sobrevida global seria superior àquele observado em pacientes que não receberam este medicamento e haveria maior chance de cura com o advento da tecnologia avaliada. Eventualmente, mencionam casos que não tiveram bom desfecho com o betadinutuximabe.

Meu filho teve poucas reações adversas e está em remissão há 3 anos. Quando foi diagnosticado, era um paciente de altíssimo risco com poucas chances de sucesso no tratamento, porém, com todo o tratamento, teve remissão total da doença. (Familiar, amigo ou cuidador)

Já tive experiência com 3 pacientes com neuroblastoma metastático como terapia de consolidação após transplante autólogo de medula óssea. Todos casos muito graves com doenças extensas e passíveis de recidiva precoce baseado na literatura e na minha experiência anterior. No momento, todos os meus pacientes citados encontram-se em remissão de doença oncológica. Sobre tudo, com qualidade de vida. Um outro paciente, com doença refratária a todas as terapias utilizadas anteriormente, evolui com resposta favorável ao dinutuximabe beta em combinação com quimioterapia. (Profissional de saúde)

Tive a oportunidade de tratar dois pacientes durante a manutenção para NBL AR. Uma manteve resposta completa e permanece viva e sem doença. O segundo apresentou progressão de doença durante o tratamento (após segundo ciclo de dinituximabe - Beta), evoluindo a óbito. (Profissional de saúde)

Entre os familiares, amigos e cuidadores, houve relato da superioridade da resposta da tecnologia em avaliação em relação ao tratamento disponível no SUS no que diz respeito aos eventos adversos de outras terapias, especialmente a queda de cabelo e de imunidade do organismo. Alguns profissionais de saúde mencionam a segurança do medicamento, quando administrado por equipe treinada e em ambiente hospitalar. Nesse sentido, os eventos adversos, quando ocorrem, são de fácil manuseio.

Sem efeitos colaterais graves, não cai cabelo, maior chance de cura, vida normal. (Familiar, amigo ou cuidador)

No momento, está sendo usada a medicação, porém é notável que é muito melhor que a quimioterapia em si, pois não ocorre a queda de defesas do corpo, contribuindo para a saúde do paciente. (Familiar, amigo ou cuidador)

(...) A infusão do medicamento, quando realizada após educação médica continuada, se mostrou segura para o paciente, com intercorrências e efeitos colaterais bem manejados em ambiente hospitalar. (Profissional de saúde)

Familiares e cuidadores mencionam o incremento da qualidade de vida do paciente e de sua família em virtude da menor ocorrência de eventos adversos. Destacam-se a melhora do estado emocional e a possibilidade de manter um estilo de vida próximo ao normal.

(...) Além disso, o betadinutuximabe tem proporcionado uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Observamos melhorias no estado emocional dos pacientes devido à menor incidência de complicações graves e à possibilidade de manutenção de um estilo de vida mais próximo do normal. (...) A integração do betadinutuximabe no protocolo de tratamento permite uma melhor coordenação entre os diferentes profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente, resultando em um tratamento mais holístico e eficaz. A experiência com o betadinutuximabe mostrou a importância do suporte contínuo e da educação das famílias sobre o tratamento. (Profissional de saúde)

Experiências negativas com a tecnologia em avaliação

Os participantes citam a dificuldade de acesso ao medicamento devido ao seu alto custo e à indisponibilidade da tecnologia no SUS. A obtenção do medicamento, segundo profissionais, se daria apenas após requerimento por via judicial. Ainda assim, se faz notar o impacto emocional negativo ligado ao acesso tardio, que interfere nos resultados da terapêutica e na possibilidade de aumento de sobrevida ou de cura. Familiares expressam a frustração de terem sido impedidos de experimentarem os resultados positivos e um deles relata a morte da filha, comparando sua experiência à de pacientes que tiveram aumento da sobrevida em virtude do acesso ao

medicamento. Em relatos de ambos os segmentos, o risco de morte e a iniquidade em saúde atingiriam, principalmente, os pacientes do SUS.

Meu resultado negativo foi a dificuldade em conseguir a medicação. Minha filha, paciente oncológica de 2 anos, que possuía Neuroblastoma grau 4, precisava da medicação para ter uma possibilidade de cura. Infelizmente, ela não recebeu e veio a óbito, mas conheço muitas crianças que receberam e estão curadas, bem e dando início a outras partes do tratamento. (Familiar, amigo ou cuidador)

Impossibilidade de utilização da imunoterapia de forma equiparada a todos os pacientes pediátricos tanto da rede suplementar quanto da rede pública de saúde uma vez que a ausência da incorporação do betadinutuximabe pela CONITEC, que norteia os gestores, dificulta a aquisição do medicamento. (Profissional de saúde)

13.4.2. Eventos adversos

Há poucos relatos de eventos adversos. Estes, em geral, são mencionados como de pequena relevância, de baixa frequência, ou de fácil manejo clínico. Entre os profissionais de saúde, há alguns relatos associados ao uso do betadinutuximabe como dor, febre, reação alérgica, toxicidade do SNC, síndrome de extravasamento capilar etc. Há menção de recidiva do câncer em um caso tratado.

Não tive resultados negativos até agora. P. já recebeu dois ciclos de tratamento do Betadinutuximabe e, dia 15/07, iremos nos internar para receber o terceiro. Serão no total 5 ciclos. No primeiro ciclo, P. sentiu dores e crises alérgicas com coceira na boca e um pouco de inchaço nos braços. Mas, já no segundo ciclo, esses sintomas amenizaram bastante. Os remédios para dor e anti-alérgicos funcionam muito bem para combater esses sintomas. Os médicos afirmaram que a tendência é que, em cada ciclo, diminua mais os sintomas. (Familiar, amigo ou cuidador)

Até o momento, tenho conhecimento de apenas um caso de recaída, cerca de 3 anos após o tratamento com dinutuximabe beta. Nenhum paciente teve efeito colateral grave relacionado à infusão da medicação. (Profissional de saúde)

Não foram observados resultados negativos, porém ambos precisaram fazer medicação em UTI. A primeira paciente recebeu todos os ciclos sem intercorrências, inclusive dor. Não necessitou de morfina. O segundo paciente apresentou toxicidade de SNC (rebaixamento no nível de consciência - comatoso) e necessitou de redução de dose em segundo ciclo. (Profissional de saúde)

13.5 Experiência com outras tecnologias

Do total de respondentes, 56,6% (n=137) disseram ter experiência com outras tecnologias: 56 como cuidadores ou responsáveis e 81 como profissionais de saúde. Após customização (substituição do nome comercial pelo princípio ativo, fusão de sinônimos etc.), identificaram-se 33 tecnologias alternativas ou complementares ao betadinutuximabe.

A quimioterapia representa a tecnologia mais frequentemente citada, seja de modo indiscriminado (n=100, 23%), seja pela menção de um agente específico, como carboplatina (n=25), etoposídeo (n=24), vincristina (n=21), ciclofosfamida (n=19), doxorrubicina (n=19), cisplatina (n=14), ifosfamida (n=13), irinotecano (n=12), topotecano (n=6), bussulfano (n=1) ou melfalano (n=1) (Figura 1). Em seguida na lista dos mais mencionados vêm a radioterapia (n=46, 10%) e o Transplante de Medula Óssea (TMO) (n=39, 9%), sendo o TMO autólogo especificado em 20 casos. Importante ressaltar que outras tecnologias utilizadas na fase de manutenção também foram comentadas: a isotretinoína (n=26, 6%) e a imunoterapia, tanto de modo genérico (n=4, 1%) quanto específico, com referência ao naxitamabe (n=10, 2%). Finalmente, cirurgias foram citadas cinco vezes.

Figura 1. Medicamentos citados na Consulta Pública nº 32/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 32/2024, Conitec.

Alguns dos efeitos positivos do uso de tais tecnologias podem ser observados abaixo:

De modo geral, as tecnologias disponíveis no SUS têm seus efeitos positivos reconhecidos, quais sejam: regressão e controle de doença; remissão pós-transplante; ganhos de sobrevida. Todo junto fez com que a tão sonhada remissão da doença chegasse. (Familiar, amigo ou cuidador)

Quimioterapia convencional, radioterapia e cirurgia, TMO: Sobrevida em até 50% para os pacientes com neuroblastoma classificados como alto risco, não metastáticos. (Profissional de saúde)

Porém, numerosas consequências negativas do tratamento convencional também são listadas, tais como: letalidade; terapias de longa duração; refratariedade, remissões curtas e alto risco de recidiva precoce; dificuldades de acesso; custo a longo prazo para o SUS; internações; isolamento social; baixa da imunidade; toxicidade elevada (aguda e a médio prazo, inclusive medular), especialmente se tratando de pacientes infantis; e múltiplos efeitos negativos (náusea, vômitos, falta de apetite, dores abdominais e queda de cabelo):

Imunidade vivia baixa, infecções pós quimioterapia, radioterapia interferiu no crescimento e desenvolvimento da minha filha, transplante riscos exagerados de vida (Familiar, amigo ou cuidador)

A médio prazo, esses pacientes acabam sofrendo disfunções endócrinas, baixa estatura, além do risco de segundas neoplasias como efeitos colaterais dos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos propostos. (Profissional de saúde)

Esse arsenal é o mesmo de quando me formei em oncologia pediátrica, em 1999. [...] toxicidade excessiva com transplante de células-tronco autólogos e muitos efeitos tardios da terapia com a terapia atualmente disponível no SUS, com impacto não apenas pessoal, mas também alto custo financeiro ao SUS em longo prazo. (Profissional de saúde)

Considerando o enfoque na fase em questão (manutenção ou pós-consolidação), vale ressaltar as contribuições sobre efeitos positivos e negativos de tecnologias complementares (ácido retinóico, também conhecido como isotretinoína) ou substitutivas ao betadinituximabe (naxitamabe, outro anticorpo monoclonal anti-GD2).

A **isotretinoína**, padrão de “tratamento antes do advento da imunoterapia” (Profissional de saúde), é considerada propiciadora de manutenção e sobrevida, embora inferior às tecnologias mais recentes. De todo modo, seu uso pode ocasionar eventos adversos, como o “ressecamento labial, mãos e pés” (Familiar, amigo ou cuidador), e “pode interromper o processo de crescimento ósseo na infância e adolescência” (Profissional de saúde).

O **naxitamabe**, por sua vez, oferece “[r]esposta completa de lesões tumorais com menos eventos de dor e tempo de infusão reduzido” (Familiar, amigo ou cuidador). Todavia, há dificuldade de acesso e a adoção da tecnologia exige acompanhamento hospitalar por equipe especializada e pode implicar o uso de “medicação em UTI para controle álgico” (Profissional de saúde). É citada também a “[f]alta de informação acessível e adequada para famílias e crianças em tratamento” (Familiar, amigo ou cuidador). Outro obstáculo é que o naxitamabe deve imperativamente ser usado em associação ao sargramostim, que é um medicamento recombinante importado.

13.6 Contribuições técnico-científicas

As contribuições de cunho técnico-científico recebidas sobre as evidências clínicas ressaltaram a eficácia e segurança do medicamento, mesmo diante das fragilidades metodológicas apontadas pelas evidências previamente descritas. Além disso, foram relatados resultados que apontam para melhora na qualidade de vida dos pacientes. Também foi destacado o contexto de necessidade não atendida, vivido pelos pacientes portadores de neuroblastoma e doenças ultrarraras de modo geral, por opções de tratamento, assim como o elevado custo para financiamento próprio. Em suma, as contribuições reforçaram o potencial benefício do betadinutuximabe, embora não tenhamos recebido novas evidências adicionais como referência.

Segue um compilado das contribuições técnico-científicas fornecidas em relação à incorporação do betadinutuximabe para pacientes com neuroblastoma de alto risco:

1. **Qualidade das evidências apresentadas:** A empresa *Recordati Rare Disease* argumentou que as evidências apresentadas sobre o betadinutuximabe devem ser consideradas robustas e de que apesar de haver riscos de viés, estes devem ser relativizados e compreendidos de maneira conservadora. Segundo a empresa, estudos extensos, como o estudo de Landestein (2020), que utilizou dados prospectivos com critérios rigorosos de inclusão/exclusão e múltiplas randomizações, conferem maior solidez e confiabilidade aos dados.
2. **Segurança e eficácia:** O betadinutuximabe foi apontado como uma importante inovação terapêutica para pacientes com neuroblastoma de alto risco. A empresa ressaltou que as evidências clínicas demonstram uma melhora significativa nos desfechos para esses pacientes, com base em estudos clínicos de alta qualidade, realizados com controles adequados, que reforçam a segurança e eficácia do medicamento.
3. **Infusão em ambiente hospitalar:** A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) destacou que o grupo cooperativo de neuroblastomas tem realizado encontros de educação continuada para discutir as indicações e o manejo do betadinutuximabe. Essas iniciativas têm garantido maior segurança tanto para a equipe médica quanto para os pacientes, reforçando a importância de administrar o medicamento em um ambiente hospitalar controlado.

4. **Comparação com o naxitamabe:** Em resposta a questionamentos sobre o medicamento naxitamabe, registrado pela Anvisa em 2024, a SOBOPE esclareceu que o naxitamabe tem uma indicação diferente do betadinutuximabe. Enquanto o naxitamabe é indicado para pacientes com neuroblastoma de alto risco recidivado ou refratário, o betadinutuximabe é indicado para pacientes que estão em manutenção, após alcançarem resposta parcial ao tratamento com quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco.
5. **Custo-benefício e progressão da doença:** Embora o tratamento com betadinutuximabe tenha um custo elevado, as contribuições destacaram que a análise financeira deve levar em consideração os custos evitados em casos de progressão ou recaída da doença. Pacientes que não recebem a imunoterapia de consolidação após o transplante têm maior risco de progressão, o que acarreta custos adicionais com quimioterapia, internações, suporte clínico e transfusional. Dessa forma, ao considerar esses custos, a diferença financeira entre tratar e não tratar com betadinutuximabe se torna menor.
6. **Indicação específica:** o betadinutuximabe não será utilizado em todos os pacientes com neuroblastoma de alto risco. Ele é indicado apenas para aqueles que atingiram, pelo menos, uma resposta parcial ao tratamento com quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco, e seu uso será limitado à fase de manutenção.

Quanto às contribuições técnico-científicas sobre as avaliações econômicas, foram recebidas um total de 22, sendo dez de profissionais de saúde, oito de familiar, amigo ou cuidador de paciente, três de organização da sociedade civil e uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS. As contribuições ressaltaram a importância do medicamento para o tratamento dos pacientes e da potencial economia a longo prazo já que o medicamento evitaria a progressão da doença e os custos associados. A seguir são apresentados alguns trechos destas contribuições:

Economicamente o betadinutuximabe, apresenta maior chance de cura e menor chance de recidiva da doença, podendo economizar questões financeiras em saúde a longo prazo, isto é, o paciente pode não precisar utilizar outros tratamentos (profissional de saúde).

os pacientes que não recebem a imunoterapia após o transplante e acabam progredindo, onerando o sistema de saúde com o custo adicional do tratamento da progressão/recaída. Dessa forma, o custo com a segunda linha de tratamento com quimioterapia, internações, suporte clínico e transfusional precisa ser levado em conta quando comparamos os pacientes que não recaem após usar a imunoterapia de consolidação com o custo do paciente em progressão (organização da sociedade civil).

A empresa fabricante do medicamento, por sua vez, apresentou contribuição em que respondeu ponto a ponto as observações dos pareceristas sobre a avaliação econômica e realizou os ajustes pertinentes no modelo econômico. A empresa, no entanto, questionou que o número de anos de vida ganho (AVG) e de QALY encontrados no modelo dos pareceristas diferem muito daqueles apresentados pelo modelo da empresa.

Diante da contribuição da empresa, os pareceristas revisaram o modelo, as extrações e extrapolações das curvas de sobrevida global e livre de progressão e encontraram curvas muito similares às do demandante (Figuras 14 e 15).

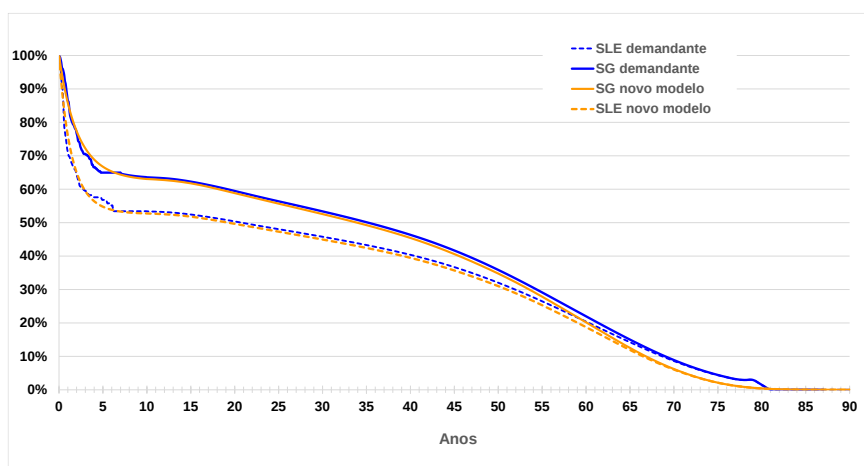


Figura 14. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe.

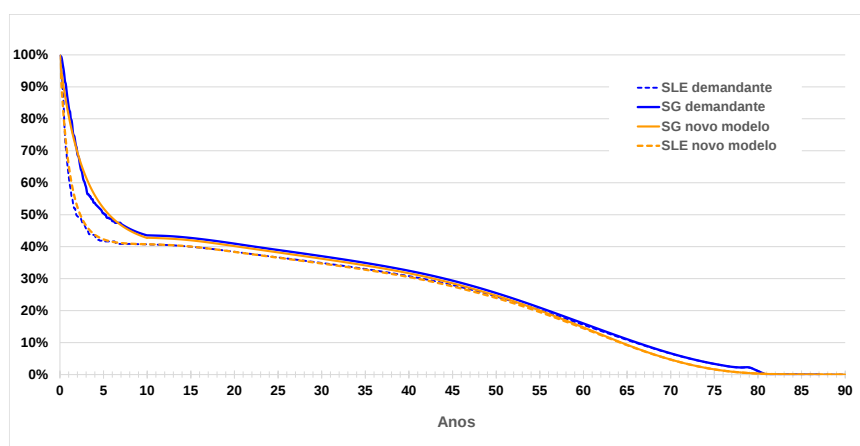


Figura 15. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com ácido retinóico.

Os pareceristas esclarecem que o valor de 9,17 AVG obtido no modelo do demandante trata-se de valor sem aplicação da taxa de desconto, enquanto o incremento encontrado pelos pareceristas foi calculado considerando os AVG com desconto de 5% ao ano. No modelo dos pareceristas, o incremento de AVG sem desconto é de 8,9 anos, ou seja, um valor muito próximo ao encontrado pelo demandante, o que seria esperado dada à similaridade entre as curvas do modelo do demandante e dos pareceristas como mostram as Figuras 14 e 15.

Quanto à diferença do QALY incremental entre o modelo dos pareceristas (1,8 QALY) e do demandante (2,4 QALY), os pareceristas esclarecem que esta diferença se deve aos diferentes valores de utilidade empregados pelo demandante. O demandante realizou ajuste de acordo com a idade e sexo da população brasileira, porém esse ajuste foi feito sobre as normas da população norueguesa, enquanto no modelo dos parecerista foi realizado ajuste para as normas brasileiras.

Finalmente, o demandante apresentou nova proposta de preço como mostra o Quadro 13:

Quadro 13. Nova proposta de preços apresentada pelo demandante.

Produto (substância)	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.
Laboratório	Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos
Registro Anvisa	1712600080017
Preço proposto para Incorporação (base PMVG Sem Impostos)	R\$ 39.046,69
Desconto sobre PMVG 18%*	-37,0%
Desconto sobre PF 18%*	-50,6%

No entanto, a empresa condicionou o desconto à compra centralizada pelo Ministério da Saúde via importação direta de sua filial fabricante na Inglaterra.

A aplicação do novo preço apresentado pela empresa resultou em uma RCEI igual a R\$ 305.660,33/QALY (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados da análise de custo-utilidade considerando o novo preço proposto pelo demandante.

	Custos	QALYs desc	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER R\$/QALY
IT+RA	R\$ 689.797,35	7,88			
RA	R\$ 138.974,91	6,07	1,80	R\$ 550.822,44	R\$ 305.660,33

	Custos	LY desc	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER R\$/LY
IT+RA	R\$ 689.797,35	11,79			
RA	R\$ 138.974,91	8,83	2,96	R\$ 550.822,44	R\$ 185.947,35

Devido ao novo preço, o impacto orçamentário incremental também foi alterado e totalizou R\$ 107.827.150,98 ao fim de cinco anos (Tabela 12).

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental com o novo preço proposto pelo demandante

Ano	Sem betadinutuximabe	Com betadinutuximabe	Custo incremental
2025	R\$ 585.167,27	R\$ 16.167.736,52	R\$ 15.582.569,25
2026	R\$ 957.965,35	R\$ 19.579.524,05	R\$ 18.621.558,71
2027	R\$ 1.307.149,39	R\$ 22.926.314,51	R\$ 21.619.165,12
2028	R\$ 1.657.670,76	R\$ 26.227.051,36	R\$ 24.569.380,60
2029	R\$ 2.014.689,96	R\$ 29.449.167,26	R\$ 27.434.477,30
Total	R\$ 6.522.642,72	R\$ 114.349.793,70	R\$ 107.827.150,98

A avaliação preliminar da Conitec sobre a incorporação do betadinutuximabe no SUS revela uma contraposição entre sua efetividade e seu alto custo. Argumentos a favor da incorporação destacam a eficácia comprovada do medicamento no tratamento do neuroblastoma de alto risco, demonstrada por experiências individuais e em estudos (inclusive em âmbito internacional), além da possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o sofrimento familiar. Por outro lado, os aspectos negativos mais citados são o alto custo e a dificuldade de acesso ao medicamento, que levam à judicialização e ao impacto emocional negativo para as famílias. Além disso, é defendido que o direito à saúde e à vida deve prevalecer sobre considerações econômicas.

A experiência com o betadinutuximabe, apesar dos relatos de alguns eventos adversos, mostra-se positiva, com significativa melhora na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, em comparação com as tecnologias disponíveis atualmente no SUS. A discussão ainda aborda questões éticas e de equidade, no sentido do apelo pela inclusão do medicamento no SUS.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 5 (cinco) dias do mês de setembro de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção, desde que o preço final proposto pela empresa seja aplicado para o SUS independentemente da modalidade de aquisição. Para essa decisão foram consideradas a falta de tratamentos atualmente disponíveis, e a nova proposta de preço proposto pelo demandante, desde que este valor seja aplicado para o SUS independentemente da modalidade de aquisição. Assim foi assinado o Registro de Deliberação nº 931/2024.

15 FORMALIZAÇÃO DA PROPOSTA DE PREÇO PELA EMPRESA

Após recomendação de incorporação do betadinutuximabe, foram promovidas tratativas entre a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo da Saúde e a empresa demandante, Recordati, com o objetivo de avaliar a viabilidade de concessão de descontos aplicáveis em compras descentralizadas, uma vez que a empresa havia apresentado proposta de preço para compra centralizada e a recomendação da Conitec para a incorporação foi que o valor ofertado pudesse ser praticado independente da modalidade de aquisição (compra centralizada ou descentralizada).

Como resultado das negociações, em alternativa à proposta de venda centralizada mediante importação direta, formalizou-se um desconto de 21,10% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 0% para aquisição descentralizada pelas instituições habilitadas em oncologia, Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon).

Desta forma, o valor acordado para a compra descentralizada, sob o regime de isenção de ICMS, corresponde a R\$ 39.052,81 (trinta e nove mil, cinquenta e dois reais e oitenta e um centavos) por frasco.

Para as aquisições centralizadas por importação direta, a empresa demandante manteve o compromisso de fornecimento no valor de R\$ 39.046,69 (trinta e nove mil, quarenta e seis reais e sessenta e nove centavos).

Assim, a incorporação do betadinutuximabe ao SUS, viabilizada por meio de acordos que contemplam tanto a compra centralizada quanto a descentralizada com desconto, representa um importante avanço no acesso equitativo ao tratamento do neuroblastoma de alto risco.

A medida reforça o compromisso do Estado com os princípios constitucionais da universalidade, integralidade e equidade do SUS, promovendo justiça social e garantindo o direito à saúde de forma eficiente e sustentável.

16 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 7, DE 9 DE FEVEREIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção. Ref.: 25000.007423/2024-67.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

17 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours. 2012; Disponível em: https://iicc.iarc.fr/includes/results/comparative/04_Neuroblastoma.pdf.
2. European Medicines Agency. Assessment report: Dinutuximab beta Apeiron International non-proprietary name: dinutuximab beta, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dinutuximab-beta-apeiron-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. National Cancer Institute. "Neuroblastoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version ". [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>
4. Jabbari P, Hanaei S, Rezaei N. State of the art in immunotherapy of neuroblastoma. Immunotherapy. junho de 2019;11(9):831–50.
5. Lucena JN, Alves MTS, Abib SCV, Souza GOD, Neves RPDC, Caran EMM. ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS COM NEUROBLASTOMA: 21 ANOS DE EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, SÃO PAULO. Rev paul pediatr. 10 de julho de 2018;36(3):254–60.
6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. JCO. agosto de 1993;11(8):1466–77.
7. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. Nat Rev Dis Primers. 10 de novembro de 2016;2(1):16078.
8. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. JCO. 10 de janeiro de 2009;27(2):289–97.
9. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. Paediatric Perinatal Epid. março de 2009;23(2):125–43.
10. Driscoll JJ, Rixe O. Overall Survival: Still the Gold Standard: Why Overall Survival Remains the Definitive End Point in Cancer Clinical Trials. The Cancer Journal. setembro de 2009;15(5):401–5.
11. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. 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. The Cancer Journal. setembro de 2009;15(5):395–400.
12. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 1º de outubro de 2013;3(10):a014415–a014415.

13. Paraboschi I, Privitera L, Kramer-Marek G, Anderson J, Giuliani S. Novel Treatments and Technologies Applied to the Cure of Neuroblastoma. *Children*. 7 de junho de 2021;8(6):482.
14. Cheung NK, Lazarus H, Miraldi FD, Abramowsky CR, Kallick S, Saarinen UM, et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *JCO*. setembro de 1987;5(9):1430–40.
15. Svennerholm L, Boström K, Fredman P, Jungbjer B, Lekman A, Månsson JE, et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*. setembro de 1994;1214(2):115–23.
16. Barone G, Morgenstern D, Moreno L, Anderson J, Brock P, Elliott M, et al. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. [Internet]. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group.; 2017 [citado 13 de março de 2024]. Disponível em: https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Neuroblastoma_options_3.0_Nov_17.pdf
17. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. dezembro de 2018;19(12):1617–29.
18. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Ash R, et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers*. 28 de janeiro de 2020;12(2):309.
19. Holmes K, Pötschger U, Pearson ADJ, Sarnacki S, Cecchetto G, Gomez-Chacon J, et al. Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients With Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report From the HR-NBL1/SIOPEN Study. *JCO*. 1º de setembro de 2020;38(25):2902–15.
20. Giljević JS, Rajačić N, Mikulić D, Batoš AT. Dinutuximab Beta in Children with High-Risk Neuroblastoma: Experience from a Single Center in Croatia. *Children*. 23 de junho de 2022;9(7):943.
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
22. 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*. 30 de setembro de 2010;363(14):1324–34.
23. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, et al. 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. *The Lancet Oncology*. abril de 2017;18(4):500–14.

24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;i4919.
25. GRADE. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. 2004;(328):1490–4.
26. Whicher D, Philbin S, Aronson N. An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet J Rare Dis*. dezembro de 2018;13(1):14.
27. Wieczorek A, Żebrowska U, Ussowicz M, Sokół A, Stypińska M, Dembowska-Bagińska B, et al. Dinutuximab Beta Maintenance Therapy in Patients with High-Risk Neuroblastoma in First-Line and Refractory/Relapsed Settings—Real-World Data. *JCM*. 11 de agosto de 2023;12(16):5252.
28. Mueller I, Ehlert K, Endres S, Pill L, Siebert N, Kietz S, et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD₂ antibody ch14.18/CHO. *mAbs*. 2 de janeiro de 2018;10(1):55–61.
29. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ª edição; 2014 [citado 19 de março de 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
30. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. [No title found]. *Quality of Life Research*. 2001;10(7):621–35.
31. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 19 de agosto de 2009;101(16):1131–40.
32. Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, et al. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatric Blood & Cancer*. setembro de 2016;63(9):1615–21.
33. Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, Feeny DH. 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 study1Presented in part to the meetings of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) in Paris, September 1994 and Montevideo, October 1995.1. *European Journal of Cancer*. fevereiro de 1999;35(2):248–55.
34. BRASIL M da S. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. 1º ed. Fundação Oswaldo Cruz; 2018. Disponível em: <www.saude.gov.br/bvs>
35. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. dezembro de 2021;19(1):162.
36. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. *International Incidence of Childhood Cancer Volume III - ICCIII*

[Internet]. 2017. Disponível em: <https://iicc.iarc.fr/results/comparative-tables/04-neuroblastoma.pdf>

37. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dinutuximab beta for treating neuroblastoma. Technology appraisal guidance TA538. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta538>
38. Haute Autorité de Santé (HAS). DINUTUXIMAB BETA EUSA (dinutuximab bêta), anticorps monoclonal. Disponível em https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808580/fr/dinutuximab-beta-eusa-dinutuximab-beta-anticorps-monoclonal.
39. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dinutuximab beta (Qarziba®) SMS2105. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dinutuximab-beta-qarziba-full-smc2105/>
40. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 15 de abril de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
41. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 15 de abril de 2024. Disponível em: clinicaltrials.gov.
42. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 15 de abril de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
43. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363373>.
44. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03033303>.
45. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06013618>.
46. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047535>.
47. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01467986>.
48. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00601003>.
49. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01154816>
50. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02998983>.
51. NICE. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta887/chapter/1-Recommendations>.

52. CADTH. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/olaparib-0>.

