

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

BETADINUTUXIMABE

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

O que é o neuroblastoma de alto risco (HRNB)?

O neuroblastoma é um tipo muito raro de câncer infantil, que se desenvolve fora do cérebro. Sua origem ocorre quando células nervosas chamadas neuroblastos, que se transformariam em tecido nervoso ou adrenal, não amadurecem completamente, o que faz com que cresçam de forma descontrolada, formando um tumor. No neuroblastoma, os tumores podem surgir em várias partes do sistema nervoso simpático (que controla funções corporais de forma inconsciente, como respiração, batimento cardíaco e pressão arterial), mas são mais comuns nas glândulas adrenais, localizadas acima dos rins, ou em outras áreas do abdômen, tórax ou pelve.

Embora seja raro, é o tipo mais comum de câncer pediátrico, representando cerca de 8 a 10% de todos os casos diagnosticados dessa doença em crianças. Nos Estados Unidos, por exemplo, aproximadamente 12,4 casos em cada 1 milhão de crianças são diagnosticadas com neuroblastoma. Na Europa e no Brasil há por volta de 10,2 e 8,8 registros da doença por 1 milhão de crianças, respectivamente.

O neuroblastoma é muito diversificado e pode se apresentar de várias formas e com diferentes prognósticos (previsão de como a doença vai evoluir), a depender das características biológicas e genéticas do tumor. Alguns podem desaparecer sozinhos ou se transformar em tumores benignos, como é o caso daqueles em crianças com até 12 meses de idade. Em se tratando delas, existe uma tendência à regressão espontânea dos tumores, o que é incomum em outros tipos de câncer. Em outras situações, o neuroblastoma pode se transformar em uma doença

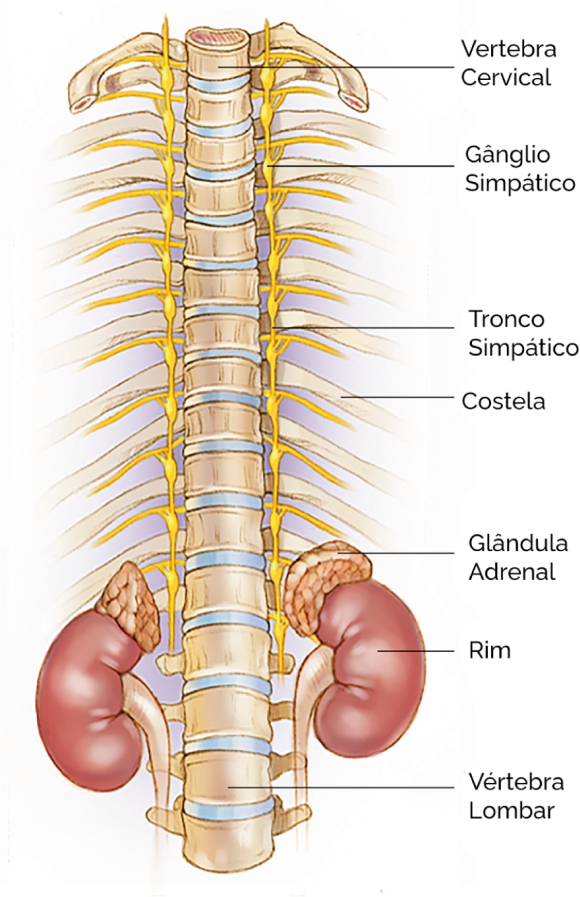


Imagem de Cancer Net

agressiva, espalhando-se rapidamente para outras partes do corpo e levando à morte. Em cerca de metade dos casos, o câncer já se espalhou para outras partes do corpo quando foi diagnosticado.

Outro aspecto importante no momento do diagnóstico é entender as características genômicas (DNA) dos tumores de neuroblastoma, porque isso ajuda a prever como a doença vai se comportar. Um sinal comum de que o tumor está mais avançado é a multiplicação de cópias adicionais do gene chamado MYCN (amplificação). Aproximadamente 25% de todos os casos de neuroblastoma têm esse gene amplificado. Em casos mais graves, essa porcentagem é ainda maior, chegando a cerca de 40%. Quando isso acontece, geralmente o tratamento e o prognóstico podem ser mais difíceis.

Existem dois tipos principais de neuroblastoma: os de alto risco (HRNB do inglês High Risk Neuroblastoma) e os recidivantes refratários (RRNB). Os HRNB são caracterizados pela presença de metástases em crianças com mais de 12 meses de idade ou pela amplificação do gene MYCN em pacientes de qualquer idade. Os RRNB ocorrem quando a doença retorna (recidiva) após pelo menos uma resposta parcial ao tratamento inicial. Ou seja, mesmo após algum sucesso no tratamento inicial, o neuroblastoma volta.

Em torno de metade de todos os pacientes com neuroblastoma são classificados como HRNB. Como nestes casos a doença já se espalhou para outra parte do corpo, a identificação desses pacientes é mais fácil, o que permite iniciar rapidamente o tratamento em centros especializados. No Brasil, cerca de metade dos casos de neuroblastoma são diagnosticados já no estágio 4, indicando uma doença avançada.

Como os pacientes com HRNA são tratados no SUS?

O principal objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida global (tempo que o paciente permanece vivo após concluir o tratamento) e evitar a recorrência do câncer. Sua condução depende de vários fatores, incluindo a idade da criança, a extensão do câncer no momento do diagnóstico e as características biológicas do tumor.

No Brasil, não existem protocolos ou diretrizes clínicas para orientar o tratamento do HRNB. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos recomenda que o tratamento seja realizado em três fases: indução, consolidação e manutenção ou pós-consolidação.

A fase de **indução** busca reduzir o tamanho do tumor primário e as lesões metastáticas. Para isso, é recomendada a quimioterapia de indução e a cirurgia, podendo a quimioterapia ser realizada antes da retirada do tumor.

Na segunda fase, a terapia de **consolidação**, o objetivo do tratamento é eliminar possíveis resíduos da doença com quimioterapia de alta dosagem, seguida pelo transplante de células-tronco, que busca erradicar as células cancerosas e restaurar a função da medula óssea. Também é realizada radioterapia.

Por fim, na terceira fase, chamada de **manutenção ou pós-consolidação**, busca-se combater possíveis resquícios de células cancerosas e prevenir a recorrência da doença. Aqui, utiliza-se o ácido retinóico, também conhecido como isotretinoína, para promover a diferenciação das células de neuroblastoma, e a imunoterapia, que ativa o sistema imune do corpo para erradicar quaisquer células cancerosas restantes.

O tratamento combinado usado nas fases de indução e consolidação do tratamento do neuroblastoma geralmente reduz muito a carga tumoral, podendo levar ao desaparecimento aparente ou completo do câncer. No entanto, é um desafio eliminar por completo os resíduos do câncer e prevenir a recorrência e disseminação pelo corpo. Por isso, o tratamento de manutenção é tão importante. A imunoterapia anti-GD2 (por exemplo, com o betadinutuximabe) tem se mostrado uma alternativa promissora e interessante para esta fase do tratamento, pois atua em uma substância chamada GD2, presente em grande quantidade no neuroblastoma, mas pouco verificada nos tecidos normais.

Cabe destacar que não há medicamentos imunoterápicos para o tratamento de manutenção de neuroblastoma disponíveis no SUS, sendo disponibilizado para essa população apenas tratamento de suporte, que inclui o ácido retinóico.

Medicamento analisado: betadinutuximabe

A empresa *Recordati Rare Disease* solicitou à Conitec a incorporação, ao SUS, do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção.

O betadinutuximabe, pertencente ao grupo de imunobiológicos, é um anticorpo monoclonal, isto é, uma espécie de proteína que, ao se conectar com células tumorais, ativa o sistema imunológico que responde atacando estas células. Sua aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi para as seguintes indicações: (i) 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, e (ii) pacientes com histórico de neuroblastoma recidivante ou refratário, com ou sem doença residual.

A apresentação deste medicamento é em solução de 4,5 mg/mL para infusão, sendo que sua embalagem contém uma ampola com 20 mg/4,5mL de betadinutuximabe. O tratamento tem a duração de cinco ciclos de 35 dias, não podendo haver interrupção. A dose recomendada, por ciclo de tratamento, é de 100 mg por metro quadrado da superfície do corpo humano. O cálculo da dose deve ser feito pelo médico, considerando o peso e a altura do paciente. Existe duas formas de administração do medicamento: (i) infusão contínua durante os primeiros dez dias de cada ciclo, totalizando 240 horas, ou (ii) cinco infusões diárias ao longo de oito horas, nos primeiros cinco dias de cada ciclo.

Na análise sobre a eficácia e a segurança do betadinutuximabe, foi comparado o uso deste medicamento associado ao ácido retinóico com o uso isolado do ácido retinóico. Em geral, considerando o intervalo de cinco anos, identificou-se que os pacientes tratados com betadinutuximabe associado ao ácido retinóico tiveram maior sobrevida global e sobrevida livre de eventos (período após o fim do tratamento em que o paciente permanece sem apresentar complicações ou outros eventos, como a recidiva do câncer). Todavia, é importante ressaltar que a qualidade da evidência foi considerada muito baixa, cenário comum quando se trata de doenças ultrarraras.

Em relação à análise econômica, a Conitec realizou uma nova análise com ajustes no modelo proposto pelo demandante. Essa análise identificou que o uso desse medicamento representa um custo adicional de R\$ 1.034.214,10. Levando-se em conta o custo adicional do tratamento e o benefício que ele proporciona, chegou-se ao valor de R\$ 601.978,04 para que se obtenha uma melhora na qualidade de vida de um paciente pelo período de um ano. Também foi realizada, pela Conitec, uma nova análise do impacto orçamentário, tendo em vista que foi considerado que o número de pacientes aptos (elegíveis) ao uso do betadinutuximabe foi subestimado no cálculo inicialmente proposto pelo demandante. Nesta nova análise, o impacto orçamentário seria de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 36,4 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 198,3 milhões em cinco anos, caso a tecnologia em avaliação seja incorporada.

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 gabapentrina 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 sobrevivência 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)descobrimo 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](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção. Esse tema foi discutido durante a 129ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 08, 09 e 10 de maio de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou elevado o impacto orçamentário e a relação entre o custo adicional e o benefício obtido com o seu uso.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 32, durante 20 dias, no período de 18/06/2024 a 08/07/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 242 contribuições, todas favoráveis à incorporação, ao SUS, do beradinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção. Entre os argumentos apresentados, os participantes destacaram a dificuldade de acesso ao medicamento devido ao seu alto custo, assim como a sua efetividade, que representa mais uma opção de tratamento para essa condição de saúde e que promove maior qualidade de vida aos seus usuários. Aqueles com experiência no uso do betadinutuximabe, ressaltaram seu impacto positivo no controle do neuroblastoma, que aumenta a sobrevida e as chances de cura. Em relação aos efeitos negativos, mencionaram os eventos adversos, na maioria das vezes, toleráveis e de fácil manejo clínico. A quimioterapia foi a tecnologia mais citada por aqueles que tinham experiência com outros tratamentos para a mesma condição. Os participantes observaram que esses tratamentos convencionais podem, em alguns casos, permitir o controle da doença e a sobrevida, mas também apresentam diversas consequências negativas, como alto risco de recidiva, toxicidade elevada, presença de eventos adversos e alta letalidade. Em relação às contribuições técnicas e científicas, essas ressaltaram a eficácia e segurança do medicamento. O demandante também apresentou uma nova proposta comercial, com o valor unitário de R\$ 39.046,69, caso a compra seja feita de forma centralizada e o medicamento seja importando diretamente da filial da empresa na Inglaterra. Com base neste novo preço, chegou-se ao valor de R\$ 305.660,33 para que se obtenha uma melhora na qualidade de vida de um paciente pelo período de um ano. Isso significa que, ao longo de cinco anos, o impacto orçamentário adicional seria de R\$ 107.827.150,98.

Recomendação final da Conitec

A 133ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 4 e 5 de setembro de 2024. No dia 5 de setembro de 2024, o Comitê de Medicamentos recomendou, por unanimidade, a incorporação, ao SUS, do beradinutuximabe 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, os membros consideraram a falta de alternativas terapêuticas para estes pacientes, assim como a nova proposta de preço ofertada pelo demandante, que diminui a razão de custo efetividade incremental e o impacto orçamentário.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e

do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde - Substituto, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco na fase de manutenção.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).

Formalização da proposta de preço pela empresa

Após a recomendação de incorporação do betadinutuximabe, ao SUS, foram realizadas negociações entre a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) e a empresa demandante, a Recordati, para garantir que o preço acordado pudesse ser assegurado tanto em compras centralizadas quanto descentralizadas. Como resultado, foi definido, para compras descentralizadas, um desconto de 21,10% sobre o preço máximo de venda do medicamento ao governo (PMVG), com isenção de ICMS, chegando ao valor de R\$ 39.052,81 por cada frasco do betadinutuximabe. Para as compras centralizadas, realizadas por importação direta pelo Ministério da Saúde, manteve-se a proposta original de R\$ 39.046,69 por frasco.

Com base nesses novos valores, foram mantidos, para a compra centralizada, o custo de R\$ 305.660,33 para se obter uma melhora na qualidade de vida de um paciente pelo período de um ano, e o impacto orçamentário adicional de R\$ 107.827.150,98 ao longo de cinco anos. No caso da compra descentralizada, o valor para se obter a melhora na qualidade de vida de um paciente pelo período de um ano passou a ser de R\$ 305.709,02, com impacto orçamentário adicional de R\$ 107.843.521,35 em cinco anos.