



Brasília, DF | maio de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Relatório preliminar

Betadinutuximabe

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 Econômico-Industrial 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

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Características das populações controle e imunoterapia | 26 |
| Tabela 2. Análise multivariada da coorte de análise..... | 29 |
| Tabela 3. Resultados do caso base do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante | 46 |
| Tabela 4. Parâmetros de custo empregados no modelo | 48 |
| Tabela 5. Resultados do caso base do novo modelo de custo-utilidade. | 50 |
| Tabela 6. Estimativa da população elegível em um horizonte temporal de 5 anos | 51 |
| Tabela 7. Resultados da análise do demandante..... | 52 |
| Tabela 8. Estimativa da população elegível do parecerista | 52 |
| Tabela 9. Resultado da nova AIO – Cenário 1 | 53 |
| Tabela 10. Resultado da nova AIO - Cenário 2..... | 53 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1. Ficha técnica do betadinituximabe | 15 |
| Quadro 2. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do demandante..... | 18 |
| Quadro 3. Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa do parecerista | 20 |
| Quadro 4. Estratégias de busca dos pareceristas | 20 |
| Quadro 5. Motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo demandante | 24 |
| Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica realizada pelo demandante. | 30 |
| Quadro 7. Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE..... | 33 |
| Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante | 38 |
| Quadro 9. Custos do tratamento com betadinituximabe empregados no modelo de custo-utilidade do demandante. | 41 |
| Quadro 10. Medicamentos administrados concomitantemente ao betadinituximabe para o manejo da dor por ciclo empregados no modelo de custo-utilidade do demandante. | 42 |
| Quadro 11. Incidência de eventos adversos por tipo de tratamento empregados no modelo de custo-utilidade do demandante. | 43 |
| Quadro 12. Custos de acompanhamento dos pacientes empregados no modelo de custo-utilidade do demandante. | 45 |
| Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento de neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia. | 55 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Representação esquemática das fases de tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) | 14 |
| Figura 2. Estratégias de busca do demandante | 19 |
| Figura 3. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos | 22 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | |
|---|----|
| Figura 4. Visão geral do tratamento do estudo HR-NBL1/SIOPEN..... | 26 |
| Figura 5. Análise populacional comparando população controle (PC) versus população submetida à imunoterapia (PI) para sobrevida livre de eventos | 27 |
| Figura 6. Análise populacional comparando população controle (PC) versus população submetida à imunoterapia (PI) para sobrevida global..... | 28 |
| Figura 7. Análise populacional comparando população controle (PC) versus população submetida à imunoterapia (PI) para incidência cumulativa de progressão/recaída e mortalidade sem recidiva. | 29 |
| Figura 8. Risco de viés do estudo Ladenstein et al, 2020..... | 31 |
| Figura 9. Estrutura do Modelo Markov..... | 41 |
| 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. | 47 |
| Figura 11. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe | 48 |
| Figura 12. Gráfico de tornado | 50 |
| Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística..... | 50 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sumário

| | |
|--|----|
| 1 APRESENTAÇÃO..... | 8 |
| 2 CONFLITOS DE INTERESSE | 8 |
| 3 RESUMO EXECUTIVO..... | 9 |
| 4 INTRODUÇÃO | 12 |
| 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 15 |
| 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 18 |
| 6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos pelo demandante | 18 |
| 6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos pelos pareceristas..... | 19 |
| 6.3 Resultados da busca..... | 21 |
| 6.4 Descrição dos estudos selecionados pelos pareceristas | 22 |
| 6.5 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do demandante | 30 |
| 6.6 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza da evidência do parecerista | 31 |
| 6.7 Evidências adicionais..... | 35 |
| 7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 38 |
| 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 54 |
| 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 54 |
| 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 56 |
| 11 PERSPECTIVA DO PACIENTE | 57 |
| 12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 59 |
| 13 REFERÊNCIAS..... | 59 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1 APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas apresentadas pela demandante, *Recordati Rare Disease*, em 18 de janeiro de 2024, 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 retinoico, 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 retinoico 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 retinoico *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,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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: O uso do betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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): foram selecionadas cinco tecnologias potenciais para o 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. São eles: naxitamabe (anticorpo monoclonal anti-GD2), dasatinib e alisertib (inibidores de tirosina quinase), nifurtimox (estimulador de apoptose) e racotumomab (anticorpo monoclonal). O único com registro sanitário na Anvisa e FDA para a condição é o naxitamabe, e com avaliação pelo NICE pausada.

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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 betadintuximabe 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.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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).

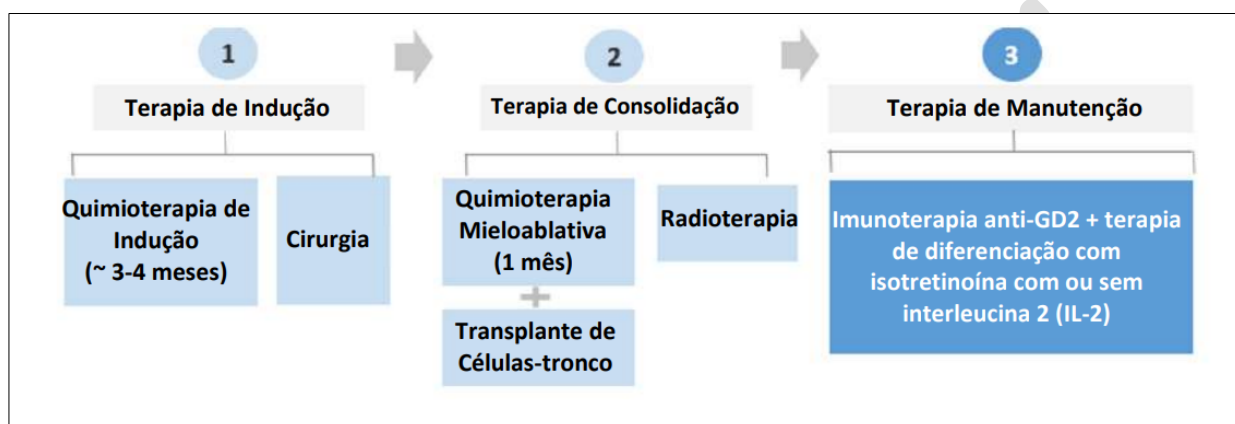
Outro aspecto importante é a caracterização genômica dos tumores de neuroblastoma no momento do diagnóstico e por fornecer informações sobre o prognóstico do paciente. A amplificação do gene MYCN - um biomarcador amplamente utilizado para estratificar o risco de NB, está associada a estágios tumorais 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 retinoico (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 retinoico 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 retinoico.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha técnica do betadinituximabe

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | |
|---|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Betadinituximabe |
| 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 betadinituximabe. |
| Fabricante | Fabricado por: Patheon Italia S.P.A Ferentino – Itália Importado por: <i>Recordati Rare Disease</i> |
| Indicação aprovada na ANVISA | <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>O tratamento com Qarziba® consiste em 5 ciclos consecutivos, cada um com uma duração de 35 dias. A dose individual é determinada com base na área de superfície corporal e deve totalizar 100 mg/m² por ciclo.</p> <p>São possíveis dois modos de administração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>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</p> |

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 betadinituximabe. 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 RNRB, independentemente da idade ou sexo |
| Intervenção | Qarziba® (betadinutuximabe) utilizado em qualquer regime |
| Comparador | Qualquer tratamento; padrão de tratamento |
| Desfechos | Sobrevida global (OS), sobrevivida livre de evento (EFS), sobrevivida livre da doença (DFS), sobrevivida 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 retinoico (isotretinoína) |
| Desfechos | Sobrevida global, sobrevivida 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 retinoico é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção comparado ao ácido retinoico isoladamente?

Crítérios 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 |
|------|------------|-------------|
|------|------------|-------------|

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | |
|--|--|-----|
| Medline (via Pubmed) 15/02/2024 | ("Neuroblastoma"[Mesh] OR "neuroblastoma*" [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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

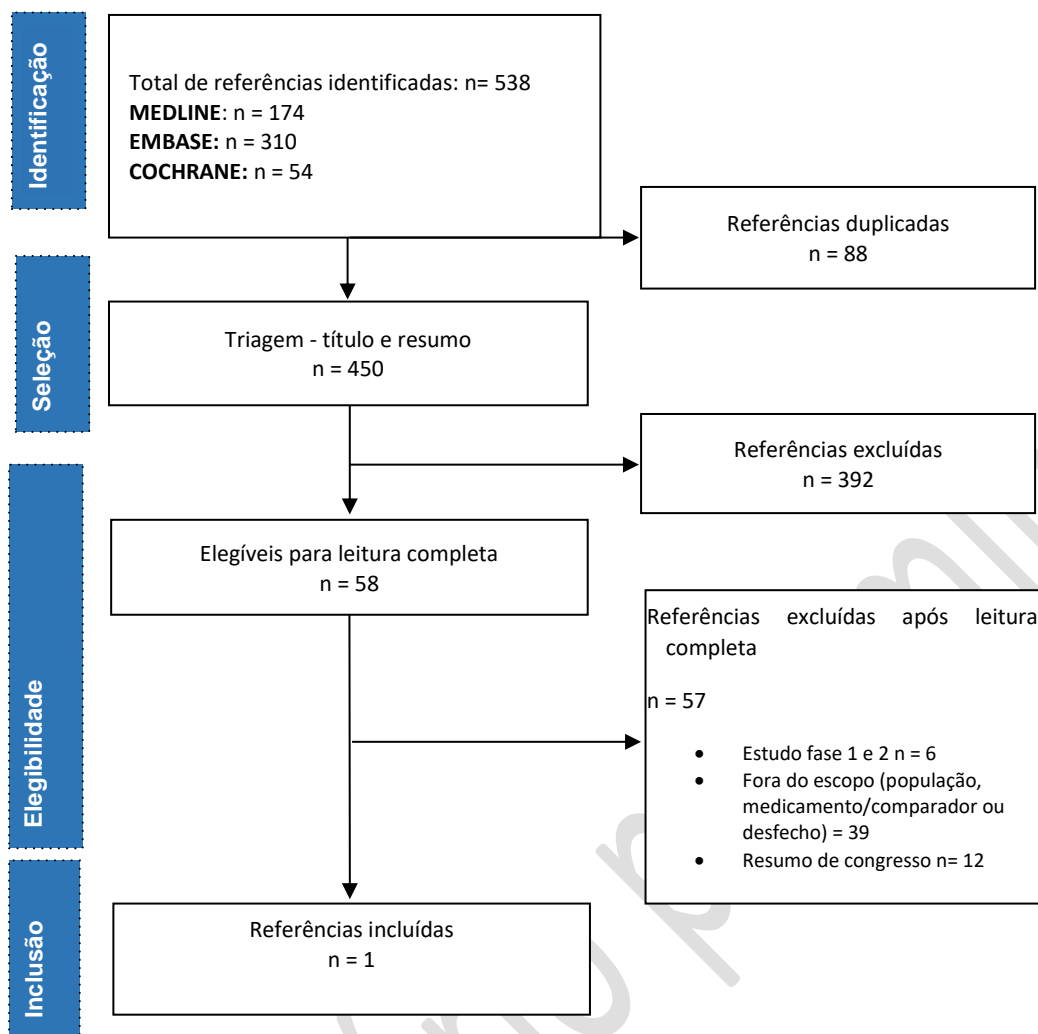


Figura 3. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos

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 betadinituximabe associado ao ácido retinoico no tratamento de manutenção de pacientes com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

neuroblastoma de alto risco. Na ocasião, o comparador foi o ácido retinoico 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 retinoico. 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 retinoico *versus* ácido retinoico isoladamente foi descontinuada e todos os pacientes passaram a receber o betadinutuximabe, sendo randomizados nos grupos betadinutuximabe + ácido retinoico + IL-2 e betadinutuximabe + ácido retinoico (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 retinoico em comparação com pacientes tratados apenas com ácido retinoico 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 retinoico (associado ou não ao IL-2) com uma coorte histórica de pacientes tratados apenas com ácido retinoico 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

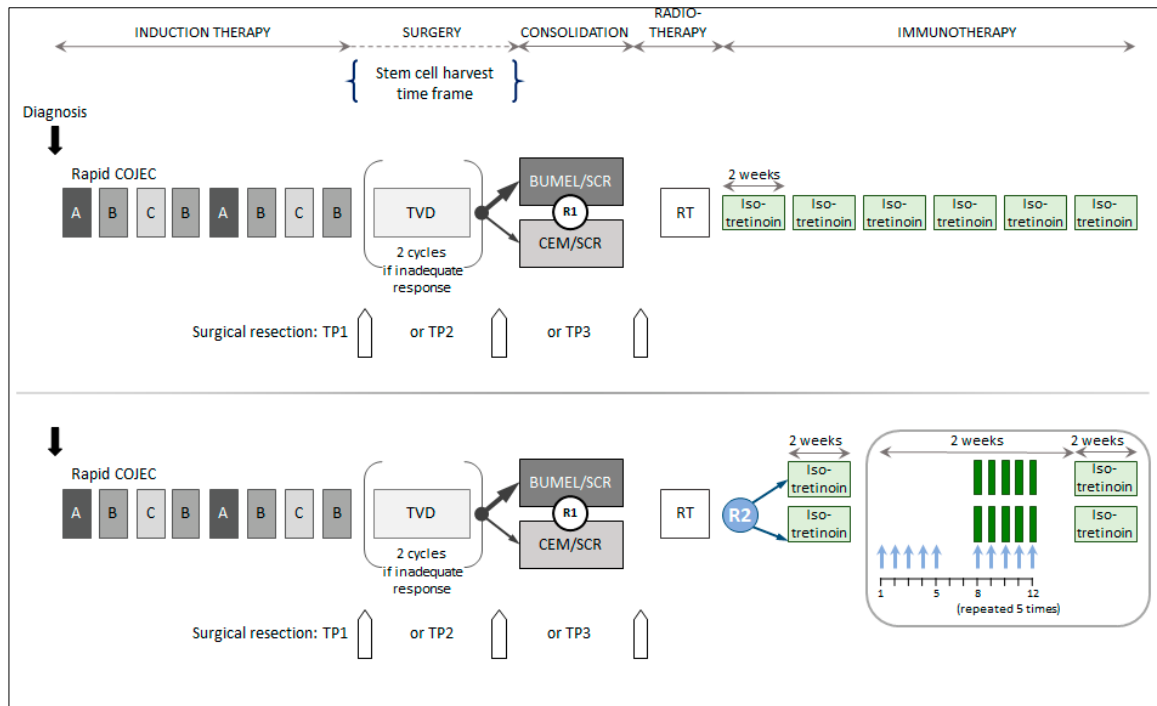
A seguir serão apresentados os resultados do estudo selecionado pelos pareceristas (18).

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 retinoico e outra apenas com ácido retinoico 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 retinoico (população controle) no período entre 2002 e 2009 (23). A coorte controle consistiu em pacientes que foram originalmente randomizados para receber

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

quimioterapia de alta dose com bussulfano e melfalano (BuMel) ou com carboplatina, etopósídeo e melfalano (CEM) (23). A figura 4 apresenta a visão geral do desenho do estudo.



| | | | |
|-------------------------------|--|--|--|
| A | Course A | Vincristine Carboplatin Etoposide | 1.5 mg/m ² (maximum dose 2 mg) x 1 day 750 mg/m ² x 1 day 175mg/m ² x 2 days |
| B | Course B | Vincristine Cisplatin | 1.5 mg/m ² (maximum dose 2 mg) x 1 day 80 mg/m ² ctn. over 24 hours |
| C | Course C | Vincristine Etoposide Cyclophosphamide | 1.5 mg/m ² (maximum dose 2 mg) x 1 day 175 mg/m ² x 2 days 1050 mg/m ² x 2 days |
| TVD | Altered chemotherapy (optional 2 cycles) | Topotecan Vincristine Doxorubicin | 1,5 mg/m ² x 5 days 2 mg/m ² ctn. over 48 hours 50 mg/m ² ctn. over 48 hours |
| BUMEL/SCR¹⁾ | BUMEL | Busulfex Melphalan | <9kg: 1mg/kg; 9kg to <16kg: 1.2 mg/kg; 16kg to 23kg 1.1mg/kg; >23kg to 34kg: 0.95 mg/kg; >34kg: 0.8mg/kg x 5 days 140 mg/m ² x 1 day |
| CEM/SCR¹⁾ | CEM | Carboplatin Etoposide Melphalan | AUC 4.1 mg/ml.min/day x 4 days (based on the GFR rate) ≤12kg: 11.3 mg/kg/day; >12kg: 338 mg/m ² /day x 4 days ≤12kg: 2.3 mg/kg/day; >12kg: 70 mg/m ² /day x 3 days |
| RT | Radiotherapy | | Fractionated radiotherapy (21Gy) given in 14 fractions of 1.5Gy over not more than 21 days |
| Iso-tretinoin | Retinoic Acid | Isotretinoin | 160 mg/m ² /day divided into two equal doses given orally twice a day for 14 days |
| | Immunotherapy | Ch14.18/CHO | 20mg/m ² /day ²⁾ in 8 hours x 5 days |
| ↑↑↑↑↑ | | Aldesleukin (IL-2) | 6 MIU/m ² /day subcutaneously on 5 consecutive days over 2 weeks |
| | Possible time points for surgical resection | | |
| R1 | R1 – High dose therapy randomisation | | |
| R2 | R2 – ch14.18/CHO based immunotherapy randomisation | | |

¹⁾ Stem Cell Reinfusion

²⁾ Infants and children with a body weight below 12kg will be dosed at 0.67mg/kg/day. In infants weighing ≤ to 5 kg, a further 1/3 dose reduction is advised

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 | 140 | 37% |
| | Masculino | 286 | 238 | 63% |
| Idade | <1.5 anos | 64 | 55 | 14% |
| | 1.5-<5 anos | 333 | 254 | 67% |
| | ≥5 anos | 69 | 69 | 18% |
| | Mediana | 2,70 | 2,87 | |
| Estágio | Localizado | 60 | 32 | 8% |
| | Estágio 4 | 406 | 339 | 90% |
| | Estágio 4s | 0 | 7 | 2% |
| MYCN Estágio 4 | MNA NR | 27 | 16 | 4% |
| | MNA no | 217 | 197 | 61% |
| | MNA yes | 162 | 126 | 39% |
| CM | NR | 23 | 23 | 6% |
| | 0 | 60 | 32 | 9% |
| | 1 | 70 | 35 | 10% |
| | 2 | 136 | 112 | 32% |
| | 3 | 120 | 112 | 32% |
| | >3 | 57 | 64 | 18% |
| TVD administrado | NR | 23 | 10 | 3% |
| | No | 391 | 250 | 68% |
| | Yes | 52 | 118 | 32% |
| Cirurgia | CME | 318 | 261 | 75% |
| | IME | 101 | 87 | 25% |
| Status anterior a TAD | NR | 25 | 33 | 9% |
| | CR | 174 | 116 | 34% |

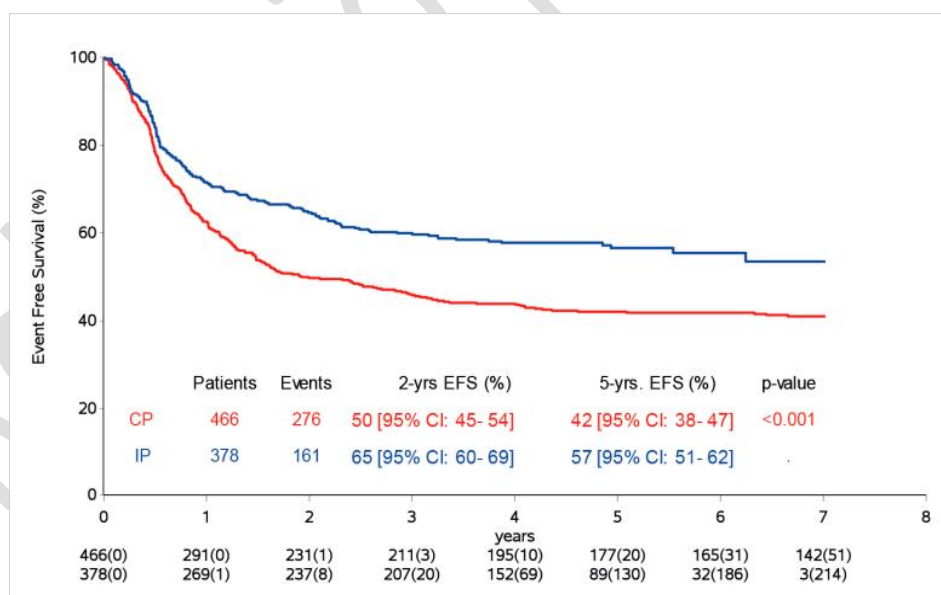
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Características | População Controle | | População Imunoterapia | | |
|------------------------------|--------------------|-----|------------------------|-----|-----|
| | n | % | n | % | |
| TAD | VGPR | 159 | 36% | 149 | 43% |
| | PR | 108 | 24% | 80 | 23% |
| | 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 betadinituximabe comparada a 42% (IC95% 38 a 47%) na população tratada apenas com ácido retinoico, 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).

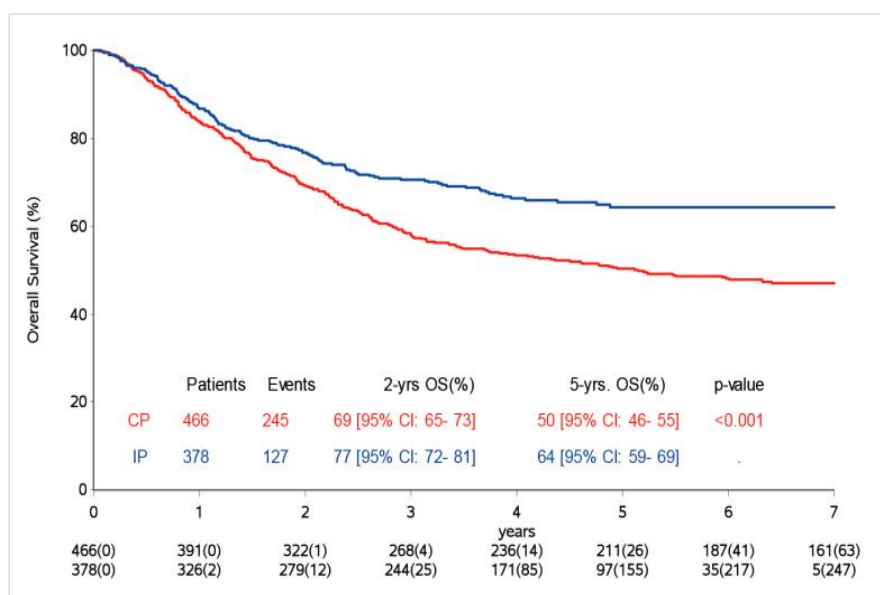


Legenda: CP, coorte controle tratada apenas com ácido retinoico; IP, coorte tratada com betadinituximabe mais ácido retinoico.

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

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

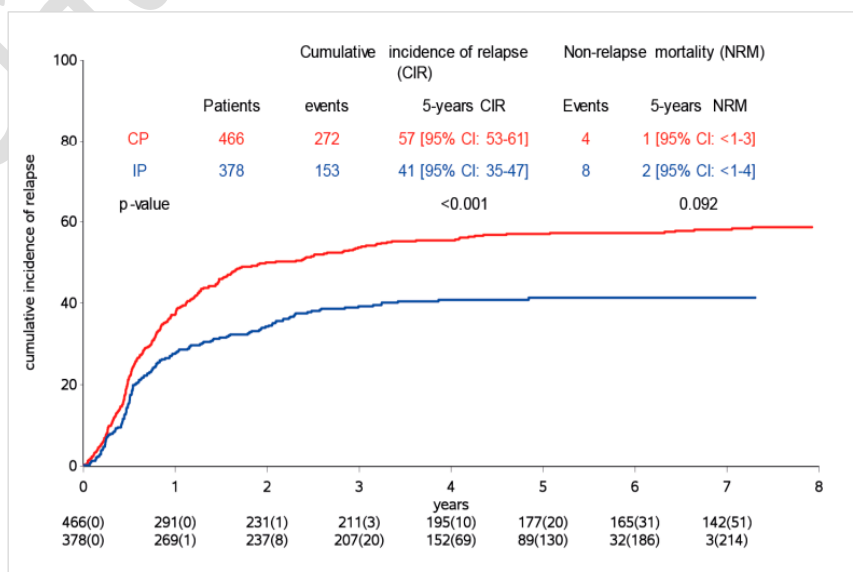
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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

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.

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).



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Figura 7. Incidência cumulativa de eventos de recaída da coorte tratada com betadinutuximabe e ácido retinoico *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 histórico | 1,6 (1,2-2,1) | 0,001 |
| CEM | | 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)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 vies 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 vies 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 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | 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; JBI: *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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe. Ácido retinoico a 160 mg/m²/dia foi administrado por 14 dias por até seis ciclos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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% 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 hipoxia foi observada em quatro pacientes, e tratada com administração de oxigênio. Segundo os autores, esses resultados confirmam os benefícios e a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

viabilidade da terapia de manutenção com betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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 betadinituximabe 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 Landstein <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 | Adequado. |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | |
|---|---|--|
| | pacientes que participaram do estudo de Landestein <i>et al.</i> (20). | |
| 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) 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”. | Adequado |
| 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 | Adequado |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| | para os primeiros 10 anos e anuais após este período. | |
| 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 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 | Adequado |
| 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. |

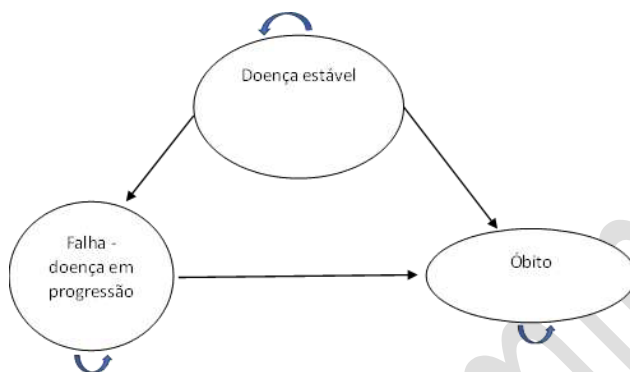
LEGENDA: RA: ácido retinoico ou isotretinoína; IL-2: interleucina 2; AIC: *Akaike Information Criterion*; BIC: *Bayesian Information Criterion*; CMED: câmara de regulação do mercado de medicamentos; SIGTAP: sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órtese, prótese e materiais 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 betadintuximabe 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 betadintuximabe empregados no modelo de custo-utilidade do demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Item | Valor unitário | Quantidade | Fonte |
|--------------------------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Betadinituximabe 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 betadinituximabe receberam ainda medicamentos concomitantes para o manejo da dor, conforme descrito no quadro 10.

Quadro 10. Medicamentos administrados concomitantemente ao betadinituximabe 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 betadinituximabe 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 <

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

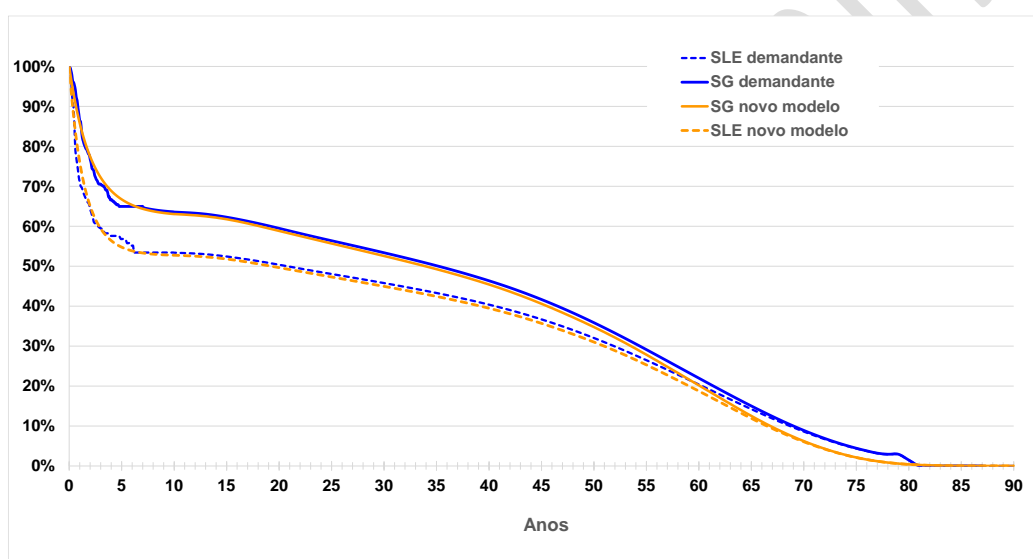


Figura 10. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinutuximabe.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

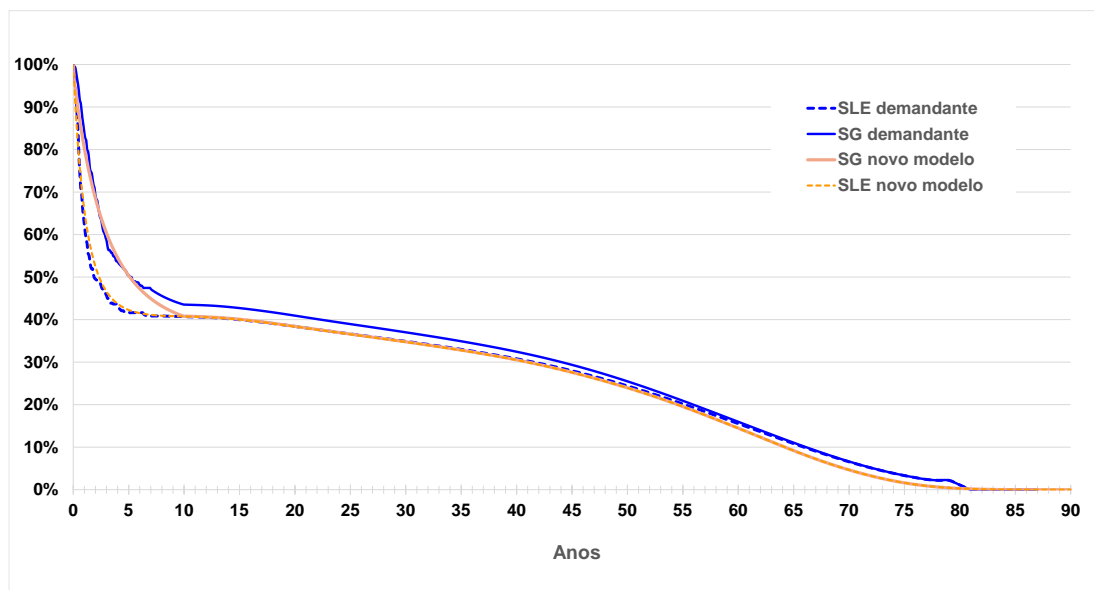


Figura 11. Curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de eventos do modelo do demandante e do novo modelo para os pacientes tratados com betadinituximabe

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 |
|--|----------------|---------------------------------|
| Betadinituximabe (por ciclo) | R\$ 237.415,24 | Opinião de especialista, SIGTAP |
| Administração betadinituximabe (por ciclo) | R\$ 3.594,42 | e |
| Monitoramento durante tratamento com betadinituximabe (por ciclo) | R\$ 15,90 | CMED (PMVG 18%) |
| 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 betadinituximabe (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 | |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | |
|--|---------------|
| 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 |
| Betadintuximabe + 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 betadintuximabe 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).

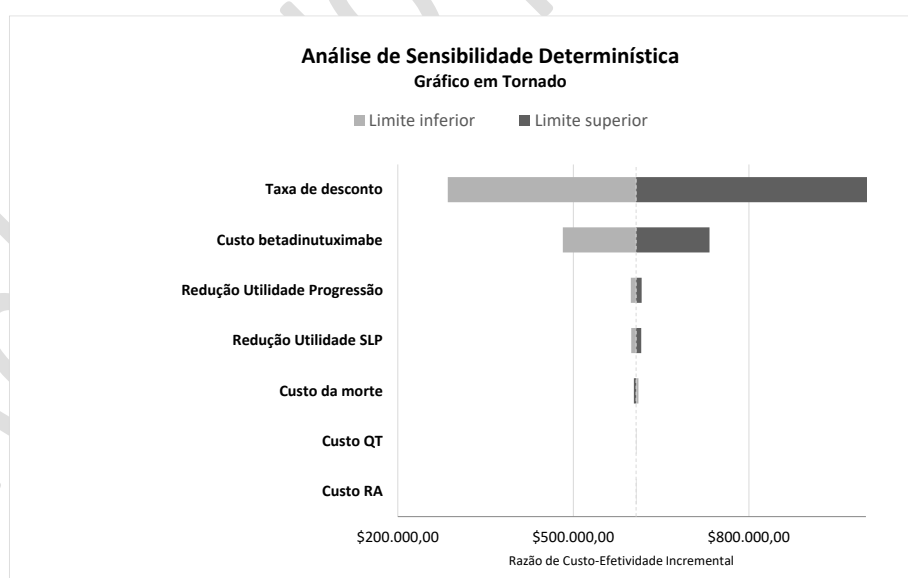


Figura 12. Gráfico de tornado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

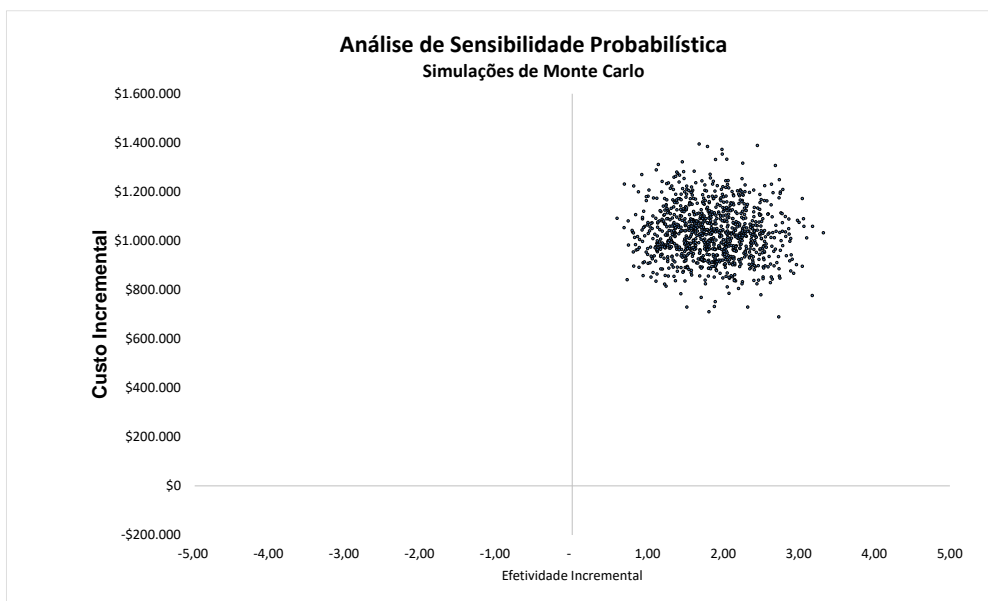


Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística

Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do betadinituximabe 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 betadinituximabe. 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 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|
| 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 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|
| 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 sobrevivida 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 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | | | | | |
|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|-----|----------------|
| 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 betadintuximabe 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 betadintuximabe 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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(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, foram selecionadas cinco tecnologias potenciais para a indicação deste relatório (Quadro 13).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento de neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise | Avaliação Agências de ATS |
|------------------------|--|----------------------|--|--|--|
| Naxitamabe (Danyelza®) | Anticorpo monoclonal anti-GD2 | IV | Fase 2 ^{a,b} (43) Fase 2 ^b (44) Fase 2 ^a (45) Fase 4 ^d (46) | Anvisa (2023) FDA (2020) EMA: sem registro, somente designação de órfão (2018) | NICE: esperando elaboração CADTH: sem avaliação |
| Dasatinib (Sprycel®) | Inibidor de tirosina quinase | VO | Fase 2 ^c (47) | Anvisa, EMA e FDA: Sem registro para a indicação | NICE e CADTH: sem avaliação |
| Nifurtimox (Lampit®) | Estimulador de apoptose, antiparasitário | VO | Fase 2 ^c (48) | Anvisa, EMA e FDA: Sem registro para a indicação | NICE e CADTH: sem avaliação |
| Alisertib | Inibidor de proteína quinase | VO | Fase 2 ^c (49) | Anvisa, EMA e FDA: Sem registro para a indicação | NICE e CADTH: sem avaliação |
| Racotumomab | Anticorpo monoclonal | Intradérmico | Fase 2 ^c (50) | Anvisa, EMA e FDA: Sem registro para a indicação | NICE e CADTH: sem avaliação |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

^a recrutando

^b ativo, não recrutando

^c completo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

^d não recrutando ainda

O naxitamabe (Danyelza[®]) é um anticorpo monoclonal anti GD2 que já possui registro na Anvisa (2023) e FDA (2020) para o tratamento de pacientes pediátricos de 1 ano de idade ou mais e pacientes adultos que apresentam neuroblastoma de alto risco recidivado ou refratário nos ossos ou na medula óssea que apresentaram resposta parcial, resposta mínima ou doença estável à terapia anterior. Existem quatro ensaios clínicos (fase 2 e 4) em andamento ou finalizados com o naxitamabe na condição deste relatório. Não houve avaliação pelas agências de ATS CADTH(51) e a avaliação pelo NICE (52) está pausada.

As demais tecnologias já possuem ensaio clínico completo e não possuem registro para neuroblastoma, nem avaliação pelas agências de ATS. O dasatinib (Sprycel[®]) é um inibidor de tirosina quinase em vários receptores (Yes, Bcr, Abl, Kit, EPH, Ddr2, Lck, Src e Fyn). O nifurtimox (Lampit[®]) é um medicamento utilizado contra infecção de *Trypanosoma cruzi*, e possui ação estimuladora de apoptose. O alisertib é um inibidor de tirosina quinase Aurora. O racotumomab é um anticorpo monoclonal com ação moduladora da proteína P3.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 betadintuximabe 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 betadintuximabe 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 REFERÊNCIAS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.p
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 Epidemiol. 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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, Pötschger, Valteau-Couanet, Luksch, Castel, Ash, 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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://bvsmms.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>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

