

NOTA TÉCNICA Nº111/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5032116-16.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 16/01/2023
- 1.5. Data da Resposta: 26/01/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 27/02/2014 – 08 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neuroblastoma estágio 4 – CID C74.9

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**
Dinutuximabe Beta 10mg
- 4.2. Princípio Ativo: BETADINUTUXIMABE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1767800010011
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS:
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há outras opções com a mesma eficácia

Não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>)

Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: BETADINUTUXIMABE

4.7.2. Laboratório: GLOBAL REGULATORY PARTNERS BRASIL EIRELI

4.7.3. Marca comercial: QARZIBA

4.7.4. Apresentação: 4,5MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4,5ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 56.206,26

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: não disponível

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O dinutuximab é um anticorpo monoclonal direcionado contra célula tumorais que expressam determinadas proteínas nas suas membranas celulares.

Em 2010 Yu AL et cols conduziram um trabalho publicado no New England Journal of Medicine. O critério de inclusão envolvia, dentre outras características, ter recebido previamente terapia de indução e transplante autólogo de medula óssea. Pacientes no grupo controle recebiam isotretinoína. Pacientes no grupo intervenção receberam dinutuximab e sargramostim. O desfecho primário (aquele sobre o qual se debruça o desenho estatístico que planeja o trabalho) foi a sobrevida livre de eventos (*Event-Free Survival*). EFS foi definido como o tempo até a ocorrência de relapso, progressão da doença, câncer secundário, morte ou (caso nada tenha ocorrido) o último contato que se teve com o paciente. Cento e treze pacientes foram recrutados para cada braço do estudo e tiveram seus dados analisados. O grupo controle alcançou o desfecho primário em 66% dos casos dentro de 2 anos. O grupo intervenção alcançou o desfecho primário em 46% dos casos dentro de 2 anos.

Quando se analisa a sobrevida global (tempo até morte ou último contato que se teve com o paciente) dentro de 2 anos de observação, o grupo controle alcançou desfecho em 75% e o grupo intervenção alcançou o desfecho em 86% dos casos. O número necessário de tratamento (NNT) foi de aproximadamente 9.

Em 2019, uma revisão sistemática com metanálise conduzida pela Cochrane procurou trabalhos que avaliassem a eficácia do medicamento após uma fase de quimioterapia e de

transplante autólogo de medula. Foi identificado apenas uma publicação (citada acima) com qualidade suficiente para ter seus dados analisados.

Não é possível dizer que o dinutuximab seja um fármaco normalmente utilizado no tratamento de pacientes com neuroblastoma. Existem alguns estudos de fase II (aqueles em que um número pequeno – em torno de 30 pacientes – são expostos à droga para avaliar sua segurança e permitir análises de exames complementares em seres humanos) publicados, mas foi encontrado apenas um estudo de fase III (aqueles com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento, permitindo entender o benefício da droga e seus eventos adversos). Assim, também não é possível determinar o impacto que a droga realmente tem nos pacientes com neuroblastoma.

O SUS propõe a utilização de um tratamento de manutenção com isotretinoína. A existência de apenas um trabalho sem replicação de boa qualidade não permite afirmar com razoável grau de certeza se a terapia com dinutuximab é realmente superior.

Pode-se dizer que com o uso do dinutuximab, objetiva-se que a criança leve mais tempo até chegar em um dos seguintes desfechos: tempo até a ocorrência de relapso, progressão da doença, câncer secundário ou morte. Não se pode tecer comentários sobre qualidade de vida relacionada à terapêutica.

O Reino Unido, por meio do NICE, emitiu parecer desfavorável à adoção do dinutuximab pela ausência de evidência científica robusta e seu alto valor, impedindo uma margem razoável de custo-benefício.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Não é possível determinar com certeza o benefício do medicamento em questão, sendo necessárias mais publicações de qualidade sobre a droga em questão. Chama atenção que após 10 anos da primeira publicação de qualidade e relevância, outra não tenha se repetido. Por outro lado, trata-se de uma doença rara e que o único estudo de qualidade já publicado identificou um bom resultado de sobrevida (ainda que como um desfecho secundário).

O custo do dinutuximab nos Estados Unidos da América é de USD 12.413,00 por 17,5 mg (5 mL). O PIB per capita brasileiro de 2018 consultado na página do IBGE foi de R\$ 33.593,82. Tipicamente, um medicamento que apresenta adequada relação entre custo e efetividade é aquele que custa até 2-3 vezes o valor do PIB per capita.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O parecer é desfavorável ao uso do medicamento dinutuximabe. O perfil clínico em questão parece ser diferente daquele em que a droga foi estudada e teve algum benefício comprovado.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1324-34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123. PMID: 20879881; PMCID: PMC3086629.

Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, Tytgat GA. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy postconsolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 24;4(4):CD012442. doi: 10.1002/14651858.CD012442.pub2. PMID: 31016728; PMCID: PMC6479178.

Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442501.

<https://www.nice.org.uk/news/article/long-term-benefit-of-neuroblastoma-treatment-is-too-uncertain-says-nice>

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA538>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000TOC.cfm

