

## NOTA TÉCNICA Nº 62/2023 - NAT-JUS/SP

### 1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5031047-46.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 12/01/2023
- 1.5. Data da Resposta: 23/01/2023

### 2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/06/2014 – 08 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Ganglioneuroblastoma Retroperitônio de Alto Risco (EIV) com infiltração medular**

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

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento dessa doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados. **Por favor, ler o texto de resposta no item 5 deste documento.**

O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação ou de não incorporação pela Conitec? **Não para as duas perguntas.**

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente? **Para pacientes que receberam quimioterapia + transplante de medula óssea, ele seria a melhor escolha. Em pacientes que não puderam ser transplantados por ausência de resposta à quimioterapia de indução, não sabemos se há benefício. Isso não foi estudado.**

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido? **Na situação atual do paciente, não haverá mais terapias eficazes, ao que parece.**

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar? **Sim.**

O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento (termolabilidade)? **Foi demonstrada a estabilidade físico-química em utilização por um período de 24 horas a temperatura ambiente (menos de 25°C).**

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? **Sim, tem registro na ANVISA desde abril de 2021.**

#### **Outros esclarecimentos julgados pertinentes**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - DINUTUXIMAB BETA (QARZIBA)**

4.2. Princípio Ativo: betadinutuximabe

4.3. Registro na ANVISA: 1767800010011

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Para pacientes que receberam quimioterapia + transplante de medula óssea, ele seria a melhor escolha. Em pacientes que não puderam ser transplantados por ausência de resposta à quimioterapia de indução, não sabemos se há benefício. Isso não foi estudado.

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

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\$ 71.627,70

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 75.889,14

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/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. O sargramostim é um medicamento que estimula o crescimento de células do tipo granulócitos-macrófagos e que potencialmente amplifica o efeito do dinutuximab. Para fins práticos, a análise será principalmente pautada no medicamento dinutuximab, que é a droga realmente dirigida contra as células tumorais.

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. O paciente em

questão foge desses critérios por não ser possível transplantar sua medula neste momento. 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.

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.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O custo do dinutuximab nos Estados Unidos da América é de USD 12.413,00 por 17,5 mg (5mL). 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 paciente tem doença não passível de transplante de medula pela ausência de qualquer resposta significativa à quimioterapia de indução. A pouca evidência encontrada para o uso de dinutuximabe foi em pacientes que receberam quimioterapia e transplante de medula. 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.

#### 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000TOC.cfm)

Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? J Bras Econ Saúde 2016; 8:58-60

Soarez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33(4):e00040717.

<https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140\\_27\\_02\\_2014.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**