



NOTA TÉCNICA 309/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Federal Cível de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5005893-60.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **25/03/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **13/04/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 16/01/2015 – 6 anos
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: Assis - SP
- 2.4. Histórico da doença: **Neuroblastoma** estadio 4, Alto risco com histologia desfavorável, N-MYC não amplificado e metástases em ossos e medula óssea. (CID C74.9). Realizou diversos protocolos quimioterápicos evoluindo com refratariedade. Apresentou boa resposta imagenológica e clínica após exposição a topotecan e ciclofosfamida.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

- 3.1. Os medicamentos requeridos são os fármacos normalmente utilizados no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença do autor e com que resultados?
- 3.2. Os medicamentos requeridos são substituíveis por outro(s) fornecido(s) pelo SUS, com eficiência equivalente?
- 3.3. 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?

3.4 Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Há registro do medicamento em renomadas agências estrangeiras?

Respostas nos itens 4 e 5

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamentos**

Dinutuximab 17,5mg/m²/dose (15 mg/dia) 1x/dia por 4 dias por ciclo, total 5 ciclos OU dinutuximab beta 20mg/m²/dose (17mg/ dia) 1x/dia por 5 dias por ciclo, total 5 ciclos

Sargramostim - 250 microgramas/m²/dose (210mcg/dose/dia) 1x/dia por 14 dias por ciclo, total de 5 ciclos;

4.2. Princípio Ativo: **Dinutuximab (Unituxin) / Sargramostim (Leukine)**

4.3. Registro na ANVISA: não possuem

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

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há outras opções com a mesma eficácia

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não possui genérico/similar no Brasil.

4.7. Custo da tecnologia:

dinutuximab: U\$ 239.871,60 dólares / aproximadamente R\$ 1.247.332,32 reais

sargramostim: U\$ 20.264,30 dólares / aproximadamente R\$ 105.374,36 reais

4.7.1. Denominação genérica:

dinutuximab

sargramostim

4.7.2. Laboratório:



dinutuximab: United Therapeutics (EUA)

sargramostim: Genzyme (EUA)

4.7.3. Marca comercial:

dinutuximab: Unituxin (EUA)

sargramostim: Leukine (EUA)

4.7.3. Apresentação:

DINUTUXIMAB solução intravenosa 17.5 mg/5 mL

SARGRAMOSTIM (injeção com solução reconstituída) 250mcg

4.8: Tratamento mensal:

Tratamento em ciclos, num total de 5 ciclos:

Dinutuximab: 17,5mg/m²/dose 1 vez/d por 4 dias por ciclo, total de 5 ciclos

Sargramostim: 250mcg/m²/dose, via subcutânea, 1 vez ao dia, por 14 dias por ciclo, total de 5 ciclos

4.9. Fonte do custo da tecnologia:

<https://www.drugs.com/price-guide/leukine>

<https://www.drugs.com/price-guide/unituxin>

4.10. Recomendações da CONITEC: não há análise da CONITEC

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia
Benefício/efeito/resultado esperado 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 e colaboradores conduziram um trabalho publicado no *New England Journal of Medicine*. O critério de inclusão envolvia dentre outras



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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)). EFS foi definido como o tempo até a ocorrência de recorrência, 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 dinutuximab 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.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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 recorrência, progressão da doença, câncer secundário ou morte. Não se pode tecer comentários sobre qualidade de vida relacionada à terapêutica.

Existem medicamentos similares ao (ou da mesma classe que) sargramostim que são aprovados pela ANVISA. A utilização do sargramostim permitiria seguir um protocolo de pesquisa que acabou utilizando essa medicação, mas isso não representaria nenhum benefício específico baseado em evidências disponíveis ou plausibilidade biológica/farmacológica.

O receituário anexado informa que o medicamento dinutuximab é *“indispensável à manutenção da vida da paciente”*. Ressalta-se que não é possível afirmar que algum medicamento quimioterápico exerça esse papel, ainda mais quando se trata de uma doença caracterizada como de prognóstico reservado.

O custo do dinutuximab nos Estados Unidos da América é de USD 239.871,60 por 17,5 mg (5 mL), enquanto o sargramostim custa USD 20.264,30 a cada 250 mcg. Um tratamento com 23 frascos de dinutuximab e 40 frascos de sargramostim (como o prescrito) custaria USD 6.327.618,80. Na cotação atual, isso representaria um valor em torno de R\$ 35.940.874,80. 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.

Não é possível determinar com certeza o benefício dos medicamentos em questão, sendo necessárias mais publicações de qualidade sobre as drogas em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

questão. Chama atenção que após 10 anos da primeira publicação de qualidade e relevância, outra não tenha se repetido.

5.3. Parecer

() Favorável

(**x**) **Desfavorável**

5.4. Conclusão Justificada:

O parecer é contrário ao uso do medicamento dinutuximab pela ausência de forte evidência científica a seu favor, o alto custo do medicamento e ausência de aprovação pela ANVISA e de discussão pela CONITEC.

O parecer é contrário ao uso do medicamento sargramostim, o qual atuaria como um adjuvante ao dinutuximab. Além disso, existem medicamentos da mesma classe que já foram aprovados pela ANVISA para uso em território nacional e poderiam ocasionalmente substituir o sagramostim.

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

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.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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.

<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

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>

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

Equipe NAT-Jus/SP