



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

RESPOSTA TÉCNICA 171/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: **MMJD Dr. Djalma Moreira Gomes**

1.2. Origem: 25ª Vara Cível de São Paulo – TRF3

1.3. Processo nº: 5017297-45.2020.4.03.6100

1.4. Data da Solicitação: **01/10/2020**

1.5. Data da Resposta:**19/10/2020**

2. Paciente

2.1. Nome: [REDACTED]

2.2. Data de Nascimento/Idade: 30/01/2011 – 9 anos

2.3. Sexo: masculino

2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP

2.5. Histórico da doença: paciente é portador de **Neoplasia, primária de abdômen metastático para esqueleto ósseo e medula óssea** (CID 74.9), com diagnóstico em novembro de 2014, e foi realizada quimioterapia com cisplatina, doxorrubicina, topotecan, ifosfamida, etoposide, vincristina, com administração de MIBG, laparotomia para exérese de reminiscentes neoplásicos, além da realização de radioterapia abdominal e quimioterapia mieloablativa com resgate de célula tronco. Em 2015, houve a remissão completa da doença. Em outubro de 2018, houve a recidiva, com extensão para fêmur, úmero e medula óssea; recebeu tratamento com a combinação de irinotecan e temozolomida. Após a recuperação da administração terapêutica, foi necessária a imunoterapia, com combinação de isotretinoína, interleucina 2 GM-CSF e dinutuximab (unituxin) até setembro de 2019. Nesta época, foi evidenciado disseminação para medula óssea. Desde então, está sem quimioterapia, inviabilizada pelas sequelas hematológicas e infecciosas transcorridas.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Solicita Sargamostim

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

1. O medicamento solicitado é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença da autora?

O medicamento solicitado não é normalmente utilizado no tratamento da doença de base. Os fatores de crescimento da linhagem mielóide (G-CSF ± filgrastim/lenograstim e GM-CSF ± molgramostim/sargamostim) fazem parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoiéticas mieloides (progenitoras e maduras). GM-CSF estimula o crescimento de colônias de granulócitos, macrófagos e eosinófilos. Seu uso em humanos resulta em aumento dose-dependente dos neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e, às vezes, linfócitos no sangue periférico. O impacto na qualidade de vida dos pacientes é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde.

Sargamostim é usado para aumentar o número e a função dos glóbulos brancos após o transplante de medula óssea, nos casos de falha no transplante de medula óssea ou atraso no enxerto, antes e depois do transplante de células estaminais do sangue periférico e após quimioterapia de indução em pacientes idosos com leucemia mielóide aguda.

Os G-CSF e GM-CSF foram testados pela primeira vez como um componente do tratamento de neuroblastoma há quase 20 anos. O primeiro ensaio clínico randomizado e controlado do uso de CSF em crianças com neuroblastoma metastático foi publicado em 1998.

2. O medicamento solicitado possui registro na Anvisa?

Não

Se a resposta for negativa:

2.1. Houve pedido de registro na Anvisa? Em que data? Qual o atual andamento do procedimento de registro?

Não há registro na ANVISA



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

2.2 Há registro do medicamento em renomadas agências regulatórias do exterior?

Sim. Sargramostim foi aprovado pelo FDA dos EUA 5 de março de 1991.

3. O medicamento solicitado é substituível por outro ou outros fármacos fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não há terapêutica com eficácia equivalente disponível no SUS

4. 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 fármaco pretendido?

Não existem opções terapêuticas fornecidas pelo SUS

5. O medicamento (unituxin) é considerado órfão?

Não.

A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC de 28 de abril de 2007 define medicamentos órfãos como medicamentos eficazes no tratamento ou diagnóstico de doenças raras ou negligenciadas. Além disso, a RDC Nº 57 de 20 de dezembro de 2013 define doenças raras como aquelas de baixa prevalência na população, conforme parâmetro estabelecido pelo Ministério da Saúde, que determina que estas são, geralmente, crônicas, progressivas, degenerativas e até incapacitantes. No entanto, os medicamentos órfãos são avaliados pela CONITEC considerando-se as mesmas exigências e critérios de análise utilizados para medicamentos destinados ao tratamento de doenças altamente prevalentes. Até o momento, o medicamento unituxin não foi analisado pela CONITEC para ser classificado como órfão. Na Europa e nos EUA, o medicamento é considerado órfão.

6. A doença (CID 74.9) é objetivamente classificada como rara ou ultrarrara?

Não.

Neuroblastoma (NB) é a terceira neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência, após a leucemia e tumores do sistema nervoso central (SNC). Corresponde de 8% a 10 % dos casos de neoplasias na criança, com prevalência de um caso a cada sete mil nascidos vivos. É uma neoplasia derivada do sistema nervoso simpático e tem comportamento clínico



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

extremamente heterogêneo. A doença acomete lactentes e crianças, principalmente até 10 anos de idade. Mais de 80% dos casos são menores de cinco anos de idade ao diagnóstico. Nos lactentes, o neuroblastoma é o câncer mais comum, sendo considerada a malignidade mais frequente no primeiro ano de vida. Porém, o câncer na infância é considerado raro quando comparado com tumores que afetam os adultos.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

4.2. Princípio Ativo: **sargramostim**

4.3. Registro na ANVISA: não possui

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: USD1.835,17 (5x250mcg)

4.7.1. Denominação genérica: **Sargramostim**

4.7.2. Laboratório: SANOFI (EUA)

4.7.3. Marca comercial: Leukine

4.7.3. Apresentação: Caixa com 5 frascos contendo 1 mL de 250mcg cada

4.7.4. Preço máximo de venda ao Consumidor: US\$1.835,17

4.8: Tratamento mensal: 14 frascos/mês

4.8.1: Dose diária recomendada: 250mcg/dia

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: USD \$ 42.740,83 = R\$ 242.767,90

4.9. Fonte do custo da tecnologia: importadora de medicamentos - <https://www.drugs.com/price-guide/leukine>



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.10. Recomendações da CONITEC: não há análise da CONITEC

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Em 2010, foi realizado um estudo fase 3 pelo Grupo de Oncologia Infantil (COG) em pacientes portadores de neuroblastoma em remissão após terapia mieloablativa seguida de transplante de células tronco – hematopoéticas. Foi testada a associação de imunoterapia (dinutuximab) com sargamostin e interleucina 2 e comparada à terapia padrão com isotretinoína. Houve uma melhora significativa tanto da sobrevida livre de eventos (66%) como sobrevida global (86%) em dois anos, quando comparada à terapia com isotretinoína.

Outro estudo avaliou 52 pacientes, onde houve uma taxa de resposta em 16,1% da terapia de imunoterapia com sargamostim em pacientes com doença detectada em medula óssea e pela avaliação por cintilografia por MIBG.

Uma metanálise realizada em 2016 mostrou que deverão ser realizadas pesquisas futuras para saber se a terapia descrita acima pode ser usada para pacientes que não respondem às terapias iniciais em combinação ou não com outros quimioterápicos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Houve redução de eventos (recaída, doença progressiva, câncer secundário ou morte) de 66% para 44% em 2 anos, na população que usou a combinação de drogas de isotretinoína com dinutuximab, sargamostin e interleucina 2 (benefício atingido em 1 a cada 5 pacientes tratados). Também se observou aumento de sobrevida em 2 anos de 75% para 86% (benefício atingido em 1 a cada 9 pacientes tratados)

5.3. Conclusão Justificada:

Há que se levar em consideração a relação custo e benefício da terapêutica, já que o paciente em questão tem neuroblastoma com infiltração de medula óssea e provável lesão craniana frontal à direita, e trata-se, como o médico assistente frisa no relatório, de doença grave e de prognóstico reservado. O impacto na qualidade de vida do paciente é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde. Dados sobre o prognóstico de sobrevida e qualidade de vida do paciente em questão devem ser levados em conta para a decisão



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

5.4. Referências bibliográficas:

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

Shusterman S, Naranjo A, Van Ryn C, Hank JA, Parisi MT, Shulkin BL, Servaes S, London WB, Shimada H, Gan J, Gillies SD, Maris JM, Park JR, Sondel PM. Antitumor Activity and Tolerability of hu14.18-IL2 with GMCSF and Isotretinoin in Recurrent or Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2019 Oct 15;25(20):6044-6051. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0798. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31358541; PMCID: PMC6945765

Parsons K, Bernhardt B, Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma—the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother.* 2013 Feb;47(2):210-8. doi: 10.1345/aph.1R353. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23386066.

Ploessl C, Pan A, Maples KT, Lowe DK. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann Pharmacother.* 2016 May;50(5):416-22. doi: 10.1177/1060028016632013. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917818.

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.

Barker E, Mueller BM, Handgretinger R, Herter M, Yu AL, Reisfeld RA. Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 1991 Jan 1;51(1):144-9. PMID: 1988079.

Lucena JN, Alves MTS, Abib SCV, Souza GO, Neves RPC, Caran EMM. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OUTCOMES OF CHILDREN WITH NEUROBLASTOMA: 21 YEARS OF EXPERIENCE AT THE INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, IN SÃO PAULO, BRAZIL. *Rev Paul Pediatr.* 2018 Jul-Sep;36(3):254-260. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00007. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29995142; PMCID: PMC6202906.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

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

Equipe NAT-Jus/SP