



## **NOTA TÉCNICA 29/2021 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: **MMJD Dr. Djalma Moreira Gomes**
- 1.2. Origem: **25ª. Vara Cível de São Paulo – TRF-3**
- 1.3. Processo nº: **5024279-75.2020.4.03.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **19/01/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **26/01/2021**

### **2. Paciente**

- 2.1. Nome: XXXXXXXXXX
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: **08/03/2014 – 6 anos**
- 2.3. Sexo: **feminino**
- 2.4. Cidade/UF: **Guarulhos - SP**
- 2.5. Histórico da doença: **paciente é portadora de Neuroblastoma, com metástases ósseas, estágio 4 alto risco (CID 10- C74.9).**  
Solicita **Dinutuximab (Unituxin) / Sargramostim (Leukine)**

### **3. Quesitos formulados pelo Magistrado**

- 3.1. Os medicamentos requeridos são os fármacos normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?
- 3.2. Os medicamentos requeridos são substituíveis por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?
- 3.3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?



**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

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

3.5 Em não havendo registro na Anvisa, o medicamento foi registrado em alguma renomada agência regulatória do exterior? Qual(is)?

**As respostas dos questionamentos estão apresentadas no item 5 desta Nota Técnica.**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

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)



**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

4.7.3. 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/m<sup>2</sup>/dose 1 vez/d por 4 dias por ciclo, total de 5 ciclos

Sargramostim: 250mcg/m<sup>2</sup>/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**

**Os medicamentos requeridos são os fármacos normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?**

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.



**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

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.

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.



**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

**Os medicamentos requeridos são substituíveis por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente? Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

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.

Existem medicamentos similares ao (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.

**Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA?**

A busca realizada pelos nomes dos medicamentos na página de consultas da ANVISA não retornou nenhum resultado. Também não foi encontrado nenhum pedido de registro em andamento.

**Em não havendo registro na Anvisa, o medicamento foi registrado em alguma renomada agência regulatória do exterior? Qual(is)?**



**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

Os medicamentos foram aprovados pela agência estado-unidense FDA - *Food and Drug Administration*. O Reino Unido, por meio do NICE, emitiu parecer não favorável 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:**

O receituário anexado informa que o medicamento dinutuximab é “indispensável à manutenção da vida da paciente”. Apesar disso, 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 medicamento nos Estados Unidos da América é de USD 12.413,00 por 17,5 mg (5 mL), enquanto o sargramostim custa USD 330,56 a cada 250 mcg. Um tratamento com 20 frascos de dinutuximab e 70 frascos de sargramostim (como o prescrito) custaria USD 271.399,20. Na cotação atual, isso representaria um valor em torno de R\$ 1.480.000,00. 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 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.

### **5.3. 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



**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

mesma classe que já foram aprovados pela ANVISA para uso em território nacional e poderiam ocasionalmente substituir o sagramostim.

#### **5.4. 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>



**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

[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>

#### **5.5. Outras Informações:**

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

**Equipe NAT-Jus/SP**