

## **NOTA TÉCNICA Nº 0183/2025 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5032922-80.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 08/01/2025
- 1.4. Data da Resposta: 30/01/2025

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/07/2011 - 13 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Brasília/DF
- 2.4. Histórico da doença: C74.9 / Neuroblastoma alto risco, recidivado/refratário.  
Trata-se de adolescente que em 2020 teve o diagnóstico de neuroblastoma 4 – alto risco com recidiva 1 ano após o tratamento que já realizou mais de 3 protocolos de tratamento com progressão da doença.

Já realizou RT convencional; TMO autolago; radioterapia

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

Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, o autor se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do(s) medicamento(s)?

R: O medicamento Naxitamabe comercializado sob o nome Danyelza possui indicação em bula para pacientes com neuroblastoma de alto risco refratário a terapias prévias conforme o caso clínico descrito. Medicamento Sargramostim não aprovado pela ANVISA.

Considerando que o autor é portador neuroblastoma, o medicamento pleiteado é o mais indicado ao seu tratamento?

R: O tratamento não possui respaldo científico rigoroso conforme descrito abaixo em detalhes.

O medicamento pleiteado é imprescindível ao tratamento do autor?

R: O neuroblastoma é um tumor que deriva de células de gânglios simpáticos em fase primitiva. Sua formação e apresentação clínica são extremamente diversificadas, podendo cursar com tumor de regressão espontânea, lesão que amadureça e forme ganglioneuroma benigno ou mesmo doença metastática com progressão para óbito. O prognóstico é influenciado por estadiamento do tumor, idade do paciente ao diagnóstico, classificação de risco patológico, citogenética e genética molecular.

Crianças acima de 1 anos de idade com tumores de baixo risco necessitam, em geral, de ressecção cirúrgica isolada. Crianças com doença de risco intermediário têm indicação de quimioterapia com ou sem abordagem cirúrgica, e a radioterapia é raramente indicada. Ao passo que crianças com doença de alto risco recebem quimioterapia de indução, ressecção cirúrgica, transplante de medula óssea, radioterapia no sítio do tumor primário e terapia de manutenção com imunoterapia.

A imunoterapia utilizada para manutenção é composta por anticorpos monoclonais antiGD2, sendo GD2 um disialogangliosídeo, antígeno expresso nos neuroblastomas.

O Naxitamabe se liga aos glicolípido disialogangliosídeo (GD2), o qual é fortemente expresso no neuroblastoma, de modo a desencadear lise celular mediada por toxicidade celular e complemento. Já o sargramostim é um fator de crescimento estimulador de colônia, causando proliferação, diferenciação e atividade funcional de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos.

A combinação de Naxitamabe com fatores de crescimento estimuladores de colônias possui pouco respaldo científico em casos de refratariedade terapêutica, alicerçado em estudos de séries de casos, sem grupo controle com placebo ou terapia padrão.

Há possibilidade de substituição do fármaco pretendido por outro disponibilizado pelo SUS ou de outro que tenha uma melhor relação custo-benefício?

R: Medicamento Qarziba (Dinituximabe) incorporado ao SUS. Medicamento passou por avaliação preliminar da CONITEC com parecer negativo à sua incorporação ao SUS. Após posicionamento das entidades pertinentes, na 133a reunião ordinária da CONITEC realizada no dia 04 de setembro de 2024, optou-se por incorporação do Betadinituximabe ao SUS em caso de tratamento do neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia e que tenha alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células tronco.

#### **TEMA 6 E. STF**

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

**Não**

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

**Não**

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências

científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

**Não**

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

**Não**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

##### **Sargamostim e Naxitamabe (Danyelza)**

Naxitamabe 40mg/frasco, fazer 60 mg IV nos dias 2, 4, 8 e 10.

Sargamostim 250 mcg, fazer 250mcg SC nos dias 6, 7, 8, 9 e 10.

4.2. Princípio Ativo: Naxitamabe e Sargamostim

4.3. Registro na ANVISA:

- Naxitamabe: 1221401240011
- Sargamostim: não tem

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **não para ambos;**

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: **Qarziba (Dinituximabe) e Betadinutuximabe;**

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **não para ambos;**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **NAXITAMABE**

4.7.2. Laboratório: **ADIUM S.A.**

4.7.3. Marca comercial: **DANYELZA**

4.7.4. Apresentação: **4 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 41.247,15**

4.7.6. Tratamento anual:

4.7.7. Dose diária recomendada: **fazer 60 mg IV nos dias 2, 4, 8 e 10 (total de 8 ciclos)**

4.7.8. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 2.639.817,60**

4.8. Custo da tecnologia:

4.8.1. Denominação genérica: **SARGRAMOSTIM**

4.8.2. Laboratório: **Partner Therapeutics, Inc.**

4.8.3. Marca comercial: **LEUKINE**

4.8.4. Apresentação: **05 Ampolas de 250 mcg.**

4.8.5. Preço máximo de venda ao Governo: **sem registro na ANVISA, não consta na lista de preços ANVISA/CMED;**

4.8.6. Tratamento anual:

4.8.7. Dose diária recomendada: **250mcg SC nos dias 6, 7, 8, 9 e 10 (total de 8 ciclos)**

4.8.8. Custo anual - **preço máximo de venda ao Governo: sem registro na ANVISA, não consta na lista de preços ANVISA/CMED;**

4.9. Fonte do custo da tecnologia:

Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medica-mentos/cmed/precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: **não avaliados.**

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O neuroblastoma é um tumor que deriva de células de gânglios simpáticos em fase primitiva. Sua formação e apresentação clínica são extremamente diversificadas, podendo cursar com tumor de regressão espontânea, lesão que amadureça e forme ganglioneuroma benigno ou mesmo doença metastática com progressão para óbito. O prognóstico é influenciado por estadiamento do tumor, idade do paciente ao diagnóstico, classificação de risco patológico, citogenética e genética molecular.

Crianças acima de 1 anos de idade com tumores de baixo risco necessitam, em geral, de ressecção cirúrgica isolada. Crianças com doença de risco intermediário têm indicação de quimioterapia com ou sem abordagem cirúrgica, e a radioterapia é raramente indicada. Ao passo que crianças com doença de alto risco recebem quimioterapia de indução, ressecção cirúrgica, transplante de medula óssea, radioterapia no sítio do tumor primário e terapia de manutenção com imunoterapia.

A imunoterapia utilizada para manutenção é composta por anticorpos monoclonais antiGD2, sendo GD2 um disialogangliosídeo, antígeno expresso nos neuroblastomas.

O Naxitamabe se liga aos glicolípido disialogangliosídeo (GD2), o qual é fortemente expresso no neuroblastoma, de modo a desencadear lise celular mediada por toxicidade celular e complemento. Já o sargramostim é um fator de crescimento estimulador de colônia, causando proliferação, diferenciação e atividade funcional de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos.

A combinação de Naxitamabe com fatores de crescimento estimuladores de colônias possui pouco respaldo científico em casos de refratariedade terapêutica, alicerçado em estudos de séries de casos, sem grupo controle com placebo ou terapia padrão.

Como possibilidade de substituição há o medicamento Qarziba (Dinituximabe) incorporado ao SUS. Este medicamento passou por avaliação preliminar da CONITEC com parecer negativo à sua incorporação ao SUS. Após posicionamento das entidades pertinentes, na 133a reunião ordinária da CONITEC realizada no dia 04 de setembro de 2024, optou-se por incorporação do Betadinutuximabe ao SUS em caso de tratamento do

neuroblastoma de alto risco previamente tratado com quimioterapia e que tenha alcançado pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante de células tronco.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora na taxa de sobrevivência, menos efeitos colaterais em comparação com a quimioterapia.

5.3. Parecer

( ) Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Medicamento com pouco respaldo científico para tratamento do neuroblastoma refratário a tratamentos padronizados.

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:**

1. Mora J, Castañeda A, Gorostegui M, Santa-María V, Garraus M, Muñoz JP, Varo A, Perez-Jaume S, Mañe S. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Oct;68(10):e29121. doi: 10.1002/pbc.29121. Epub 2021 May 22. PMID: 34022112.
2. Mora J, Chan GC, Morgenstern DA, Nysom K, Bear MK, Tornøe K, Kushner BH. Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: Management of adverse events. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Jan;6(1):e1627. doi: 10.1002/cnr2.1627. Epub 2022 May 17. PMID: 35579862; PMCID: PMC9875606.
3. Mora J, Castañeda A, Gorostegui M, Varo A, Perez-Jaume S, Simao M, Muñoz JP, Garraus M, Larrosa C, Salvador N, Lavarino C, Krauel L, Mañe S. Naxitamab Combined with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor as Consolidation for High-Risk Neuroblastoma Patients in First Complete Remission under Compassionate Use-Updated Outcome Report. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr

28;15(9):2535. doi: 10.3390/cancers15092535. PMID: 37174002; PMCID: PMC10177429.

4. 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.

### **5.6. Outras Informações – conceitos:**

#### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

#### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

#### **RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

#### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

#### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

#### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

**Equipe NAT-Jus/SP**