



NOTA TÉCNICA Nº 003/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: Plantão Judicial Federal – Campinas – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5016373-82.2021.4.03.6105
- 1.4. Data da Solicitação: 07/01/2022
- 1.5. Data da Resposta: 12/01/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/06/2016 – 05 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Campinas/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neuroblastoma disseminado de origem em glândula adrenal esquerda e metástase para o abdome, ossos e medula óssea. Marcador genético MYC-N amplificado, o que indica doença muito agressiva. Após tratamento quimioterápico convencional, foi submetida a altas doses de quimioterapia e resgate com suas células-tronco hematopoiéticas (Transplante de medula autóloga) – CID 74.9

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

Análise do quadro clínico da autora, com opinião fundamentada a respeito da eficácia do tratamento pleiteado para esse quadro específico, consideradas as suas peculiaridades, bem assim prognósticos, para o caso em exame, da terapia disponível no SUS e da terapia pleiteada judicialmente.

Vide item 5,1 e 5,4.

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento



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

Dinutuximab [Unituxin]

Sargramostim [GM-CSF; Leukine]

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

4.3. Registro na ANVISA: não possuem registro

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

Não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado

<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>

Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

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



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

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: 16mg/m²/dose 1 vez/d por 5 dias por ciclo, total de 5 ciclos

Sargramostim: 200mcg/m²/dose, via subcutânea, 1 vez ao dia, por 10 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:

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.



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

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 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 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



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

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.

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.

No caso em questão, com refratariedade após os tratamentos instituídos, o objetivo maior é assegurar qualidade de vida e não a cura do paciente.

O estabelecimento de cuidados paliativos seria a medida disponível no SUS nesse sentido.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

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. 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;



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

Também 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.

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. 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, Gilles 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.
2. 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.
3. 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



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

neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)305783. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442501.

4. <https://www.nice.org.uk/news/article/long-term-benefit-of-neuroblastoma-treatment-is-too-uncertain-says-nice>

5. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA538>

6. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/nda/2015/1255160rig1s000T0C.cfm>

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

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

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

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