Nota Técnica 297566

Data de conclusão: 30/12/2024 15:25:18

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Ijuí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 297566-A

CID: E85.9 - Amiloidose não especificada

Diagnóstico: amiloidose não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BORTEZOMIBE

Via de administração: EV

Posologia: Ciclofosfamida 50 mg - uso contínuo. Tomar 10 comprimidos por semana.
Bortezomibe 3,5 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola EV por semana.
Daratumumabe 1800 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola SC por semana.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides (dexametasona, prednisona), além de tratamento para as complicações decorrentes da condição, como manifestações cardíacas, renais.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A ciclofosfamida é um agente alquilante utilizado amplamente tanto em oncologia quanto em doenças autoimunes. Após ser metabolizada pelo fígado, a ciclofosfamida exerce seu efeito terapêutico por meio da alquilação do DNA, que interfere na replicação celular, resultando na ação antineoplásica (2,7). Por sua vez, o bortezomibe é um inibidor reversível de proteassoma, que é responsável pela degradação de proteínas intracelulares, sendo essencial para o funcionamento adequado de inúmeros processos celulares, nesse caso, o inibidor de proteassoma induz a apoptose nas células plasmáticas neoplásicas (2,8).
Em relação aos fármacos pleiteados, foram encontrados estudos que referem o seu uso para tratamento da amiloidose AL, no entanto, ressalta-se que, a partir das informações limitadas disponíveis nos autos processuais, não é possível identificar o tipo de amiloidose que acomete a parte autora.
Estudo observacional realizado em um centro de amiloidose em Londres relatou a experiência de uma série retrospectiva de 43 pacientes que foram tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona, tanto na fase inicial, quanto no cenário de refratariedade da doença. A média de idade dos pacientes foi de 54 anos e 58% eram do sexo masculino, a maioria apresentava envolvimento cardíado (74%) e renal (79%), de 39 pacientes que apresentavam informações sobre o estágio cardíaco, 46% estavam no estágio III (22% antes de iniciar o tratamento e 62% em recidiva). Conforme os resultados do estudo, o tempo médio de acompanhamento foi de 14 meses, apenas duas mortes ocorreram e a sobrevida global em 2 anos foi estimada em 97,7% e 5 (2-8) foi o número médio de ciclos administrados. Trinta por cento dos pacientes desenvolveram neuropatia, resultando em descontinuação da terapia em 14% e outros dois pacientes interromperam a terapia devido à possível toxicidade do tratamento. A taxa de resposta hematológica global foi 81,4% no total de pacientes, com resposta completa em 41,9%, sendo observada uma taxa maior em pacientes que utilizaram em primeira linha em comparação com aqueles em uso refratário (65% vs 21,7%, P=0,003). E resposta parcial muito boa em 51,4% em relação a redução > 90% na diferença entre cadeia leve livre envolvida e não envolvida. Em média, o tempo para resposta máxima ao tratamento foi de 4,1 meses. A resposta de órgão foi observada em 46% dos pacientes: 11% com resposta cardíaca, 29% renal e 40% hepática. A sobrevida livre de progressão estimada em 2 anos foi de 66,5% para pacientes tratados inicialmente e 41,4% para pacientes com recidiva (10).
Outro estudo retrospectivo que avaliou 17 pacientes que utilizaram o mesmo regime terapêutico também apresentou resultados com alta resposta hematológica (94%), com resposta completa em 12 pacientes (71%), após uma mediana de 3 ciclos. Desses pacientes, 9 (75%) permaneceram nesse status com uma duração média de resposta de 22 meses (5-30). Após um acompanhamento médio de 21 meses, 12 dos 17 pacientes permaneceram vivos. Em relação aos efeitos adversos, dois pacientes apresentaram neuropatia periférica, outros dois infecção que necessitam de hospitalização e um teve herpes zóster (11).
Estudo colaborativo observacional europeu relatou os desfechos de 230 pacientes recém-

diagnosticados com amiloidose AL tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (58%), com mediana de 60 anos de idade (53-66), apresentavam principalmente envolvimento cardíaco (73%) e renal (68%), sendo 33% em estágio cardíaco II e 50% em estágio renal I, a mediana de ciclos administrados foi de 4 (1-8). Os resultados demonstraram que a taxa geral de resposta hematológica foi de 60%, com 43% atingindo pelo menos resposta parcial muito boa. A resposta cardíaca foi alcançada em 17% dos pacientes e renal em 25%, após quatro ciclos. Pacientes cardíacos avançados em estágio III tiveram taxas de resposta mais baixas e pior sobrevida (mediana de 7 meses), sendo que 29 morreram após três meses do diagnóstico, contudo, mesmo nesses pacientes o estudo demonstrou melhora na sobrevida (67% em 2 anos). A sobrevida global estimada em 5 anos foi de 55% e o tempo médio até terapia de segunda linha ou morte foi de 13 meses. O evento adverso grave mais comum foi o agravamento da insuficiência cardíaca (12).

Estudo prospectivo observacional, realizado no Reino Unido, avaliou pacientes recém-diagnosticados para amiloidose AL tratados inicialmente com regimes baseados no bortezomibe. Foram inseridos no estudo 915 pacientes, sendo 71,4% com envolvimento cardíaco e 70,6% em estágio cardíaco II e IIIa. A maioria dos pacientes (94,9%) foram tratados com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona e receberam 5 ciclos em média (1-9). Após seis meses, a taxa geral de resposta hematológica foi de 65%, sendo que dentre os 35% que não responderam houve 207 mortes. O estudo demonstrou uma mediana de sobrevida global de 72 meses, no entanto, pacientes com estágio cardíaco avançado também apresentaram desfechos desfavoráveis, como mediana de quatro meses de sobrevida (estágio IIIb). A mediana de tempo até o próximo tratamento não foi alcançada, mas 55% dos pacientes não progrediram para tratamento adicional em 7 anos. Os principais eventos adversos (grau 1 e 2) foram letargia, constipação, retenção de líquido e neuropatia sensorial (13).

Ressalta-se que a evidência disponível é limitada, visto que foram encontrados estudos observacionais sobre o uso de ciclofosfamida e bortezomibe para o tratamento de amiloidose, os quais são estudos não controlados, sem comparador e estão mais propensos à vieses e fatores de confusão, uma vez que não é utilizada a randomização para controlar a alocação da exposição, de modo que, em geral, o estudo observacional pode sugerir, mas não pode estabelecer causalidade (14,15), diferentemente dos ensaios clínicos randomizados (ECR) que são estudos de delineamento mais robustos. Haja visto que os resultados demonstraram diferenças importantes nas taxas de resposta hematológica global que foi entre 60% e 94% dos participantes, por exemplo, bem como na resposta de órgão, em especial a resposta cardíaca (11% a 17%). De modo que diante dos resultados há sugestão de que o tratamento possa trazer benefícios relacionados à resposta hematológica global.

Item	**Descrição**	**Quantidade**	**Valor unitário**	**Valor Total**
CICLOFOSFAMIDA	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50	11	R$ 56,00	R$ 616,00
BORTEZOMIBE	3,5 MG PO LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS	52	R$ 2.772,31	R$ 144.160,12
Total	R$ 144.776,12			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da

aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A ciclofosfamida é produzida pelo laboratório Baxter sob o nome comercial Genuxal® na forma farmacêutica de comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. Já o bortezomibe é produzido por diversas indústrias farmacêuticas e consiste em pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg. Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em dezembro de 2024 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo para um ano de tratamento.
Não foram identificadas análises econômicas específicas ao contexto do caso em tela para os fármacos pleiteados considerando a realidade brasileira. Além disso, também não foram localizados estudos com avaliações econômicas na literatura ou apreciações de agências internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado na melhora clínica das manifestações sistêmicas, haja visto que não há informação do tipo de amiloidose que acomete a parte autora.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Cabe ressaltar que para o caso em tela não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas sobre a amiloidose que acomete a parte autora. Somado a isso, a literatura científica carece de ensaios clínicos randomizados, de maior robustez metodológica para mensuração dos desfechos clínicos, que avaliaram eficácia e segurança do uso de ciclofosfamida e bortezomibe no tratamento de amiloidose, conferindo incertezas quanto aos benefícios das tecnologias pleiteadas para o caso em tela, visto que as evidências disponíveis são limitadas, provenientes de estudos observacionais, de menor rigor metodológico.
Além da limitação de evidências, é razoável estimar que a tecnologia tem um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave associada à morbidade e mau prognóstico. No entanto, frente à incerteza de

benefício incremental, visto a ausência de ensaios clínicos randomizados; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis
2. Ministério da Saúde. Portaria SAES-SCTIE nº 22 de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf
3. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis
4. Conitec. Relatório de recomendação nº 899. Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Mai 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/tafamidis-61-mg-no-tratamento-de-pacientes-com-cardiopatia-amiloide-associada-a-transtirretina-selvagem-ou-hereditaria-classe-nyha-ii-e-ii-acima-de-60-anos-de-idade
5. Dispenzieri A. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
6. Ikura H, Endo J, Kitakata H, Moriyama H, Sano M, Fukuda K. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. Int J Mol Sci. 2022 Jun 6;23(11):6336. doi: 10.3390/ijms23116336. PMID: 35683015; PMCID: PMC9181426.
7. Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug-information
8. Bortezomib: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information
9. Dispenzieri A. Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
10. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood. 2012 May 10;119(19):4387-90. doi: 10.1182/blood-2011-10-388462. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331187.
11. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.
12. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015 Jul 30;126(5):612-5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302. Epub 2015 May 18. PMID: 25987656.

13. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. Blood. 2019 Dec 19;134(25):2271-2280. doi: 10.1182/blood.2019000834. PMID: 31578202.
14. Hess DR. Observational Studies. Respir Care. 2023 Nov;68(11):1585-1597. doi: 10.4187/respcare.11170. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37339891; PMCID: PMC10589119.
15. Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, Meuleman Y, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. Nephrology (Carlton). 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32542836; PMCID: PMC7540602.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo sucinto laudo médico (Evento 1, LAUDO9), a parte autora, com 78 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose. Não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas como por exemplo: como o diagnóstico foi realizado, qual a extensão da doença (grau de acometimento), se a amiloidose é primária ou secundária a outra doença. Também não estão juntados exames laboratoriais. Foi-lhe prescrito tratamento com os medicamentos ciclofosfamida, bortezomibe e daratumumabe para uso contínuo semanal, os quais pleiteia em processo. Esta nota técnica versará sobre o pleito de ciclofosfamida e bortezomibe.
Amiloidose é o termo geral usado para se referir à deposição de tecido extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular de uma variedade de proteínas, muitas das quais circulam como constituintes do plasma. Esses depósitos podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, dependendo do tipo, localização e quantidade de deposição (1). Existem diferentes tipos de amiloidoses, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR), a qual pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil). Nos dois casos, a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares e os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (1-4).
Outros tipos principais de amiloidoses sistêmicas são a amiloidose AA, uma complicação potencial de doenças crônicas, nas quais há inflamação contínua ou recorrente, como artrite reumatoide, espondiloartrite ou doença inflamatório intestinal, que resulta na produção sustentada de alto nível de proteína amiloide A sérica, reagente de fase aguda, que pode formar depósitos amiloides. O órgão mais comumente afetado é o rim, em aproximadamente 80% dos casos (1); e a amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL), que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina monoclonal, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (5,6). Em geral, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, além de proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, entre outras manifestações clínicas. Ela

pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1,5,6).
O diagnóstico da amiloidose leva em consideração a história e manifestações clínicas do paciente e geralmente requer biópsia tecidual para confirmar a presença de depósitos amiloides. O tratamento depende do tipo específico de amiloidose e da gravidade da doença, incluindo terapias direcionadas à causa subjacente e ao manejo dos sintomas (1).

Tecnologia 297566-B

CID: E85.9 - Amiloidose não especificada

Diagnóstico: amiloidose não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: Ciclofosfamida 50 mg - uso contínuo. Tomar 10 comprimidos por semana.
Bortezomibe 3,5 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola EV por semana.
Daratumumabe 1800 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola SC por semana.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DARATUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides (dexametasona, prednisona), além de tratamento para as complicações decorrentes da

condição, como manifestações cardíacas, renais.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DARATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DARATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DARATUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento de MM e amiloidose AL, que tem como alvo o antígeno CD38 expresso na superfície celular dessas condições. Ao se ligar ao CD38 o daratumumabe é capaz de induzir morte celular das células tumorais por diferentes mecanismos, entre eles citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade mediada por células imunes e fagocitose dependente de anticorpos (6,7).
Em relação ao fármaco pleiteado, o principal estudo encontrado refere o seu uso para tratamento da amiloidose AL, no entanto, ressalta-se que, a partir das informações limitadas disponíveis nos autos processuais, não é possível identificar o tipo de amiloidose que acomete a parte autora.
O estudo ANDROMEDA (8), um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, aberto, avaliou a segurança e eficácia do uso de daratumumabe subcutâneo associado a bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticados. A

randomização foi estratificada de acordo com o estágio cardíaco (I, II ou IIIa), com a disponibilidade de transplante no país local e função renal (clearance de creatinina ?60 ml/min ou <60 ml/min). Ao todo participaram no estudo 388 pacientes, que foram randomizados para receberem tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (n=193, grupo controle) ou o mesmo tratamento associado ao daratumumabe (n=195, grupo daratumumabe). A idade média dos participantes foi de 64 anos (variação: 34 a 87), 47% tinham ? 65 anos, 254 (65,5%) estavam com dois ou mais órgãos envolvidos (71,4% com envolvimento cardíaco e 59% renal), sendo a maioria classificada em estágio cardíaco II (40,2%) e com clearance de creatinina ?60 ml/min (66,2%). Os pacientes receberam seis ciclos, de 28 dias cada, dos medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, no grupo controle. Os pacientes designados para o grupo daratumumabe receberam igualmente seis ciclos dos medicamentos do grupo controle acrescido do daratumumabe, que foi administrado semanalmente nos ciclos 1 e 2, a cada duas semanas nos ciclos 3 a 6 e após os seis ciclos, a cada 4 semanas. De forma que o grupo intervenção seguiu recebendo manutenção mensal com daratumumabe como agente único por até 24 meses ou até progressão da doença. Foram excluídos deste estudo pacientes que tivessem recebido terapia anterior para amiloidose AL, com mieloma múltiplo sintomáticos, ECOG > 2, taxa de filtração glomerular estimada < 20 ml/min/1,73m2, evidência de condição cardiovascular severa (pressão sistólica < 90 mmHg ou NT-proBNP > 8500 ng/L ou classificação NYHA IIIB ou IV).

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi resposta hematológica completa (níveis da cadeia leve livre envolvida abaixo do limite superior da normalidade, com imunofixação de proteínas séricas e urinárias negativas). Os desfechos secundários avaliados foram sobrevida livre de deterioração orgânica maior ou de progressão hematológica (desfecho composto que incluiu doença cardíaca ou renal em estágio final, progressão hematológica ou morte), sobrevida global, resposta renal (queda na proteinúria) e resposta cardíaca (queda no NT-proBNP ou melhora na classe funcional NYHA). Após um acompanhamento médio de 11,4 meses a adição de daratumumabe ao grupo controle resultou em taxas mais elevadas de resposta hematológica completa, 53,3% (n=104) no grupo daratumumabe e 18,1% (n=35) no grupo controle (razão de risco relativo 2,9, IC95% 2,1-4,1, P<0,001), o tempo médio para resposta completa foi de 60 dias (variação: 8 a 299 dias) no grupo daratumumabe e de 85 dias (variação: 14 a 340 dias) no grupo controle, no entanto a duração mediana da resposta completa não foi alcançada em nenhum dos braços (8,9). Os participantes de qualquer braço do ensaio poderiam mudar para outro tratamento após 3 ciclos, se houvesse piora na função orgânica ou se houvesse resposta abaixo do ideal (10).

Dos participantes avaliados quanto a resposta cardíaca (n=118 grupo daratumumabe e n=117 grupo controle), 41,5% versus 22,2%, e quanto a resposta renal (n=117 grupo daratumumabe e n=113 grupo controle), 53% versus 23,9% apresentaram resposta, respectivamente, em seis meses, sendo maior no grupo daratumumabe. A sobrevida livre de deterioração orgânica maior ou de progressão hematológica foi maior no grupo daratumumabe em relação ao controle (HR 0,58, IC95% 0,36-0,93 P=0,02). A sobrevida global não diferiu significativamente entre os dois grupos avaliados. Um total de 56 pacientes morreram (27 no grupo daratumumabe e 29 no controle), especialmente em razão da cardiomiopatia relacionada à amiloidose. Os eventos adversos mais comuns de grau 3 e 4 que ocorreram no grupo daratumumabe foram linfopenia, pneumonia, insuficiência cardíaca, diarreia e neutropenia. A incidência de infecções do trato respiratório superior e neuropatia periférica também foi maior no grupo intervenção. No caso de doenças sistêmicas como a amiloidose AL, identificar os efeitos adversos torna-se um desafio, pois muitas vezes são manifestações clínicas de progressão da doença (8). A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo foi exploratória, apresentando limitações que dificultam a interpretação dos dados, no entanto sugerem que não houve prejuízo para a

qualidade de vida dos participantes a adição de daratumumabe ao tratamento, os quais relataram melhora na fadiga e na saúde global (9-12). Ressalta-se que o ECR foi patrocinado pela indústria farmacêutica fabricante e que, apesar de ter demonstrado potencial promissor nas respostas hematológicas e orgânicas, são necessários outros estudos com acompanhamento mais longo para avaliar o impacto da tecnologia na sobrevida global (8).
Cabe salientar que o envolvimento de órgãos é determinante para a apresentação clínica da doença, tanto que disfunções cardíacas e renais podem limitar o acesso ao tratamento intensivo e a sobrevida é, em grande parte, dependente da presença e da gravidade do envolvimento cardíaco. De modo que marcadores cardíacos são relevantes para os desfechos da condição, como peptídeo natriurético tipo-B (BNP), porção amino terminal pró-BNP (NT-proBNP) e troponina cardíaca, bem como o estadiamento renal que prediz risco de progressão à diálise com base na taxa estimada de filtração glomerular (TFG) e proteinúria. Assim, a sobrevida global mediana para pacientes com amiloidose AL de estágio I, II, III e IV, conforme o sistema de estadiamento Mayo (2012), é de 94,1; 40,3; 14 e 5,8 meses, respectivamente (8, 13-15).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	52	R$ 23.705,93	R$ 1.232.708,36

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de 100 mg, 400 mg ou 1800 mg. Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em dezembro de 2024 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo para um ano de tratamento.
Não foram identificados estudos de custo-efetividade para o caso em tela considerando a realidade brasileira. Há, contudo, avaliação de agências internacionais sobre o daratumumabe. O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda o reembolso do daratumumabe em associação com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (DCyBorD) para pacientes adultos com amiloidose AL recém-diagnosticada com boa capacidade funcional, que não tenham recebido terapia anterior para amiloidose AL ou MM, diagnóstico anterior ou atual de MM, ou que estejam planejando transplante de células-tronco nos primeiros seis ciclos de tratamento com DCyBorD. Além de serem atendidas as condições de prescrição de DCyBorD por seis meses, seguido de daratumumabe sozinho até progressão da doença ou no máximo até dois anos (aquilo que ocorrer primeiro), bem como, a condição de redução de preço da tecnologia para alcançar uma relação de custo-efetividade aceitável, visto as incertezas quanto a duração do tratamento e os custos para manejo do estágio final da doença (11).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda a combinação DCyBorD como uma opção para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticado com amiloidose AL, condicionado a interrupção do tratamento com daratumumabe após 24 ciclos ou antes, se progressão da condição, ressaltando-se que a tecnologia é oferecida sozinha por até 18 ciclos, totalizando 24 ciclos, se a doença responder ao daratumumabe em combinação após seis ciclos; e mediante acordo comercial, com desconto confidencial, o que possibilitou que as estimativas de custo-efetividade para o daratumumabe ficassem dentro da faixa considerada pelo NICE como uma utilização aceitável dos recursos do sistema de saúde britânico (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior taxa de resposta hematológica completa, sem impacto significativo na sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Cabe ressaltar que para o caso em tela não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas sobre a amiloidose que acomete a parte autora. Somado a isso, o principal ECR encontrado sobre daratumumabe em relação à amiloidose engloba o seu uso para tratamento da amiloidose AL recém-diagnosticada, em adição ao bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, o qual, embora tenha demonstrado maior taxa de resposta hematológica completa e melhora na função cardíaca e renal, ainda demonstra incertezas quanto a relevância clínica na manutenção desses desfechos. Além disso, restam dúvidas acerca de seu impacto em sobrevida global, haja visto que no estudo não houve diferença significativa entre os grupos.
Em relação ao perfil de custo-efetividade, cabe salientar que agências de avaliação de tecnologias de outros países, com renda maior do que a brasileira, recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, apenas, após acordo de redução de preço e mediante condições para o seu uso, para que o custo da tecnologia ficasse dentro de uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Sendo razoável estimar que o tratamento pleiteado para o caso em tela tenha perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave associada à morbidade e mau prognóstico. No entanto, frente à incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios apontados no ensaio clínico; à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC); à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, como a que se aprecia; e prezando pela destinação adequada de recursos públicos, que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), entendemos que se justifica o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis
2. Ministério da Saúde. Portaria SAES-SCTIE nº 22 de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf
3. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis
4. Conitec. Relatório de recomendação nº 899. Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Mai 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/tafamidis-61-mg-no-tratamento-de-pacientes-com-cardiopatia-amiloide-associada-a-transtirretina-selvagem-ou-hereditaria-classe-nyha-ii-e-ii-acima-de-60-anos-de-idade
5. Dispenzieri A. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
6. Ikura H, Endo J, Kitakata H, Moriyama H, Sano M, Fukuda K. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. Int J Mol Sci. 2022 Jun 6;23(11):6336. doi: 10.3390/ijms23116336. PMID: 35683015; PMCID: PMC9181426.
7. Daratumumab (intravenous): Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
8. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631. PMID: 34192431.
9. Dalinvi®. [Bula]. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2024. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/bula_1731534866212.pdf
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab in combination for treating newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis. Technology appraisal guidance. Published: 27 March 2024. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta959
11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex SC). February 2022. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/daratumumab
12. Sanchorawala V, Palladini G, Minnema MC, Jaccard A, Lee HC, Gibbs S, et al. Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone?±?daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. Am J Hematol. 2022 Jun 1;97(6):719-730. doi: 10.1002/ajh.26536. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35293006.
13. Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 19;17(1):278. doi: 10.1186/s13023-022-02414-6. PMID: 35854312; PMCID: PMC9295439.
14. Dispenzieri A. Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis
15. Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis.

Haematologica. 2019 Jul;104(7):1294-1296. doi: 10.3324/haematol.2019.218859. PMID: 31257205; PMCID: PMC6601088.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo sucinto laudo médico (Evento 1, LAUDO9), a parte autora, com 78 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose. Não estão disponíveis no processo informações clínicas mais detalhadas como por exemplo: como o diagnóstico foi realizado, qual a extensão da doença (grau de acometimento), se a amiloidose é primária ou secundária a outra doença. Também não estão juntados exames laboratoriais. Foi-lhe prescrito tratamento com os medicamentos ciclofosfamida, bortezomibe e daratumumabe para uso contínuo semanal, os quais pleiteia em processo. Esta nota técnica versará sobre o pleito de daratumumabe.

Amiloidose é o termo geral usado para se referir à deposição de tecido extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular de uma variedade de proteínas, muitas das quais circulam como constituintes do plasma. Esses depósitos podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, dependendo do tipo, localização e quantidade de deposição (1). Existem diferentes tipos de amiloidoses, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR), a qual pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil). Nos dois casos, a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares e os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (1-4).

Outros tipos principais de amiloidoses sistêmicas são a amiloidose AA, uma complicação potencial de doenças crônicas, nas quais há inflamação contínua ou recorrente, como artrite reumatoide, espondiloartrite ou doença inflamatório intestinal, que resulta na produção sustentada de alto nível de proteína amiloide A sérica, reagente de fase aguda, que pode formar depósitos amiloides. O órgão mais comumente afetado é o rim, em aproximadamente 80% dos casos (1); e a amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL), que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina monoclonal, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (5,6). Em geral, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, além de proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, entre outras manifestações clínicas. Ela pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1,5,6).

O diagnóstico da amiloidose leva em consideração a história e manifestações clínicas do paciente e geralmente requer biópsia tecidual para confirmar a presença de depósitos amiloides. O tratamento depende do tipo específico de amiloidose e da gravidade da doença, incluindo terapias direcionadas à causa subjacente e ao manejo dos sintomas (1).