Nota Técnica 310096

Data de conclusão: 07/02/2025 15:34:44

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Augusto/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 A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 310096-A

CID: E85 - Amiloidose

Diagnóstico: Amiloidose

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: SC

Posologia: Bortezomibe 3,5 mg - Aplicar 1,95 mg SC, semanalmente, de forma contínua.
Ciclofosfamida 50 mg - Tomar 10 comprimidos, semanalmente, de forma contínua.
Daratumumabe 1800 mg - Aplicar 1 ampola SC, semanalmente, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 14 dias, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 28 dias, de forma contínua.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: sim, há alternativa genérica ou similar para bortezomibe, mas não há para ciclofosfamida e daratumumabe.

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 (2,10).
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 (2,11).
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 (2,12).
O estudo ANDROMEDA (13), 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 (13,14). 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 (15).

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 (13). A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo foi exploratória, apresentando limitações que dificultam a interpretação dos dados. No entanto, os dados sugerem que a adição de daratumumabe ao tratamento não causou prejuízo para a qualidade de vida dos participantes, os quais relataram melhora na fadiga e na saúde global (14-17). 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 (13).

Uma análise atualizada disponível, até o momento, de forma resumida, sobre o acompanhamento médio dos participantes do ensaio clínico acima relatou que a duração média do tratamento foi de 21,3 meses no grupo intervenção (daratumumabe) e 5,3 meses no grupo controle. Dos 122 pacientes do grupo controle que receberam terapia subsequente, 82 (67%) receberam daratumumabe. O acompanhamento médio foi de 61,4 meses (intervalo: 0,0 a 71,2). A taxa de resposta completa hematológica foi 59,5% no grupo intervenção e 19,2% no grupo controle (OR 6,03; IC95% 3,80 a 9,58; P<0,0001), o tempo médio para resposta completa foi de 67,5 dias e de 85 dias, respectivamente, no entanto a duração mediana da resposta completa não foi alcançada em nenhum dos braços. Observou-se melhora na sobrevida livre de progressão (mediana não alcançada para o grupo intervenção versus 30,2 meses para o grupo controle; HR 0,44; IC95% 0,31 a 0,63; P<0,0001) e na sobrevida global (sobrevida global em cinco anos 76% no grupo intervenção versus 65% no grupo controle; HR 0,62; IC95% 0,42 a 0,90; P=0,0121). Pacientes que alcançaram resposta completa hematológica tiveram melhor sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal e sobrevida global independentemente do tratamento recebido. Taxas de resposta cardíaca e

renal em 6, 12, 24, 36 e 48 meses foram quase duplicadas para pacientes do grupo intervenção em comparação com o grupo controle. Dos 235 participantes com doença cardíaca, somando os dois grupos, 113 obtiveram resposta cardíaca parcial muito boa ou melhor, 76 (64,4%) no grupo intervenção e 37 (31,6%) no grupo controle; destes, 64 pacientes alcançaram resposta cardíaca completa, 48 (40,7%) versus 16 (13,7%). Não há maiores informações sobre a resposta renal. No total ocorreram 112 óbitos (46 no grupo daratumumabe e 66 no controle). Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos no ECR. Os resultados relatados igualmente apresentam potencial promissor e mantêm-se semelhantes aos do ensaio clínico, como as taxas de resposta hematológica, contudo se faz necessário aguardar a publicação na íntegra para melhor avaliação dos desfechos secundários (7,18).
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 (7,13,19,20). Em relação ao envolvimento renal, estima-se que a probabilidade de diálise, utilizando dois fatores de risco (excreção urinária de proteínas em 24 horas ?5 g/dia e TFG estimada < 50 ml/min/1,73m2) seja em dois anos 0% a 3%, 11% a 25% e 60% a 75% nos paciente com nenhum, um ou ambos os fatores de risco, respectivamente. Além disso, a diminuição da TFG estimada de pelo menos 25% em seis meses é um critério para progressão renal, associado a uma sobrevida renal mais curta e pior prognóstico da doença (7). Nos autos processuais não estão disponíveis informações de marcadores cardíacos ou exames de função renal que auxiliam na avaliação do grau de acometimento da amiloidose AL, no entanto, estima-se pelas informações acostadas que a TFG da paciente possa estar abaixo de 20 ml/min/1,73m2, por estar em vias de hemodiálise, cujos pacientes com essa taxa não foram incluídos no estudo, sendo incertos os desfechos nesse caso. Além disso, a resposta foi semelhante nos dois braços do estudo no grupo de pacientes avaliados em estágio renal III (TFG < 59 ml/min/1,73m2) (13). De forma que são necessários mais estudos em pacientes em estágios mais avançados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BORTEZOMIBE	3,5 MG PO LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS	52	R$ 2.772,31	R$ 144.160,12
CICLOFOSFAMIDA	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50	11	R$ 56,00	R$ 616,00
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	23	R$ 23.705,93	R$ 545.236,39
Total	R$ 690.012,51			

* 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 medicamento 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. A ciclofosfamida é produzida pelo laboratório Baxter sob o nome comercial Genuxal® na forma farmacêutica de comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. 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 janeiro de 2025, 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 acerca dos medicamentos pleiteados para o caso em tela considerando a realidade brasileira. Há, contudo, avaliação de agências internacionais.

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 (16).

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 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgão envolvido.

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

Conclusão

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O principal ECR que avaliou o esquema terapêutico pleiteiado (ciclofosfamida, bortezomine e daratumumabe) para tratamento da amiloidose AL recém–diagnosticada demonstrou benefícios como maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgãos envolvidos. Contudo, a relevância clínica quanto a manutenção desses desfechos ainda precisa ser melhor avaliada, principalmente em casos mais avançados. Além disso, ressalta-se o fato da paciente em tela apresentar comprometimento do estado geral e perda de função renal importante, possivelmente compatível com o perfil de pacientes não incluídos no estudo citado. Dessa forma, os resultados dos desfechos avaliados podem não ser consistentes para o cenário em que a paciente se encontra.
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 uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Dessa forma, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada 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. 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
2. 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.
3. 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.
4. Zanwar S, Gertz MA, Muchtar E. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Diagnosis and Risk Assessment. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Jan;21(1):83-90. doi:

10.6004/jnccn.2022.7077. PMID: 36630897; PMCID: PMC10164359.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331953; PMCID: PMC3675680.
6. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
7. 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
8. Wechalekar AD, Sanchorawala V. Daratumumab in AL amyloidosis. Blood 2022; 140 (22): 2317–2322. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2021014613
9. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchorawala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023 Mar;30(1):3-17. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35838162.
10. Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug-information
11. Bortezomib: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information
12. Daratumumab (intravenous): Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
13. 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.
14. Dalinvi®. [Bula]. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2024. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/bula_1731534866212.pdf
15. 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
16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex SC). February 2022. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/daratumumab
17. 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.
18. Kastritis E, Palladini GO, Minnema MC, et al. Subcutaneous Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCd) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Overall Survival and Final Major Organ Deterioration Progression-Free Survival Results from the Phase 3 Andromeda Study (abstract 891). Blood 2024.
19. 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.
20. 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 laudos médicos (Evento 1, INIC1; Evento 1, LAUDOPERIC10), a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose de cadeias leves (amiloidose AL). A paciente foi encaminhada para avaliação, em agosto de 2024, por apresentar astenia e alterações de função renal. O diagnóstico foi confirmado por biópsia renal, com exame de espectrometria de massa, que demonstraram presença de depósito amiloide positivo ao vermelho Congo e comprometimento renal por amiloidose do tipo AL (cadeia leve de imunoglobulina do tipo LAMBDA). Consta que a parte apresenta piora progressiva e comprometimento do estado geral, com perda de função renal importante (em vias de hemodiálise), insuficiência cardíaca, dispneia, astenia, adinamia, emagrecimento, anorexia e internações hospitalares frequentes. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e daratumumabe.
A amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL) é uma desordem sistêmica que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina monoclonal, principalmente do tipo lambda, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, fígado, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (1,2). A amiloidose AL é considerada incomum, porém vem aumentando com o envelhecimento da população. Estima-se que a incidência da doença seja de nove a 14 casos casos por milhão de pessoas (PMP) ao ano, nos Estados Unidos, e cerca de sete casos PMP/ano, no Brasil, sendo de 64 anos a média de idade no momento do diagnóstico, com predominância no sexo masculino. Ela pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1-4).
Em geral, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, o que pode inclusive dificultar e atrasar o diagnóstico. Ademais podem apresentar proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, disfunção intestinal ou da bexiga, hepatomegalia, com níveis elevados de enzimas hepáticas, patologias musculoesqueléticas, entre outras manifestações clínicas (1-4). Além da avaliação clínica, o diagnóstico é realizado a partir da demonstração de depósitos amiloides em biópsia tecidual, que são identificados pela coloração vermelho do Congo; presença de síndrome sistêmica relacionada à amilóide, como envolvimento renal ou cardíaco, sendo o coração o órgão mais comumente envolvido; evidência de que a proteína amilóide está relacionada a cadeias leves; evidência de distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais. Ainda é relevante a mensuração de marcadores séricos como troponina e peptídeo natriurético, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria, que auxiliam no prognóstico da condição. Para casos mais severos, estima-se cerca de seis meses de sobrevida global (1-6).
O tratamento da amiloidose AL visa tanto a redução da produção das cadeias leves amiloidogênicas quanto a melhora da função dos órgãos afetados, a fim de prolongar a sobrevida dos pacientes. Para o tratamento de amiloidose AL podem ser utilizadas diferentes combinações de medicamentos, como imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), corticosteroides (dexametasona, prednisona),

agentes quimioterápicos (melfalano, ciclofosfamida), anticorpos monoclonais (daratumumabe). Regimes terapêuticos com base no bortezomibe geralmente são os mais utilizados e mais recentemente, com daratumumabe, quando disponível (2,7,8,9). Pacientes recém-diagnosticados com a doença podem ser avaliados para o transplante autólogo de células hematopoéticas, sendo a elegibilidade dependente de boas condições clínicas, que não ocorre com a maioria dos pacientes, bem como pela idade avançada. Os pacientes devem ser monitorados quanto a resposta ao tratamento para ajustes, quando necessário (2,7).

Tecnologia 310096-B

CID: E85 - Amiloidose

Diagnóstico: amiloidose

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: CICLOFOSFAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Bortezomibe 3,5 mg - Aplicar 1,95 mg SC, semanalmente, de forma contínua.
Ciclofosfamida 50 mg - Tomar 10 comprimidos, semanalmente, de forma contínua.
Daratumumabe 1800 mg - Aplicar 1 ampola SC, semanalmente, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 14 dias, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 28 dias, de forma contínua.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

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: CICLOFOSFAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

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 (2,10).
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 (2,11).

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 (2,12).

O estudo ANDROMEDA (13), 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 (13,14). 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 (15).

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 (13). A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo foi exploratória, apresentando limitações que dificultam a interpretação dos dados. No entanto, os dados sugerem que a adição de daratumumabe ao tratamento não causou prejuízo para a qualidade de vida dos participantes, os quais relataram melhora na fadiga e na saúde global (14-17). 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 (13).

Uma análise atualizada disponível, até o momento, de forma resumida, sobre o acompanhamento médio dos participantes do ensaio clínico acima relatou que a duração média do tratamento foi de 21,3 meses no grupo intervenção (daratumumabe) e 5,3 meses no grupo controle. Dos 122 pacientes do grupo controle que receberam terapia subsequente, 82 (67%) receberam daratumumabe. O acompanhamento médio foi de 61,4 meses (intervalo: 0,0 a 71,2). A taxa de resposta completa hematológica foi 59,5% no grupo intervenção e 19,2% no grupo controle (OR 6,03; IC95% 3,80 a 9,58; P<0,0001), o tempo médio para resposta completa foi de 67,5 dias e de 85 dias, respectivamente, no entanto a duração mediana da resposta completa não foi alcançada em nenhum dos braços. Observou-se melhora na sobrevida livre de progressão (mediana não alcançada para o grupo intervenção versus 30,2 meses para o grupo controle; HR 0,44; IC95% 0,31 a 0,63; P<0,0001) e na sobrevida global (sobrevida global em cinco anos 76% no grupo intervenção versus 65% no grupo controle; HR 0,62; IC95% 0,42 a 0,90; P=0,0121). Pacientes que alcançaram resposta completa hematológica tiveram melhor sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal e sobrevida global independentemente do tratamento recebido. Taxas de resposta cardíaca e renal em 6, 12, 24, 36 e 48 meses foram quase duplicadas para pacientes do grupo intervenção em comparação com o grupo controle. Dos 235 participantes com doença cardíaca, somando os dois grupos, 113 obtiveram resposta cardíaca parcial muito boa ou melhor, 76 (64,4%) no grupo intervenção e 37 (31,6%) no grupo controle; destes, 64 pacientes alcançaram resposta cardíaca completa, 48 (40,7%) versus 16 (13,7%). Não há maiores informações sobre a resposta renal. No total ocorreram 112 óbitos (46 no grupo daratumumabe e 66 no controle). Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos no ECR. Os resultados relatados igualmente apresentam potencial promissor e mantêm-se semelhantes aos do ensaio clínico, como as taxas de resposta hematológica, contudo se faz necessário aguardar a publicação na íntegra para melhor avaliação dos desfechos secundários (7,18).

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 (7,13,19,20). Em relação ao envolvimento renal, estima-se que a probabilidade de diálise, utilizando dois fatores de risco (excreção urinária de proteínas em 24 horas ?5 g/dia e TFG

estimada < 50 ml/min/1,73m2) seja em dois anos 0% a 3%, 11% a 25% e 60% a 75% nos paciente com nenhum, um ou ambos os fatores de risco, respectivamente. Além disso, a diminuição da TFG estimada de pelo menos 25% em seis meses é um critério para progressão renal, associado a uma sobrevida renal mais curta e pior prognóstico da doença (7). Nos autos processuais não estão disponíveis informações de marcadores cardíacos ou exames de função renal que auxiliam na avaliação do grau de acometimento da amiloidose AL, no entanto, estima-se pelas informações acostadas que a TFG da paciente possa estar abaixo de 20 ml/min/1,73m2, por estar em vias de hemodiálise, cujos pacientes com essa taxa não foram incluídos no estudo, sendo incertos os desfechos nesse caso. Além disso, a resposta foi semelhante nos dois braços do estudo no grupo de pacientes avaliados em estágio renal III (TFG < 59 ml/min/1,73m2) (13). De forma que são necessários mais estudos em pacientes em estágios mais avançados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BORTEZOMIBE	3,5 MG PO LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS	52	R$ 2.772,31	R$ 144.160,12
CICLOFOSFAMIDA	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50	11	R$ 56,00	R$ 616,00
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	23	R$ 23.705,93	R$ 545.236,39
Total	R$ 690.012,51			

* 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 medicamento 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. A ciclofosfamida é produzida pelo laboratório Baxter sob o nome comercial Genuxal® na forma farmacêutica de comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. 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 janeiro de 2025, 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 acerca dos medicamentos pleiteados para o caso em tela considerando a realidade brasileira. Há, contudo, avaliação de agências

internacionais.
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 (16).
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 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgão envolvido.

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

Conclusão

Tecnologia: CICLOFOSFAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O principal ECR que avaliou o esquema terapêutico pleiteiado (ciclofosfamida, bortezomine e daratumumabe) para tratamento da amiloidose AL recém–diagnosticada demonstrou benefícios como maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgãos envolvidos. Contudo, a relevância clínica quanto a manutenção desses desfechos ainda precisa ser melhor avaliada, principalmente em casos mais avançados. Além disso, ressalta-se o fato da paciente em tela apresentar comprometimento do estado geral e perda de função renal importante, possivelmente compatível com o perfil de pacientes não incluídos no estudo citado. Dessa forma, os resultados dos desfechos avaliados podem não ser consistentes para o cenário em que a paciente se encontra.
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 uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Dessa forma, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada 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. 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
2. 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.
3. 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.
4. Zanwar S, Gertz MA, Muchtar E. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Diagnosis and Risk Assessment. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Jan;21(1):83-90. doi: 10.6004/jnccn.2022.7077. PMID: 36630897; PMCID: PMC10164359.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331953; PMCID: PMC3675680.
6. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
7. 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
8. Wechalekar AD, Sanchorawala V. Daratumumab in AL amyloidosis. Blood 2022; 140 (22): 2317–2322. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2021014613
9. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchorawala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023 Mar;30(1):3-17. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35838162.
10. Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug-information

11. Bortezomib: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information
12. Daratumumab (intravenous): Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
13. 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.
14. Dalinvi®. [Bula]. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2024. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/bula_1731534866212.pdf
15. 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
16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex SC). February 2022. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/daratumumab
17. 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.
18. Kastritis E, Palladini GO, Minnema MC, et al. Subcutaneous Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCd) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Overall Survival and Final Major Organ Deterioration Progression-Free Survival Results from the Phase 3 Andromeda Study (abstract 891). Blood 2024.
19. 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.
20. 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 laudos médicos (Evento 1, INIC1; Evento 1, LAUDOPERIC10), a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose de cadeias leves (amiloidose AL). A paciente foi encaminhada para avaliação, em agosto de 2024, por apresentar astenia e alterações de função renal. O diagnóstico foi confirmado por biópsia renal, com exame de espectrometria de massa, que demonstraram presença de depósito amiloide positivo ao vermelho Congo e comprometimento renal por amiloidose do tipo AL (cadeia leve de imunoglobulina do tipo LAMBDA). Consta que a parte apresenta piora progressiva e comprometimento do estado geral, com perda de função renal importante (em vias de hemodiálise), insuficiência cardíaca, dispneia, astenia, adinamia, emagrecimento, anorexia e internações hospitalares frequentes. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e daratumumabe.
A amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL) é uma desordem sistêmica que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina

monoclonal, principalmente do tipo lambda, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, fígado, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (1,2). A amiloidose AL é considerada incomum, porém vem aumentando com o envelhecimento da população. Estima-se que a incidência da doença seja de nove a 14 casos casos por milhão de pessoas (PMP) ao ano, nos Estados Unidos, e cerca de sete casos PMP/ano, no Brasil, sendo de 64 anos a média de idade no momento do diagnóstico, com predominância no sexo masculino. Ela pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1-4).
Em geral, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, o que pode inclusive dificultar e atrasar o diagnóstico. Ademais podem apresentar proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, disfunção intestinal ou da bexiga, hepatomegalia, com níveis elevados de enzimas hepáticas, patologias musculoesqueléticas, entre outras manifestações clínicas (1-4). Além da avaliação clínica, o diagnóstico é realizado a partir da demonstração de depósitos amiloides em biópsia tecidual, que são identificados pela coloração vermelho do Congo; presença de síndrome sistêmica relacionada à amilóide, como envolvimento renal ou cardíaco, sendo o coração o órgão mais comumente envolvido; evidência de que a proteína amilóide está relacionada a cadeias leves; evidência de distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais. Ainda é relevante a mensuração de marcadores séricos como troponina e peptídeo natriurético, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria, que auxiliam no prognóstico da condição. Para casos mais severos, estima-se cerca de seis meses de sobrevida global (1-6).
O tratamento da amiloidose AL visa tanto a redução da produção das cadeias leves amiloidogênicas quanto a melhora da função dos órgãos afetados, a fim de prolongar a sobrevida dos pacientes. Para o tratamento de amiloidose AL podem ser utilizadas diferentes combinações de medicamentos, como imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), corticosteroides (dexametasona, prednisona), agentes quimioterápicos (melfalano, ciclofosfamida), anticorpos monoclonais (daratumumabe). Regimes terapêuticos com base no bortezomibe geralmente são os mais utilizados e mais recentemente, com daratumumabe, quando disponível (2,7,8,9). Pacientes recém-diagnosticados com a doença podem ser avaliados para o transplante autólogo de células hematopoéticas, sendo a elegibilidade dependente de boas condições clínicas, que não ocorre com a maioria dos pacientes, bem como pela idade avançada. Os pacientes devem ser monitorados quanto a resposta ao tratamento para ajustes, quando necessário (2,7).

Tecnologia 310096-C

CID: E85 - Amiloidose

Diagnóstico: amiloidose

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: Bortezomibe 3,5 mg - Aplicar 1,95 mg SC, semanalmente, de forma contínua.
Ciclofosfamida 50 mg - Tomar 10 comprimidos, semanalmente, de forma contínua.
Daratumumabe 1800 mg - Aplicar 1 ampola SC, semanalmente, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 14 dias, por 8 aplicações. Após, 1 ampola SC, a cada 28 dias, de forma contínua.

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: 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 (2,10).
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 (2,11).
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 (2,12).
O estudo ANDROMEDA (13), 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 (13,14). 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 (15).
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 (13). A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo foi exploratória, apresentando limitações que dificultam a interpretação dos dados. No entanto, os dados sugerem que a adição de daratumumabe ao tratamento não causou prejuízo para a qualidade de vida dos participantes, os quais relataram melhora na fadiga e na saúde global (14-17). 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 (13).
Uma análise atualizada disponível, até o momento, de forma resumida, sobre o acompanhamento médio dos participantes do ensaio clínico acima relatou que a duração média do tratamento foi de 21,3 meses no grupo intervenção (daratumumabe) e 5,3 meses no grupo controle. Dos 122 pacientes do grupo controle que receberam terapia subsequente, 82 (67%) receberam daratumumabe. O acompanhamento médio foi de 61,4 meses (intervalo: 0,0 a 71,2). A taxa de resposta completa hematológica foi 59,5% no grupo intervenção e 19,2% no grupo controle (OR 6,03; IC95% 3,80 a 9,58; P<0,0001), o tempo médio para resposta completa foi de 67,5 dias e de 85 dias, respectivamente, no entanto a duração mediana da resposta completa não foi alcançada em nenhum dos braços. Observou-se melhora na sobrevida livre de progressão (mediana não alcançada para o grupo intervenção versus 30,2 meses para o grupo controle; HR 0,44; IC95% 0,31 a 0,63; P<0,0001) e na sobrevida global

(sobrevida global em cinco anos 76% no grupo intervenção versus 65% no grupo controle; HR 0,62; IC95% 0,42 a 0,90; P=0,0121). Pacientes que alcançaram resposta completa hematológica tiveram melhor sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal e sobrevida global independentemente do tratamento recebido. Taxas de resposta cardíaca e renal em 6, 12, 24, 36 e 48 meses foram quase duplicadas para pacientes do grupo intervenção em comparação com o grupo controle. Dos 235 participantes com doença cardíaca, somando os dois grupos, 113 obtiveram resposta cardíaca parcial muito boa ou melhor, 76 (64,4%) no grupo intervenção e 37 (31,6%) no grupo controle; destes, 64 pacientes alcançaram resposta cardíaca completa, 48 (40,7%) versus 16 (13,7%). Não há maiores informações sobre a resposta renal. No total ocorreram 112 óbitos (46 no grupo daratumumabe e 66 no controle). Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos no ECR. Os resultados relatados igualmente apresentam potencial promissor e mantêm-se semelhantes aos do ensaio clínico, como as taxas de resposta hematológica, contudo se faz necessário aguardar a publicação na íntegra para melhor avaliação dos desfechos secundários (7,18).
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 (7,13,19,20). Em relação ao envolvimento renal, estima-se que a probabilidade de diálise, utilizando dois fatores de risco (excreção urinária de proteínas em 24 horas ?5 g/dia e TFG estimada < 50 ml/min/1,73m2) seja em dois anos 0% a 3%, 11% a 25% e 60% a 75% nos paciente com nenhum, um ou ambos os fatores de risco, respectivamente. Além disso, a diminuição da TFG estimada de pelo menos 25% em seis meses é um critério para progressão renal, associado a uma sobrevida renal mais curta e pior prognóstico da doença (7). Nos autos processuais não estão disponíveis informações de marcadores cardíacos ou exames de função renal que auxiliam na avaliação do grau de acometimento da amiloidose AL, no entanto, estima-se pelas informações acostadas que a TFG da paciente possa estar abaixo de 20 ml/min/1,73m2, por estar em vias de hemodiálise, cujos pacientes com essa taxa não foram incluídos no estudo, sendo incertos os desfechos nesse caso. Além disso, a resposta foi semelhante nos dois braços do estudo no grupo de pacientes avaliados em estágio renal III (TFG < 59 ml/min/1,73m2) (13). De forma que são necessários mais estudos em pacientes em estágios mais avançados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BORTEZOMIBE	3,5 MG PO LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS	52	R$ 2.772,31	R$ 144.160,12
CICLOFOSFAMIDA	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50	11	R$ 56,00	R$ 616,00
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS	23	R$ 23.705,93	R$ 545.236,39

	X 15 ML
Total	R$ 690.012,51

* 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 medicamento 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. A ciclofosfamida é produzida pelo laboratório Baxter sob o nome comercial Genuxal® na forma farmacêutica de comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. 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 janeiro de 2025, 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 acerca dos medicamentos pleiteados para o caso em tela considerando a realidade brasileira. Há, contudo, avaliação de agências internacionais.
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 (16).
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 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgão envolvido.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O principal ECR que avaliou o esquema terapêutico pleiteiado (ciclofosfamida, bortezomine e daratumumabe) para tratamento da amiloidose AL recém–diagnosticada demonstrou benefícios como maior taxa de resposta hematológica completa, maior taxa de resposta de órgãos envolvidos. Contudo, a relevância clínica quanto a manutenção desses desfechos ainda precisa ser melhor avaliada, principalmente em casos mais avançados. Além disso, ressalta-se o fato da paciente em tela apresentar comprometimento do estado geral e perda de função renal importante, possivelmente compatível com o perfil de pacientes não incluídos no estudo citado. Dessa forma, os resultados dos desfechos avaliados podem não ser consistentes para o cenário em que a paciente se encontra.
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 uma faixa aceitável de utilização dos recursos dos sistemas de saúde. Dessa forma, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada 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. 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
2. 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.
3. 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.
4. Zanwar S, Gertz MA, Muchtar E. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Diagnosis and Risk Assessment. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Jan;21(1):83-90. doi: 10.6004/jnccn.2022.7077. PMID: 36630897; PMCID: PMC10164359.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331953; PMCID: PMC3675680.
6. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
7. 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
8. Wechalekar AD, Sanchorawala V. Daratumumab in AL amyloidosis. Blood 2022; 140 (22): 2317–2322. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2021014613
9. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchorawala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023 Mar;30(1):3-17. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35838162.
10. Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug-information
11. Bortezomib: Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information
12. Daratumumab (intravenous): Drug information. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
13. 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.
14. Dalinvi®. [Bula]. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2024. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/bula_1731534866212.pdf
15. 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
16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex SC). February 2022. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/daratumumab
17. 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.
18. Kastritis E, Palladini GO, Minnema MC, et al. Subcutaneous Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCd) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Overall Survival and Final Major Organ Deterioration Progression-Free Survival Results from the Phase 3 Andromeda Study (abstract 891). Blood 2024.

19. 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.
20. 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 laudos médicos (Evento 1, INIC1; Evento 1, LAUDOPERIC10), a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de amiloidose de cadeias leves (amiloidose AL). A paciente foi encaminhada para avaliação, em agosto de 2024, por apresentar astenia e alterações de função renal. O diagnóstico foi confirmado por biópsia renal, com exame de espectrometria de massa, que demonstraram presença de depósito amiloide positivo ao vermelho Congo e comprometimento renal por amiloidose do tipo AL (cadeia leve de imunoglobulina do tipo LAMBDA). Consta que a parte apresenta piora progressiva e comprometimento do estado geral, com perda de função renal importante (em vias de hemodiálise), insuficiência cardíaca, dispneia, astenia, adinamia, emagrecimento, anorexia e internações hospitalares frequentes. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e daratumumabe.
A amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (amiloidose AL) é uma desordem sistêmica que se caracteriza pela deposição de fibrilas amiloides derivadas de cadeia leves de imunoglobulina monoclonal, principalmente do tipo lambda, produzidas por um clone de células plasmáticas, no espaço extracelular de vários tecidos e órgãos-alvo, como coração, rins, fígado, sistema nervoso, resultando em disfunção estrutural e funcional (1,2). A amiloidose AL é considerada incomum, porém vem aumentando com o envelhecimento da população. Estima-se que a incidência da doença seja de nove a 14 casos casos por milhão de pessoas (PMP) ao ano, nos Estados Unidos, e cerca de sete casos PMP/ano, no Brasil, sendo de 64 anos a média de idade no momento do diagnóstico, com predominância no sexo masculino. Ela pode ocorrer isoladamente ou ser secundária a outros tumores do sistema hematológico, como mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström e linfomas (1-4).
Em geral, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos como fadiga e perda de peso não intencional, o que pode inclusive dificultar e atrasar o diagnóstico. Ademais podem apresentar proteinúria, comprometimento renal, cardiomiopatia restritiva, neuropatia periférica, disfunção autonômica, disfunção intestinal ou da bexiga, hepatomegalia, com níveis elevados de enzimas hepáticas, patologias musculoesqueléticas, entre outras manifestações clínicas (1-4). Além da avaliação clínica, o diagnóstico é realizado a partir da demonstração de depósitos amiloides em biópsia tecidual, que são identificados pela coloração vermelho do Congo; presença de síndrome sistêmica relacionada à amilóide, como envolvimento renal ou cardíaco, sendo o coração o órgão mais comumente envolvido; evidência de que a proteína amilóide está relacionada a cadeias leves; evidência de distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais. Ainda é relevante a mensuração de marcadores séricos como troponina e peptídeo natriurético, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria, que auxiliam no prognóstico da condição. Para casos mais severos, estima-se cerca de seis meses de sobrevida global (1-6).
O tratamento da amiloidose AL visa tanto a redução da produção das cadeias leves

amiloidogênicas quanto a melhora da função dos órgãos afetados, a fim de prolongar a sobrevida dos pacientes. Para o tratamento de amiloidose AL podem ser utilizadas diferentes combinações de medicamentos, como imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), corticosteroides (dexametasona, prednisona), agentes quimioterápicos (melfalano, ciclofosfamida), anticorpos monoclonais (daratumumabe). Regimes terapêuticos com base no bortezomibe geralmente são os mais utilizados e mais recentemente, com daratumumabe, quando disponível (2,7,8,9). Pacientes recém-diagnosticados com a doença podem ser avaliados para o transplante autólogo de células hematopoéticas, sendo a elegibilidade dependente de boas condições clínicas, que não ocorre com a maioria dos pacientes, bem como pela idade avançada. Os pacientes devem ser monitorados quanto a resposta ao tratamento para ajustes, quando necessário (2,7).