

Teste de Cadeia Leve Livre – relação  
kappa/lambda para Gamopatias  
Monoclonais

Nº 214  
Junho/2016



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar- ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde(DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	DIAGNÓSTICO RECOMENDADO .....	5
3.	A TECNOLOGIA .....	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	9
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	11
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	23
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	34
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	38
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	40
8.	CONSULTA PÚBLICA .....	41
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	43
10.	DECISÃO .....	44
11.	REFERÊNCIAS.....	45



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste diagnóstico Cadeia kappa Livre Humana/Teste diagnóstico Cadeia Lambda Livre Humana (Freelite®)

**Indicação:** Diagnóstico de gamopatias monoclonais

**Demandante:** TBS Brasil LTDA

**Contexto:** As gamopatias monoclonais (paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias), se caracterizam pela proliferação monoclonal de plasmócitos que produzem e secretam imunoglobulinas ou fragmentos de Imunoglobulina monoclonal (proteína monoclonal). A detecção e quantificação do componente monoclonal são necessárias para o diagnóstico. A eletroforese em gel de agarose e a imunofixação séricas e de urina são consideradas técnicas padrão. A pesquisa das cadeias leves livres (FLC) pode ser associada ao diagnóstico, posteriormente visando melhorar a taxa de detecção da doença.

**Pergunta:** O teste de detecção de cadeias leves livres é sensível e específico para a detecção de cadeias leves livres, associado aos testes de eletroforese e imunofixação (imunoeletroforese) em soro e urina para diagnosticar pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitorar resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificar recidiva precoce e avaliar prognóstico de pacientes?

**Evidências científicas:** A evidência apresentada não incluiu todas as indicações solicitadas para a utilização do teste Freelite de dosagem de cadeias leves livres conforme descrito na pergunta de pesquisa. A evidência disponível é de baixa qualidade e apresenta limitação metodológica. Demonstra apenas o papel limitado do teste no diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal.

**Avaliação econômica:** A avaliação realizada também não contemplou todas as indicações solicitadas para a utilização do teste. Foi apresentado estudo de custo-efetividade apenas para o diagnóstico de gamopatia monoclonal. A associação do teste ao protocolo padrão apresentou custo incremental de R\$ 1.202,61 que corresponderia apenas ao valor monetário necessário para que um diagnóstico a mais fosse feito corretamente.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O demandante apresentou uma estimativa de impacto orçamentário para a utilização do teste de Freelite considerando apenas o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais. Como o restante das indicações solicitadas, descritas na pergunta de pesquisa, não foram consideradas, nem se considerou os



preços dos testes de dosagem de FLC concorrentes, a análise não apresentou valores confiáveis que possam suportar um pedido de incorporação da tecnologia no SUS.

**Experiência Internacional:** não foram encontrados documentos de recomendação sobre a utilização do teste, para as indicações solicitadas em gamopatias monoclonais, nas agências de ATS consultadas.

**Recomendação da CONITEC:** Apontou como principal problema a discordância entre as indicações listadas na pergunta de pesquisa, na evidência apresentada, avaliação econômica e no impacto orçamentário. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

**Consulta Pública:** Foram recebidas 21 contribuições no total, sendo 4 contribuições técnico-científicas, 2 de profissionais de saúde, 1 de Grupos/Associação/Organização de pacientes e 1 da empresa fabricante. E em formulário de experiência e opinião contribuíram 3 pacientes, 4 familiar/amigo/cuidador e 6 profissionais de saúde. Duas contribuições foram excluídas por serem repetidas. A maioria das contribuições foi favorável à incorporação do teste. Não ocorreram contribuições com dados ou argumentação que alterasse a recomendação inicial da CONITEC. A literatura disponível trabalha com hipóteses de uso da tecnologia, porém não trazem dados que suportem as suposições, apresentando um papel limitado do teste diagnóstico. O paciente do SUS pode realizar a dosagem de cadeias leves livres por procedimento já disponível na tabela, além das técnicas padrão.

**Deliberação Final:** A CONITEC deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação do Teste de Cadeia Leve Livre – relação kappa/lamda para o diagnóstico de Gamopatias Monoclonais. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

**Decisão:** Não incorporar o teste de cadeia leve livre - relação kappa/lambda para o diagnóstico de Gamopatias Monoclonais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 24 publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 110, de 10 de junho de 2016, pág. 79.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As gamopatias monoclonais (GM), também denominadas paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias, se caracterizam pela proliferação monoclonal de plasmócitos que produzem e secretam imunoglobulinas (Ig) ou fragmentos de Ig monoclonal, denominadas proteína monoclonal (proteína M) ou paraproteína<sup>1</sup>.

As imunoglobulinas são compostas por duas cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e duas cadeias leves (kappa e lambda), que, ao todo, podem constituir imunoglobulinas em dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente proteínas M ou nenhuma paraproteína. A confirmação da presença da proteína M diferencia as gamopatias monoclonais das gamopatias policlonais que resultam de processos inflamatórios ou infecciosos<sup>2</sup>.

As GM são patologias graves e dentre elas, as GM de significado indeterminado (do inglês MGUS - Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance são as mais prevalentes (61%), seguidas em sua maioria, por Mieloma Múltiplo (18%), Amiloidose de cadeia leve (9%), Doenças Linfoproliferativas (3%), Mieloma Múltiplo Assintomático (3%), Plasmocitoma Extramedular ou Solitário (2%), Macroglobulinemia (2%) e outros (2%)<sup>2,3</sup>.

A detecção e a quantificação do componente monoclonal é importante para o diagnóstico das gamopatias monoclonais e para o seguimento de pacientes<sup>2,4</sup>, pois ocorre uma produção excessiva de cadeias leves livres (FLC, do inglês free light chains), que permanecem na circulação<sup>5,6</sup>.

Dentre as gamopatias monoclonais, destaca-se o Mieloma Múltiplo (MM) sintomático onde a proliferação ocorre na medula óssea frequentemente invadindo os ossos adjacentes, afetando o esqueleto axial causando dor e fraturas patológicas, podendo levar à disfunção dos órgãos<sup>1,4</sup>. Na maioria dos casos ocorre a secreção de proteína monoclonal detectável no sangue ou na urina. Em agosto de 2015 o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo que descreve sua prevalência de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 10% a 15% das neoplasias hematológicas<sup>4,7</sup> de 1% dos casos de câncer em geral. Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011, duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vezes maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano<sup>7,8</sup>. O documento também descreve a escassez dos dados





epidemiológicos no Brasil, sendo que a incidência e prevalência do MM, no Vale do Paraíba, em São Paulo, corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes<sup>4, 9</sup>. Trata-se de uma doença que acomete pessoas acima de 50 anos, em 90% dos casos. No Brasil, a incidência do MM não faz parte das estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e existem poucos dados disponíveis. Porém, observou-se que a doença aparece mais cedo no Brasil, sendo 60 anos a idade média do diagnóstico<sup>10, 11</sup>.

## 2.2. Diagnóstico recomendado

O diagnóstico das gamopatias monoclonais requer a detecção e quantificação do componente monoclonal, o exame da medula óssea para verificação de infiltração plasmocitária e a pesquisa de dano orgânico relacionado (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas)<sup>1, 2</sup>.

As gamopatias apresentam sintomas característicos como fraqueza, dor óssea, fraturas patológicas, hipercalcemia, emagrecimento, hiperviscosidade, insuficiência renal e infecções recorrentes. No entanto, de acordo com as classificações internacionais, incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS) existem categorias como a Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), MM assintomático e MM latente que apresentam características clínicas e laboratoriais diferentes, cujos pacientes não necessitam de tratamento imediato<sup>7</sup>.

A importância em diferenciar as gamopatias monoclonais, se deve ao fato de serem neoplásicas ou potencialmente neoplásicas. As gamopatias policlonais (com aumento de ambos os tipos de cadeias) são resultado de um processo inflamatório ou processo reativo como doença crônica do fígado, desordens do tecido conectivo, infecções crônicas e etc.<sup>1</sup>

A eletroforese em gel de agarose é a técnica utilizada preferencialmente para a triagem (ou a detecção) da presença de proteínas M. De acordo com o *International Myeloma Working Group* (IMWG), após a conduta inicial para identificar lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), a imunofixação (imunoeletroforese ou imunofixação eletroforética) no soro e urina, é considerada a técnica padrão ouro e deve ser realizada para confirmar a presença da proteína M e diferenciar seu tipo de cadeia pesada e de cadeia leve<sup>1, 12</sup>. O DDT de MM do Ministério da Saúde preconiza que os exames para a pesquisa da proteína monoclonal são a eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e proteínas urinárias (urina de 24 horas). Orienta a realização da dosagem



sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE) e das cadeias leves livres monoclonais (cadeia leve kappa ou cadeia leve lambda) no soro ou urina<sup>4</sup>.

O ensaio de detecção das FLC mensura os níveis de cadeias kappa e lambda livres, com anticorpos policlonais dirigidos contra aqueles epítomos que estariam escondidos se a cadeia leve estivesse ligada à pesada. O valor normal para FLC kappa/lambda ( $\kappa/\lambda$ ) varia de 0,26 a 1,65. Quando a razão  $\kappa/\lambda$  é maior que 1,65, há excesso de cadeias kappa livres e, quando o resultado é menor que 0,26 há excesso de cadeias lambda livres<sup>13</sup>. O teste é realizado pelos métodos de imunonefelometria ou turbidimetria em equipamentos analisadores automáticos.

De acordo com o DDT, a pesquisa das FLC deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. A mesma será anormal em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas<sup>14, 15</sup>. Descreve que a combinação de eletroforese de proteínas no soro, imunofixação sérica e FLC detecta componente monoclonal em virtualmente (acima de 99%) todos os casos de MM<sup>4, 6, 16</sup>. Assim, pode ser usada como triagem para substituir a eletroforese de proteínas na urina de 24 horas e imunofixação urinária. As cadeias leves podem não ser detectadas na urina devido à reabsorção pelos túbulos proximais renais; assim a pesquisa de cadeias leves livres no soro pode ser um método mais sensível. Entretanto, uma vez comprovado o diagnóstico de MM, a eletroforese de proteínas na urina, a imunofixação urinária e a proteinúria de 24 horas devem ser realizadas<sup>4</sup>.

O IMWG e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam em suas diretrizes<sup>12, 17</sup>, a adição de teste para a detecção de cadeias leves livres aos exames de eletroforese sérica e eletroforese por imunofixação sérica.

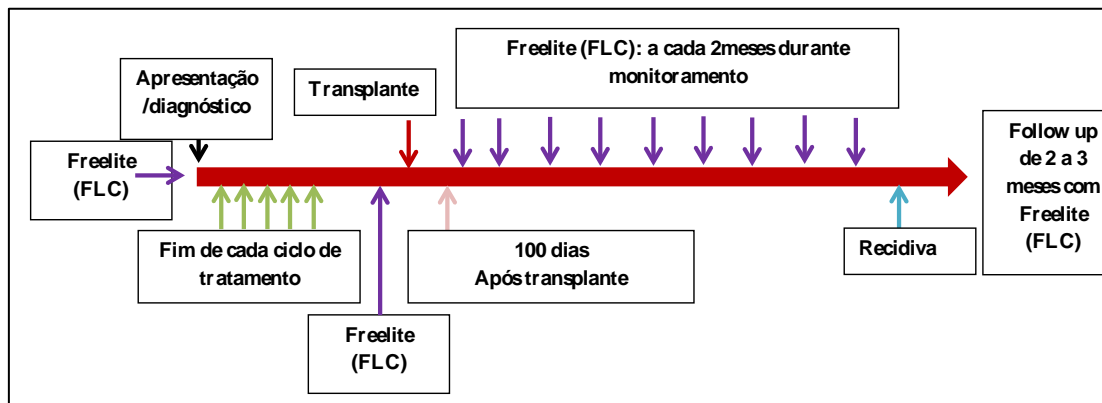
O uso do teste diagnóstico de FLC é apontado como útil para do diagnóstico precoce<sup>3</sup> de MM e monitoramento do tratamento. Segundo o demandante, o monitoramento adequado evitaria mortes precoces e permitiria a escolha do tratamento correto ou a troca precoce em caso de falha<sup>18-20</sup>. O monitoramento do paciente com MM também identificaria o escape de cadeia leve, que ocorre em pacientes com MM em remissão onde ocorre uma mudança na secreção da Ig intacta para FLC, manifestação da doença recorrente. A condição de escape de FLC está associada a um prognóstico ruim, por isso é importante identificá-la o quanto antes<sup>21</sup>. A determinação das concentrações séricas de imunoglobulinas através de métodos laboratoriais tradicionais, tais como a eletroforese proteica na urina, não são capazes de identificar o escape de FLC<sup>22</sup>.



De acordo com o demandante, o teste Freelite®, pode ser solicitado pelo clínico geral, que ao receber um resultado positivo, geralmente encaminha o paciente para um hematologista. Mas alegam que na realidade brasileira, e pela gravidade da patologia envolvida, será principalmente solicitado por hematologistas, nefrologistas e até neurologistas, baseados nos sintomas clínicos dos pacientes.

No fluxograma 1 apresentam exemplo de utilização do teste Freelite®, tanto no diagnóstico, quanto no monitoramento de pacientes portadores de GM.

**Fluxograma 1. Utilização do Freelite® (cadeias leves livres) na apresentação/diagnóstico até monitoramento para pacientes com gamopatias monoclonais.**



Tempo médio de sobrevida do paciente de 5 anos e tratamento durante 1 ano  
**Fonte:** Relatório do demandante.

Sugerem a realização do teste Freelite® em laboratórios de análises clínicas convencionais em todo país. Para otimizar recursos, reagentes, pessoal envolvido e facilitar a logística, sugerem concentrar sua realização prioritariamente nos CACONs (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), e eventualmente em algumas UNACONs (Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), específicas de Hematologia, a fim de concentrar a realização das análises, propiciando um melhor aproveitamento dos kits de reagentes. Esclarecem que o equipamento analisador está presente na maioria dos laboratórios de análises clínicas, pois outros testes de rotina são realizados, e um treinamento mínimo será necessário para que o teste seja realizado. Esse treinamento será oferecido pelo fabricante ou distribuidor, de forma presencial ou virtual. Afirmando não haver necessidade de aumento de recursos humanos e de equipamentos.

O demandante relata que os equipamentos analisadores (turbidímetros, nefelômetros ou espectrofotômetros) disponíveis no mercado brasileiro, utilizados para a realização do teste



são SPA Plus® (Binding Site), Cobas® (Roche Diagnóstico), Image® e AU® (Beckman Coulter), ADVIA® e ProSpec® (Siemens).

### 3. A TECNOLOGIA

As informações a seguir foram obtidas a partir do formulário eletrônico de solicitação preenchido pelo demandante, em consulta ao sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e nas instruções de uso disponibilizadas pelo fabricante<sup>23, 24</sup>.

**Tipo:** O Kit Freelite® é um teste diagnóstico destinado a quantificar os níveis de cadeias leves livres humanas, kappa e lambda, em soro e urina, com anticorpos policlonais contra os epítomos que estariam escondidos se as cadeias leves estivessem ligadas às pesadas. As análises são realizadas através do método de imunonefelometria ou turbidimetria (analisador disponível).

**Nome comercial:** kit Freelite® (teste diagnóstico Cadeia kappa Livre Humana/Teste diagnóstico Cadeia Lambda Livre Humana)

**Fabricante:** THE BINDING SITE GROUP LTD - REINO UNIDO

**Nº de registro na ANVISA:**80155470335

**Validade do Registro:** 05/01/2020

**Indicação de uso e finalidade do produto aprovados na ANVISA:** Quantificação de cadeias leves livres Kappa e lambda no soro e na urina para diagnóstico e monitoramento de Gamopatias Monoclonais.

**Indicação proposta pelo demandante:** Diagnostico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento de resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificar recidiva precoce e avaliar prognóstico de pacientes.

**Princípio de Funcionamento:** A determinação da concentração de um antígeno solúvel por turbidimetria envolve a adição da amostra a uma solução, contendo o anticorpo apropriado, em uma cubeta ou tubo de reação. Um feixe de luz passa pela cubeta e à medida que a reação antígeno-anticorpo ocorre, a luz vai sendo progressivamente difundida, enquanto se forma o complexo imunitário insolúvel. A luz difundida é monitorizada pela medição do decréscimo da intensidade da luz incidente.



**Patente:** Não existe patente vigente no Brasil. Somente na Europa, Estados Unidos e Japão.

**QUADRO 1 - Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço médio da tecnologia apresentado pelo demandante*
Teste Freelite® CadeiaKappa/lambda Livre Humana (por diagnóstico)	R\$ 220,00	R\$ 321,50

\*Valores apresentados pelo demandante.

OBS: o kit Freelite® é composto por material para a realização de 100 testes.

**Limitações:** Ensaios por turbidimetria não são adequados para amostras altamente lipêmicas ou hemolisadas, ou ainda que contenham elevados níveis de complexos imunocirculantes devido ao grau indeterminado de difusão inespecífica que estas amostras possam provocar. Os resultados inesperados devem ser confirmados por outro método. Não se pode dar o diagnóstico nem administrar um tratamento com base apenas nos valores das cadeias leves livres. Deve ser tomado também em conta o histórico clínico do doente e outros resultados laboratoriais. Este ensaio não foi validado para a população pediátrica.

#### **4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

**Demandante:** TBS Brasil LTDA.

**Data da solicitação:** 02 de setembro de 2015

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela TBS Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste diagnóstico destinado a quantificar os níveis de cadeias leves livres humanas kappa e lambda (Freelite®), em soro e urina paradiagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento da resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce e avaliação prognóstica de pacientes, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

De acordo com o demandante foi realizada revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), CENTRAL, SCOPUS e LILACS, até a data 22/01/2015, com a finalidade de identificar estudos avaliando criticamente a sensibilidade e especificidade do ensaio.



Somente serão incluídos e avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO - P.I.R.O.**

<b>População</b>	Amostras de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal; diagnosticados com gamopatia monoclonal com o objetivo de monitorar resposta à farmacoterapia; identificar recidiva precoce; avaliar prognóstico do paciente.
<b>Teste Índice</b>	Freelite® (Teste diagnóstico de cadeias leves livres – relação Kappa/Lambda) associado à eletroforese de proteínas (soro e urina) e/ou imunofixação sérica e na urina.
<b>Padrão de Referência</b>	Eletroforese de proteínas (soro e urina) associada à Imunofixação (soro e urina)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	A sensibilidade e a especificidade do teste
<b>Tipos de estudos</b>	Estudos de acurácia diagnóstica transversais

**Pergunta:** O teste Freelite de detecção de cadeias leves livres é sensível e específico para a detecção de cadeias leves livres, associados testes de eletroforese e imunofixação (imunoeletroforese) em soro e urina para diagnosticar pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitorar resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificar recidiva precoce e avaliar prognóstico de pacientes?

A pergunta estruturada PIRO, apresentada pelo demandante, incluiu no padrão de referência a comparação da utilização do teste de cadeias leves livres em diferentes instrumentos analíticos, e nos desfechos incluiu a avaliação da precisão do teste ao ser utilizado em diferentes plataformas analisadoras. No entanto a Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC não considerou relevante a comparação e excluiu os estudos de Cha e colaboradores (2014)<sup>25</sup> e Maisin e colaboradores (2013)<sup>26</sup> apresentados pelo demandante. Dentre os estudos apresentados também foram excluídos estudos de Wood e colaboradores (2010)<sup>27</sup> e Katzmann e colaboradores (2005)<sup>28</sup> por não utilizarem os comparadores adequados, o estudo de Harding e colaboradores (2009)<sup>29</sup> por não utilizarem um teste comercial, já validado e com registro (utilizaram um teste padronizado previamente por um dos autores), o estudo de Vermeersch e colaboradores (2008)<sup>30</sup> que está inserido na revisão sistemática apresentada, o estudo de Katzmann e colaboradores (2002)<sup>31</sup> por não atenderem os critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa (população, teste índice e padrão de referência) e o estudo de Bradwell e colaboradores (2000)<sup>32</sup> por não se tratar de um artigo científico.



#### 4.1. Evidência Clínica

Com base nos critérios de inclusão e exclusão definidos, a revisão sistemática e os estudos apresentados pelo demandante, estão descritos a seguir.

– **Rao et al. 2012<sup>33</sup> – Revisão sistemática**

Trata-se de uma *Comparative Effectiveness Review*, que incluiu estudos, em língua inglesa, que consideraram adultos com suspeita de discrasias de células plasmáticas, especificamente gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou mieloma múltiplo (MM), incluindo MM de cadeia leve, MM não secretório e amiloidose de cadeia leve (AL – do inglês Light Chain Amyloidosis). As comparações e os defechos de interesse foram a função do ensaio de cadeias leves livres (FLC) em adição aos testes tradicionais (eletroforese de soro e/ou urina e imunofixação de soro e/ou urina) para o diagnóstico das GM, e a efetividade do ensaio FLC em comparação aos testes tradicionais para o estudo da progressão para o MM, resposta de tratamento e prognóstico. Os autores apresentaram os resultados de forma descritiva, sem a realização de metanálise.

Os autores elaboraram questões-chaves a serem respondidas com a revisão. As questões versavam sobre o valor da utilização do teste FLC em adição às técnicas tradicionais, para o aumento da acurácia diagnóstica em pacientes não diagnosticados; a função do ensaio FLC como um preditor da progressão de pacientes que apresentam MGUS para MM; a função da dosagem das FLC como um indicador para uma melhor definição da terapia comparada com os testes tradicionais; e se o ensaio de FLC seria um indicador melhor para o monitoramento de pacientes diagnosticados com GM, comparado aos testes tradicionais.

**Tabela 2 - Valores da sensibilidade e especificidade dos estudos selecionados para a avaliação do teste FLC em associação às técnicas tradicionais.**

Estudo	Amostras	Diagnóstico	Index Test	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
Abadie & Bankson, 2006 <sup>34</sup>	312	PCD	SFLC	<b>0,88</b> (0,75, 0,97)	<b>0,98</b> (0,96, 0,99)
			SPEP	<b>0,64</b> (0,49, 0,77)	<b>0,81</b> (0,76, 0,86)
			SFLC + SPEP	<b>1,00</b> (NA)	<b>0,99</b> (NA)
Piehler et al.,	332	PCD	SFLC	<b>0,66</b> (NA)	<b>0,78</b> (NA)
			SPEP	<b>0,87</b> (NA)	<b>0,98</b> (NA)



2008 <sup>35</sup>			SFLC + SPEP	<b>0,96 (NA)</b>	<b>0,78 (NA)</b>
Vermeersch et al., 2008 <sup>30</sup>	833	Gamopatia monoclonal	SFLC	<b>0,37 (NA)</b>	<b>0,97 (NA)</b>
			SIFE	<b>0,92 (NA)</b>	<b>1,00(NA)</b>
			SFLC + SIFE	<b>0,94 (NA)</b>	<b>0,97(NA)</b>
			SPEP (+ SIFE para confirmação)	<b>0,79(NA)</b>	<b>1,00(NA)</b>
			SFLC + SPEP (+SIFE para confirmação)	<b>0,82 (NA)</b>	<b>0,97(NA)</b>
			UIFE + SPEP (+SIFE para confirmação)	<b>0,82 (NA)</b>	<b>1,00(NA)</b>
			SIFE + UIFE	<b>0,92 (NA)</b>	<b>1,00(NA)</b>

PCD – Discrasia de células plasmáticas; IC – intervalo de IC; SFLC – Cadeia leve livre em soro; SPEP – Eletroforese de proteínas séricas; SIFE – Imunofixação sérica; UIFE – Imunofixação em urina; NA – não apresenta.

Referente à utilização do teste FLC em adição às técnicas tradicionais (eletroforese de proteínas e imunofixação), para o aumento da acurácia diagnóstica em pacientes não diagnosticados, apesar de classificarem a evidência como insuficiente, apontam três estudos<sup>30, 34,35</sup>, classificados como de baixa qualidade, que relatam que o ensaio de FLC parece aumentar a sensibilidade para o diagnóstico das discrasias de células plasmáticas, favorecendo a adição do ensaio às técnicas utilizadas (Tabela 2).

Os autores concluem que devido ao pequeno número de estudos, sua baixa qualidade metodológica e heterogeneidade clínica, a evidência dos estudos incluídos é insuficiente para sugerir que o ensaio pode aumentar a sensibilidade no diagnóstico das discrasias de células plasmáticas (MGUS, MM, MM de cadeia leve, MM não secretório e AL), quando utilizado em conjunto com as técnicas tradicionais ou que seja mais efetivo para prever progressão da MGUS, monitorar resposta aos tratamentos e prever a sobrevida dos pacientes.

– **Kim et al. 2014<sup>36</sup>**

Estudo transversal que incluiu 157 amostras duplicadas de soro e urina coletadas de 120 pacientes que se registraram para triagem ou monitoramento de gamopatias monoclonais. A população do estudo consistiu de 63 pacientes com gamopatias monoclonais





(Grupo GM) e 57 pacientes que não apresentaram gamopatias monoclonais (Grupo sem GM) de acordo com a avaliação clínica realizada por seus médicos. Os pacientes incluídos no Grupo GM tiveram suas amostras submetidas à imunofixação e apresentaram uma ou mais proteínas monoclonais em seu soro ou urina. A razão entre homens e mulheres foi de 1,3: 1 no grupo com GM e 1:1 no grupo de pacientes sem GM. E a média de idade observada nos grupos foi de  $66.5 \pm 9.8$  e  $69.3 \pm 14.4$ , respectivamente.

#### **Resultados:**

O estudo comparou a dosagem das cadeias leves entre dois testes comerciais e enfatizaram esses resultados, porém essa comparação não atende à necessidade dessa avaliação. O resultado dos dois testes foi comparado ao resultado através da imunofixação. Essa comparação é que será descrita abaixo.

A sensibilidade clínica e a especificidade da razão  $\kappa/\lambda$  do teste de detecção de cadeias leves livres foram calculadas utilizando os desfechos da imunofixação sérica. O limite de detecção foi aproximadamente 15 mg/dL. Amostra de soro ou urina que apresentou qualquer banda de proteína M na imunofixação foi considerada positiva para GM. A sensibilidade do teste foi 72.2% e a especificidade 93.6%, com porcentagem de concordância 82,8% com o ensaio de imunofixação.

Dezessete amostras (13 do grupo com GM e 4 do grupo sem GM) apresentaram discordância entre os dois testes comerciais analisados. O resultado apresentado para as 13 amostras do grupo com GM, pelo teste Freelite, foram concordantes com o resultado da Imunofixação.

**Tabela 3 – Resultados dos ensaios realizados em 157 amostras de soro**

Ensaio de FLC (Freelite)	Imunofixação		Total
	Positiva	Negativa	
Anormal	57	5	62
Normal	22	73	95
Total	79	78	157

Dentre as amostras que apresentaram discordância entre os dois testes comerciais analisados, relatadas pelo estudo, quatro pertenciam à pacientes do Grupo sem GM e apresentaram a razão das FLC  $\kappa/\lambda$  do teste Freelite alterada, sugerindo resultados falso positivos comparados à imunofixação. Essas amostras correspondiam à pacientes com doença



crônica do fígado, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia por deficiência de ferro e Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Entre as amostras com resultados positivos com o teste de imunofixação, 20 delas apresentaram a razão de FLC  $\kappa/\lambda$  normais e foram investigadas. Seis casos mostraram concentrações extremamente baixas para a banda M na imunofixação, e 4 casos manifestaram Mieloma Múltiplo com imunoglobulina Intacta (IIMM) com as cadeias pesadas e leves ligadas. Quatro amostras tratavam-se de pacientes com GM do tipo IgM. Alguns casos tratavam-se de doença crônica do fígado ou gamopatia policlonal.

Os autores concluem que a realização da imunofixação em conjunto com o ensaio de FLC é essencial para a detecção da proteína M em casos que há níveis de proteína M muito baixos como na doença crônica do fígado, gamopatia policlonal, GM biclonal e GM do tipo IgM, e que os ensaios de detecção de cadeias leves livres (incluindo o teste Freelite®) apresentam papel limitado na clínica para a detecção de GM dependendo do contexto. O demandante afirma que apresentam papel limitado ao serem utilizados isoladamente.

#### **Limitações:**

- O estudo compara o teste Freelite® com outro teste comercial disponível. Os resultados são apresentados principalmente quanto a essa comparação e as diferenças comparadas com os resultados obtidos com a imunofixação.
- Descrevem a obtenção de 157 amostras de soro e urina, mas não especificam na descrição aos resultados apresentados. Apenas na tabela descrevem que a imunofixação foi realizada em amostras de soro. Justificam que o estudo apresenta dosagens em soro e urina que dependem da disponibilidade destas.
- Não relata cegamento das pessoas para a realização dos testes índice e de referência, aconselhável nestes estudos.
- Os autores concluem que os testes para detecção das cadeias leves livres apresentam limitações para sua utilização na clínica para diagnosticar GM.
- Os autores afirmam ser necessário que estudos de larga escala sejam conduzidos para avaliar as FLC em doenças com baixas taxas de incidência como o Mieloma não secretor, amiloidose e plasmacitoma solitário.



– **López Gomez et al., 2013<sup>37</sup>**

Estudo descritivo transversal que durante 10 meses avaliou 3.683 exames séricos de rotina solicitados de diferentes pacientes, aparentemente normais ou durante a avaliação de outros processos não relacionados com GM. Foram selecionadas 165 amostras que apresentaram pequenos picos nas frações  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\gamma$  na eletroforese de proteínas séricas e cujo componente monoclonal (ou proteína M – CM) foi quantificado por espectrofotometria de UV. A maioria não apresentava características de um pico monoclonal, mas podia-se suspeitar de MGUS. O objetivo foi triar de amostras com CM em baixa concentração que apresentam risco de progressão para um MM. Não foram incluídas amostras que apresentaram caráter monoclonal evidente. A faixa etária dos pacientes foi de 26-99 anos, sendo 59,6% homens e 40,2% mulheres. A eletroforese de proteínas e a dosagem das FLC (nefelometria) foram realizadas no mesmo dia e a imunofixação realizada em amostras conservadas a 4°C após 24 hs.

**Resultados:**

Das 165 amostras selecionadas pela eletroforese, 82 apresentaram resultado positivo ao serem avaliadas pela imunofixação, realizada para a confirmação de um CM. Dentre as 82 amostras somente 11 apresentaram a razão de FLC  $\kappa/\lambda$  alterada. As 71 amostras positivas pela imunofixação restantes, estavam dentro do intervalo de normalidade da razão de FLC  $\kappa/\lambda$ .

Dentre as 83 amostras (das 165 analisadas) negativas pela imunofixação, a razão de FLC  $\kappa/\lambda$  apresentaram valores alterados (entre 1,67 – 2,28) em 10 amostras, 7 delas de pacientes com insuficiência renal crônica e 3 pacientes com aumento policlonal de imunoglobulinas. Os autores afirmam que é recomendado um aumento da razão de FLC  $\kappa/\lambda$  de até 3,1, devido a processos infecciosos, inflamatórios e/ou taxa de depuração renal reduzida (Hutchinson et al., 2008; Abadie et al., 2009).

Foram calculadas a sensibilidade e a especificidade para diagnosticar um componente monoclonal  $\kappa$  a partir de um ponto de corte da razão de FLC  $\kappa/\lambda$  de 1,65, obtendo-se uma sensibilidade de 20% e uma especificidade de 93,1%. Para o diagnóstico de um componente monoclonal  $\lambda$  com ponto de corte de  $\kappa/\lambda$  de 0,26, a sensibilidade foi de 4,3% com uma especificidade de 100%.

Este estudo demonstra que na triagem do componente monoclonal, uma baixa concentração mediante a eletroforese, cujos picos não mostram um caráter monoclonal evidente, a confirmação deve ser realizada por imunofixação já que a razão das FLC alterada tem uma sensibilidade muito baixa. A maioria das razões de FLC das amostras positivas na



imunofixação estão dentro do intervalo de referência para a população normal. Os resultados não foram analisados de modo a verificar se correspondiam a casos de MGUS.

De acordo com os resultados e a baixa sensibilidade do ensaio de FLC apresentados pelo estudo, não há confirmação da utilidade deste ensaio para a avaliação de prognóstico de progressão para paciente com MGUS.

**Limitações:**

- Não relata cegamento das pessoas para a realização dos testes índice e de referência, aconselhável nestes estudos.
- Não analisa os resultados quanto ao diagnóstico de pacientes com MGUS, e não apresenta resultados que confirmem a indicação do ensaio de FLC para a avaliação do prognóstico de progressão da doença para MM.

– **Kraj et al., 2011<sup>38</sup>**

O estudo foi conduzido para avaliar a quantificação de FLC para as seguintes situações:

- Substituir a dosagem de proteína M na urina em pacientes com Mieloma Múltiplo (MM), particularmente em MM de cadeia leve (MMCL);
- Adicionar novas informações sobre o MM não secretor;
- A correlação com outros critérios de resposta que poderiam melhorar uma completa definição de resposta.

O estudo incluiu 122 pacientes com variações do MM e em diferentes fases da doença, 2 pacientes com leucemia das células plasmáticas, 1 paciente com a síndrome de POEMS (síndrome caracterizada por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas, onde ocorre deposição de gamaglobulina monoclonal) 5 pacientes com plasmocitomasolitário extramedular, 10 pacientes com gamopatia monoclonal do tipo IgM, 15 pacientes com MGUS (significado indeterminado) e 9 pacientes com outras desordens hematológicas. Por ocasião do diagnóstico ou para a inclusão no estudo todos os pacientes foram avaliados quanto aos seguintes parâmetros: porcentagem de células plasmáticas na medula óssea, presença de imunoglobulina na urina de 24 horas, concentração sérica de proteína monoclonal, isotipo da proteína monoclonal, cálcio e creatinina e raios-X completo do esqueleto. Os pacientes com MM foram tratados com quimioterapia sistêmica e em 34 casos destes foi realizado também transplante autólogo de medula óssea (MO).



Foram realizados os ensaios de eletroforese e imunofixação em soro e urina e o ensaio de FLC em soro para quantificar as cadeias leves livres (kappa e lambda). Também foram quantificadas as cadeias leves em soro fresco e em soro congelado dos pacientes. Um grupo com 10 indivíduos saudáveis foi analisado como grupo controle.

### **Resultados:**

Entre os 122 pacientes com MM, 38 foram diagnosticados inicialmente com MMCL. Destes, 21 foram positivos para cadeia  $\kappa$  e 17 para  $\lambda$ . Todos esses pacientes tiveram uma cadeia leve detectada por imunofixação na urina e 31 deles também em soro. Vinte e sete pacientes dos 38 com LCMM apresentaram traços de proteína M na urina, mas apenas 9 apresentaram no soro. Destes (com traços de proteína M no soro), 2 estão entre os 21 positivos para cadeia  $\kappa$  e 7 entre os 17 positivos para cadeia  $\lambda$ .

Os 38 pacientes foram diagnosticados inicialmente com LCMM, porque tiveram as cadeias leves detectadas no soro e na urina por imunofixação. Todos os 38 foram detectados pela dosagem de FLC na urina e 31 deles também no soro. 21 pacientes foram positivos para cadeia  $\kappa$  e apresentaram a razão das FLC  $\kappa/\lambda$  aumentada de maneira anormal. Os 17 restantes foram positivos para cadeia  $\lambda$  apresentando as duas cadeias aumentadas e a razão de FLC  $\kappa/\lambda$  diminuída de maneira anormal no soro. Os autores afirmam que o estudo demonstrou excelente sensibilidade para detecção das FLC no soro em pacientes com LCMM, mas não apresentam dados de sensibilidade e especificidade.

Oito pacientes foram diagnosticados inicialmente com MM não secretor, MM que produz baixos níveis de proteína M, também denominado doença oligosecretora. Nestes casos não foram identificadas proteínas monoclonais por imunofixação em soro e urina. Destes, 5 apresentaram as FLC aumentadas com a realização do ensaio de cadeias leves. Os autores afirmam que o ensaio de dosagem das FLC permite um monitoramento quantitativo destes pacientes, mas não apresentam dados concretos e estatísticos baseados em estudos adequados e evidência de qualidade.

Quanto à normalização da razão de FLC sérica em pacientes com MM submetidos ao transplante autólogo de MO, 16 dos 34 pacientes submetidos ao transplante, tiveram a razão das FLC no soro normalizadas. Essa normalização tem sido incorporada à definição de resposta completa rigorosa dos critérios determinados pelo *International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria*<sup>39</sup>. Os autores declaram que o período de seguimento dos pacientes foi muito curto para afirmar que a obtenção de resposta completa, avaliando ou não a razão



das FLC $\kappa/\lambda$ , pode ser um critério para prognóstico de sobrevida livre de progressão ou sobrevida global como descrito em outros estudos<sup>40, 41</sup>.

Dos 15 pacientes com MGUS ao diagnóstico, 9 apresentavam razão FLC  $\kappa/\lambda$  alterada após seguimento de 1 a 26 anos (mediana de 12 anos). Quatro destes pacientes desenvolveram Mieloma múltiplo ou progressão para linfoma. De acordo com os autores a razão  $\kappa/\lambda$  alterada em pacientes MGUS se demonstrou um fator relacionado à progressão da doença, também ocorrida em outros estudos (Rajkumar et al. 2005).

#### **Limitações:**

- Há incongruências entre o número de pacientes avaliados descrito no ítem material e métodos, na descrição dos resultados e em algumas tabelas.
- Não deixa claro se havia amostras de urina e soro de cada paciente e não fica claro a amostra utilizada em cada ensaio.
- Não apresenta dados de sensibilidade e especificidade se apoiando em dados subjetivos.
- Não relata cegamento das pessoas para a realização dos testes índice e de referência, aconselhável nestes estudos.
- **Holding et al., 2011<sup>42</sup>**

O objetivo do estudo foi avaliar a sensibilidade da razão das FLC em relação à proteína de Bence Jones (PBJ) e relatar a comparação dos desfechos obtidos através da realização da eletroforese de proteínas e do ensaio de FLC em paralelo.

Uma coorte de 496 pacientes previamente submetidos à identificação de paraproteínas por eletroforese de proteínas e imunofixação em amostras de soro e urina, foi analisada retrospectivamente para a análise da sensibilidade da detecção da razão das FLC em relação à PBJ.

Para comparar a utilização do ensaio de FLC em paralelo à eletroforese de proteínas, uma coorte de 753 amostras de soro coletadas previamente em no máximo 10 semanas testadas. As amostras de urina disponíveis também foram analisadas por eletroforese e quando positivas foram submetidas à imunofixação. As amostras de soro com resultados alterados em ambos os testes (eletroforese e dosagem de FLC) foram posteriormente submetidas à imunofixação. Porém a confirmação com imunofixação, após a quantificação de FLC não se trata do objetivo desta análise.



Na disponibilidade de amostras de urina, as mesmas foram analisadas por eletroforese e nos casos alterados foi realizada a imunofixação posteriormente.

### **Resultados:**

No grupo estudado para a análise da sensibilidade da detecção da razão das FLC em relação à proteinúria de PBJ, a paraproteína monoclonal foi detectada em 98% das amostras por eletroforese no soro. Nos 2% restantes das amostras, a paraproteína foi detectada apenas na urina, por eletroforese. Dentre as amostras de urina utilizadas (que correspondiam aos critérios de inclusão das amostras), em 54% delas a paraproteína foi detectada. Dentre estas, as FLC foram detectadas em 83%, mas em 59% delas as FLC foram as únicas paraproteínas detectadas. A maioria dos pacientes apresentaram resultados da dosagem de FLC alterados

Os autores afirmam que o teste apresentou 98% de sensibilidade em relação à proteinúria de Bence Jones, utilizando o intervalo de referência para a razão de FLC de 0,26 – 1,65. Relata que a sensibilidade apresentada está de acordo com resultados de estudos anteriores<sup>43-46</sup>.

Na coorte estudada para a avaliação do ensaio de FLC em comparação à eletroforese de proteínas, foram analisadas 753 amostras de soro e 128 de urina de pacientes com história prévia de GM. 636 pacientes não apresentaram a proteína monoclonal por eletroforese, destes, 46 apresentaram razão de FLC anormal. Acompanhando esses 46 pacientes, foram identificados 2 casos de MM e 3 casos de MGUS (7% de aumento em novos diagnósticos). Entre os pacientes que apresentaram PBJ, a razão de FLC apresentou valores normais. No seguimento de 15 pacientes com urina normal na eletroforese e razão anormal de FLC, 3 apresentaram MGUS, dois deles com falência renal concomitante, causando aumento policlonal em FLC e na razão de FLC). Através da dosagem de FLC, 5 pacientes com desordem linfoproliferativa monoclonal foram identificados. Estes não tiveram a proteína detectada apenas pela eletroforese sérica. Afirmando que estes resultados estão em concordância com o estudo de Hill e colaboradores (2006)<sup>45</sup>.

Os autores sugerem a utilização de algoritmo inicial utilizando eletroforese de proteínas séricas e o ensaio de FLC juntos e que a eletroforese de urina proporciona excelente detecção da proteinúria de Bence Jones em pacientes com proteínas monoclonais detectadas no soro.



### **Limitações:**

- Os números absolutos descritos não correspondem às porcentagens apresentadas nos resultados.
- As amostras com resultados alterados no ensaio de FLC, realizado para a segunda coorte de pacientes, foram submetidas à imunofixação posteriormente. Porém não se trata do objetivo desta análise
- Não relata cegamento das pessoas para a realização dos testes índice e de referência, aconselhável nestes estudos.

- **Beetham et al., 2007<sup>44</sup>**

Amostras de soro de 932 pacientes consecutivos que se apresentaram no local de captação, dentro do período do estudo, foram avaliadas por eletroforese de proteínas séricas e pela análise de FLC em soro. Os casos positivos foram submetidos à imunofixação. Após 90 dias foram obtidas amostras de urina de 483 pacientes que foram submetidas à imunofixação com sensibilidade analítica para proteína de Bence Jones (PBJ) de menos de 5 mg/L. A mediana de idade dos pacientes foi 75 anos (19 a 99 anos). O teste de FLC foi avaliado quanto à sua sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, para que em adição à eletroforese sérica, com a posterior análise por imunofixação das amostras positivas, na rotina clínica possa ocorrer a substituição da análise das amostras de urina.

Foram excluídos pacientes previamente ou recentemente diagnosticados com gamopatia monoclonal, pacientes dos quais a urina não foi obtida e amostras com resultados que não se encontravam no intervalo analítico determinado para o ensaio de FLC.

Os resultados foram interpretados por dois observadores independentes que foram cegados para a avaliação da quantificação das FLC. No caso de discordância entre a razão das FLC  $\kappa/\lambda$  e a concentração da PBJ, a imunofixação em urina foi interpretada por um terceiro observador também cego quanto às discordâncias.

Para avaliar a capacidade o ensaio de FLC detectar a proteína de Bence Jones, os pacientes foram divididos em 4 grupos: relação kappa/lambda anormal com positividade ou negatividade para PBJ; relação kappa/lambda normal com positividade ou negatividade para PBJ.





## Resultados

Dentre as 483 amostras de urina, em 105 foram detectadas a paraproteína no soro, na urina ou em ambos. Nas 376 amostras restantes, paraproteína não foi detectada. Em 64 amostras a determinação da razão  $\kappa/\lambda$  foram inconclusivas. As 312 restantes, que não apresentaram a proteína monoclonal, tiveram suas razões das FLC definidas e destas foram derivados os intervalos de referência na população estudada. Foi definido um intervalo de referência (IR) de 100% (0,21 – 1,4 com mediana de 0.5), e um intervalo de referência (IR) de 95% (0,29 – 0,88 com mediana 0,50). Ambos abaixo do intervalo previamente padronizado para o teste diagnóstico (0,26 – 1,65 com mediana de 0,59). Os autores justificam esse fato devido a prováveis diferenças entre as populações estudadas. Neste estudo, a performance das FLC como alternativa adequada para a análise da PBJ foi avaliada utilizando o intervalo diagnóstico padronizado e os IR definidos a partir da população estudada. Dentro destes IR foram apresentadas as sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do teste para as 483 amostras de soro e urina avaliadas (Tabela 4).

**TABELA 4 – Resumo da sensibilidade do ensaio de FLC (razão  $\kappa/\lambda$ ) quanto às medidas de desempenho, para a substituição da análise das amostras de urina.**

	N	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
<b>IR padrão do teste</b>	483	0.76 (0.59–0.89)	0.95 (0.93–0.97)	0.55 (0.40–0.70)	0.98 (0.96–0.99)
<b>IR 100% população estudada</b>	483	0.76 (0.59–0.89)	0.96 (0.94–0.98)	0.59 (0.43–0.74)	0.98 (0.96–0.99)
<b>IR 95% população estudada</b>	483	0.79 (0.62–0.91)	0.92 (0.88–0.94)	0.42 (0.29–0.54)	0.98 (0.97–0.99)

IR – intervalo de referência; N – número de amostras incluídas; VPP – valores preditivos positivos; VPN – valores preditivos negativos. Tabela dos autores reproduzida em português.

Entre os 483 pacientes, havia 34 que foram positivo para BJP, porém ocorreram discordâncias em relação a razão  $\kappa/\lambda$  das FLC. Oito pacientes (24%) apresentaram a razão  $\kappa/\lambda$  normal mesmo tendo apresentado PBJ na urina e 21 (42%) apresentaram a razão  $\kappa/\lambda$  alterada e não apresentaram a PBJ (dados da população IR 100%). Dentre os 8, dois estavam recebendo tratamento para desordem de células B e ocorreu um grande período entre a coleta das amostras de soro e urina. Os autores descrevem que uma das amostras que foram devidamente analisadas por todos os métodos em soro e urina, apresentou a PBJ apenas na urina. Portanto a estratégia proposta de utilizar o ensaio de FLC em conjunto com os métodos



tradicionais no soro ao invés de utilizar a urina não teria identificado a presença da proteína monoclonal em um paciente, mas que em outros 5 pacientes a alteração foi encontrada apenas com a razão  $\kappa/\lambda$  alterada.

Concluem que os dados apresentados não embasam a hipótese de que a detecção da razão  $\kappa/\lambda$  sérica seria mais sensível que a análise das proteínas monoclonais (PBJ) na urina para a triagem diagnóstica, nas suspeitas de gamopatias monoclonais.

#### **Limitações:**

– Há incongruências entre o número de amostras descritas em métodos e na descrição dos resultados.

– A evidência apresentada pelo demandante não inclui todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de FLC conforme descrito na pergunta de pesquisa.

– Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a SE da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos (quadro 3), com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Foi realizada busca por revisões sistemáticas (RS), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e estudos primários nos idiomas inglês, português e espanhol. A busca foi realizada no dia 19/01/2016. As três referências encontradas na base Cochrane Library foram excluídas por não preencherem os critérios definidos na pergunta de pesquisa, as duas primeiras, a terceira porque estava presente e incluída na seleção do demandante (Kim et al., 2014)<sup>36</sup>. A busca na base Medline (via Pubmed) ofereceu 20 referências bibliográficas, excluídas por não responderem à pergunta de pesquisa (13) e por se tratar de dois estudos duplicados, um artigo em francês, um em japonês, um em coreano, um em língua checa e um estudo preliminar. No LILACS (BVS) as três referências encontradas foram excluídas por se tratarem de 2 revisões narrativas e uma por não preencher os critérios definidos na pergunta de pesquisa.

**QUADRO 2 – Busca complementar realizada pela SE da CONITEC**

<b>Base de dados</b>	<b>Termos</b>	<b>Encontrados</b>	<b>Selecionados</b>
Cochrane Library (via Wiley Online Library)	(free light chain [All text]) AND ("monoclonal gammopathies" [All text])	2	0



	Freelite[All text]	1	0
	(free light chain [All text]) AND ("monoclonal gammopathies" [All text]) AND Freelite[All text]	0	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	free light chain AND monoclonal gammopathy	1	0
	Freelite	0	0
Medline (via Pubmed)	((Freelite) AND free light chain)) AND monoclonal gammopathy	20	0
LILACS	Cadeias leves livres	1	0
	“gamopatias monoclonais” cadeias leves livres	0	0
	free light chain AND monoclonal gammopathy	3	0

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

#### 4.2. Avaliação Econômica

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

**QUADRO 3: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade incremental	A avaliação realizada não contemplou todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de FLC (diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento de resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce e avaliação prognóstica de pacientes).  Foram apresentados dois cenários para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, mas apenas um deles utiliza o teste de FLC associado posteriormente ao protocolo padrão, já praticado.
2. Tecnologia/intervenção	Teste de cadeias leves livres (FLC) para avaliação do diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal.	
3. Comparador	Protocolo padrão	De acordo com protocolo proposto pelo SUS e por recomendações internacionais.



<b>4. População-alvo</b>	A população considerada como potencialmente beneficiada são os indivíduos que estão sob suspeita de gamopatas monoclonais e estão sendo atendidos pelo SUS (compreendida principalmente por adultos com mais de 50 anos de idade e negros).	Não contemplou a população descrita pela pergunta de pesquisa.  A avaliação econômica realizada não contemplou todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de FLC. Portanto não está adequada à proposta.	
<b>5. Desfecho</b>	Porcentagem de diagnósticos de gamopatia monoclonal realizados corretamente.		
<b>6. Horizonte temporal</b>	Utilizou árvore de decisão representando o processo de investigação do diagnóstico de gamopatas monoclonais. Cenário que ocorre em cerca de um mês.		
<b>7. Duração de cada ciclo</b>	Não se aplica ao modelo apresentado		
<b>8. Taxa de desconto</b>	Não utilizou taxa de desconto em função do horizonte temporal adotado.		
<b>9. Perspectiva</b>	Sistema Único de saúde		Correto
<b>10. Modelo</b>	Árvore de decisão		Apresentou árvore de decisão apenas para diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal.
<b>11. Tipos de custos</b>	Exames de medula óssea e para pesquisa de danos orgânicos, dosagem de imunoglobulinas, eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunofixação, detecção de FLC e novas investigações.		A avaliação econômica realizada não contemplou todas as indicações solicitadas para utilização do teste de FLC. Portanto não está adequada à proposta.
<b>12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose</b>	Não se aplica		
<b>13. Busca por evidência</b>	Não apresenta		
<b>14. Origem dos dados econômicos</b>	SIGTAP		
<b>15. Origem dos dados de efetividade</b>	O estudo de Vermeersch et al., 2008 <sup>30</sup>	Utiliza os dados de sensibilidade e especificidade apenas do estudo de Vermeersch e colaboradores (dados favoráveis).	
<b>16. Razão de custo-efetividade incremental</b>	R\$ 1.202,61 por diagnóstico de gamopatia monoclonal correto, incremental para o segundo cenário proposto(denominado PP2), o que corresponde ao valor monetário necessário para que um indivíduo incremental seja diagnosticado	Não contemplou todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de FLC. Apenas o segundo cenário proposto, o qual foi denominado como PP2 utilizou o teste de FLC adequadamente, associado posteriormente ao protocolo padrão,	



	corretamente.	já praticado.
<b>17. Análise de sensibilidade</b>	Sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística (simulação de Monte Carlo de 2ª ordem).	

O demandante descreve que as gamopatias monoclonais são um conjunto de doenças, e, portanto seria necessário criar um modelo com situações comuns a todas as gamopatias monoclonais. Dessa forma, alega que a representação da história natural da doença de todas as gamopatias em um único modelo é comprometida, pois o nível de complexidade e a demanda por informações inexistentes seriam tamanhas, a ponto de prejudicar a inteligibilidade e exatidão do modelo. Abaixo é apresentada a análise feita pelo demandante.

Foi criada uma árvore de decisão para avaliar a eficiência do teste de FLC associado ao protocolo convencional de diagnóstico de gamopatias monoclonais no SUS. Este modelo leva em conta a sensibilidade e especificidade de cada protocolo de diagnóstico e, portanto, a porcentagem de exames negativos e positivos, falso-negativos e falso-positivos esperados para cada estratégia adotada. Os custos considerados dizem respeito aos exames laboratoriais, de imagem e biópsias realizadas. Os resultados são expressos na relação de custo-efetividade incremental e a sua interpretação corresponde ao valor monetário necessário para que um indivíduo incremental seja diagnosticado corretamente (deixe de ser identificado como falso-negativo).

Três estratégias de diagnóstico de gamopatias monoclonais foram propostas e comparadas:

- **Protocolo convencional de diagnóstico de gamopatias monoclonais utilizado atualmente no SUS.** O protocolo convencional em que a triagem ocorre por meio de eletroforese de proteínas séricas e para exames alterados são realizados imunofixação sérica. No modelo é identificado por "**PC (Protocolo Convencional)**".

**OBS:** O demandante afirma que o protocolo convencional obedece ao preconizado pelo estudo de Faria & Paula e Silva (2007)<sup>2</sup>. Porém este estudo não descreve o que é realizado pelo SUS.

- **Teste Freelite® associado ao protocolo convencional de diagnóstico de gamopatias monoclonais utilizado atualmente no SUS.** Ao protocolo convencional, associa-se o uso do teste Freelite®, ou seja, a triagem passa por eletroforese de proteínas séricas e detecção de cadeias leves livres. Aos exames com eletroforese de proteínas séricas alterado, realiza-



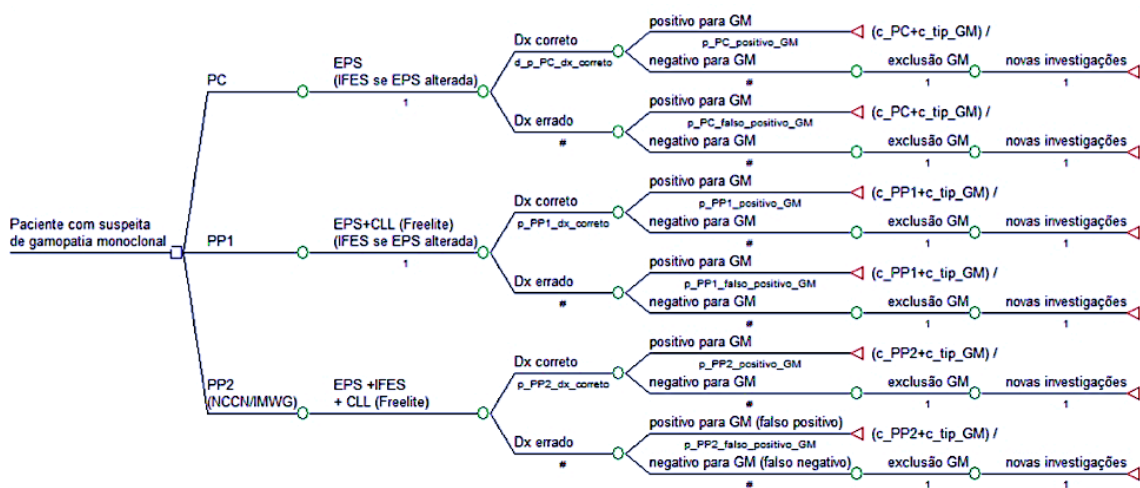
se imunofixação sérica para investigação. No modelo é identificado por "PP1 (Protocolo Proposto 1)".

- **Teste Freelite® associado a outros exames já disponíveis no SUS utilizados de acordo com as recomendações internacionais.** O protocolo de diagnóstico é alterado. Nesse, utiliza-se para todos os pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal a eletroforese de proteínas, imunofixação sérica e a detecção de cadeias leves livres (teste Freelite®). No modelo é identificado por "PP2 (Protocolo Proposto 2)".

A população envolvida corresponde aos indivíduos com suspeita de GM atendidos pelo SUS. Não são conhecidas as características dessa população em detalhes. De modo geral, corresponde a pacientes com mais de 50 anos, predominantemente homens negros. Um estudo de 2006 <sup>11</sup>levantou dados acerca da população diagnosticada com MM no Brasil e apontou que as características supracitadas se repetem e a média de idade dos pacientes correspondia a 60 anos de idade.

O modelo proposto reproduz o processo de diagnóstico de gamopatias monoclonais, limitando-se, portanto, a inferir sobre o valor agregado do Teste Freelite® para essa indicação. A árvore de decisão é capaz de avaliar e comparar os custos de cada estratégia de diagnóstico bem como a sua eficácia, mensurada a partir da sensibilidade e especificidade dos mesmos, ou seja, a sua capacidade de identificar pacientes doentes e pacientes hígidos.

**Figura 1. Árvore de decisão para avaliação farmacoeconômica do produto de detecção de cadeias leves livres (Freelite®) no auxílio diagnóstico de gamopatias monoclonais.**



O demandante declara que a criação deste modelo não foi enviesada pela disponibilidade ou ausência de dados, pois o seu desenvolvimento ocorreu previamente às



buscas por informações, como sugere diretrizes da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e a Diretriz de Avaliação Econômica Brasileira<sup>47</sup>.

### **Pressupostos e limitações do modelo**

Como qualquer modelo matemático cujo objetivo seja retratar uma situação real, este modelo apresenta limitações e pressupostos. (A) Assume-se que todos os pacientes investigados para a presença de gamopatas monoclonais sejam submetidos à investigação estruturada conforme o ‘protocolo convencional’ – PC. Além disso, (B) assume-se que todos os pacientes ao final da avaliação sejam tipificados para uma determinada gamopatia monoclonal ou que (C) tal hipótese seja descartada pelo corpo clínico. Aos pacientes negativos para gamopatas monoclonais, (D) pressupõe-se que nova investigação será conduzida com a finalidade de investigar a queixa clínica do paciente. O modelo não é sensível para repetição de exames e limita-se ao uso do Teste Freelite® no diagnóstico de gamopatas monoclonais.

### **Probabilidades**

As probabilidades de transição foram extraídas de artigos identificados na revisão sistemática realizada previamente. A sensibilidade e especificidade das estratégias avaliadas foram retiradas de Vermeesch *et al.* (2008)<sup>30</sup>, os quais analisaram amostras de 833 pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal. Desses, havia 18 pacientes com mieloma múltiplo, 3 com amiloidose de cadeia leve, 156 com gamopatia monoclonal de significado indeterminado e 25 com linfoma de células B não Hodgkin<sup>30</sup>. Os dados probabilísticos foram inseridos no modelo considerando o número absoluto de pacientes do estudo conforme o quadro 4.

**Quadro 4. Dados probabilísticos utilizados no modelo proposto para avaliação da eficiência do produto Freelite® no diagnóstico de gamopatas monoclonais.**

<b>Número de pacientes</b>	833	Vermeersch <i>et al.</i> (2008) <sup>30</sup>
<b>Número de doentes</b>	209	18 MM, 2 LCMM, 3 AL-AM, 156 MGUS, 25 B-NHL
<b>Pacientes sem GM</b>	624	
<b>PC - resultados corretos (positivo/negativo)</b>	164/624	Sensibilidade 78,5% Especificidade 100%
<b>PP1 - resultados corretos (positivo/negativo)</b>	172/604	Sensibilidade 82,3% Especificidade 96,8%
<b>PP2 - resultados corretos (positivo/negativo)</b>	196/604	Sensibilidade 93,8% Especificidade 96,8%
<b>PC - resultado errado (falso +/falso -)</b>	0/45	



<b>PP1 - resultado errado (falso +/falso -)</b>	20/37	
<b>PP2 - resultado errado (falso +/falso -)</b>	20/13	
<b>p_PC_dx_correto p_PP1_dx_correto p_PP2_dx_correto</b>	Beta (788;45) Beta (776;57) Beta (800;33)	Probabilidade de haver diagnóstico correto (seja positivo ou negativo) para cada uma das estratégias.
<b>p_PC_positivo_GM p_PP1_positivo_GM p_PP2_positivo_GM</b>	Beta (164;624) Beta (172;604) Beta (196;604)	Probabilidade de haver diagnóstico positivo para gamopatia monoclonal para cada uma das estratégias.
<b>p_PC_falso_positivo_GM p_PP1_falso_positivo_GM p_PP2_falso_positivo_GM</b>	Beta (0,1;44,9)* Beta (20;37) Beta (20;13)	Probabilidade de haver diagnóstico falso-positivo para gamopatia monoclonal para cada uma das estratégias.

GM, gamopatia monoclonal; MM, mieloma múltiplo, LCMM, mieloma múltiplo de cadeias leves; AL-AM, AL-amiloidose de cadeia leve; MGUS, gamopatia monoclonal de significado indeterminado; B-NHL, linfoma de células B não-Hodgkin. \*Como não houve caso falso-positivo para a estratégia PC no estudo em que as probabilidades foram retiradas, assumiu-se o valor de zero paciente como 0,1. Dessa forma, torna-se possível avaliar a incerteza dessa variável sem alterá-la significativamente.

### **Custos**

Os componentes de custos identificados, quantificados e valorados foram aqueles pertinentes ao SUS. Foram criadas cinco variáveis de custo detalhadas brevemente no quadro 5.

**Quadro 5 - Variáveis de custo utilizadas no modelo e curvas Gama**

<b>Variáveis de custo</b>	<b>Valor total</b>	<b>Fórmula</b>
Protocolo Convencional (c_PC)	R\$ 323,14	Gama(550; 1,702)
Protocolo Proposto 1 (c_PP1)	R\$ 543,14	Gama(52,5; 0,097)
Protocolo Proposto 2 (c_PP2) (NCCN/IMWG)	R\$ 553,44	Gama(60,0; 0,108)
Tipificação de GM (c_tip_GM)	R\$ 2.286,31	Gama(38,1; 0,026)
Novas investigações (c_novas_investigacoes)	R\$ 2.480,19	Gama(100; 0,040)

Todos os preços foram retirados da tabela do SIGTAP. Os custos e frequência de uso dos principais exames foram levantados. Aos pacientes positivos para GM considerou-se os custos c\_PC ou c\_PP1 ou c\_PP2 associado à c\_tip\_GM. Aos pacientes negativos para GM considerou-se os custos c\_PC ou c\_PP1 ou c\_PP2 associado à c\_novas\_investigações. Aos pacientes falso-positivos para GM considerou-se c\_PC ou c\_PP1 ou c\_PP2 associado a c\_tip\_GM e c\_novas\_investigações. Finalmente, aos pacientes falso-negativos foram considerados c\_PC ou c\_PP1 ou c\_PP2 associado a c\_novas\_investigações.





A identificação dos componentes de custo da variável *c\_novas\_investigacoes* levou em conta as principais suspeitas clínicas em relação aos pacientes sob investigação de gamopatia monoclonal, porém com negatividade no diagnóstico<sup>2,30</sup>.

As variáveis dos custos foram calibradas para a curva gama, considerando o valor de cada exame ponderado pela frequência (mínima e máxima) do seu uso no diagnóstico de gamopatias monoclonais. A partir do intervalo gerado, identificaram-se os hiperparâmetros 'a' e 'b' da curva gama capazes de gerar limites semelhantes. Este cálculo foi feito no Microsoft Excel. O arquivo encontra-se anexo ao presente documento (*curvas\_Gama.xlsx*).

A identificação dos exames mais solicitados e as suas frequências foram estimadas por meio da opinião de hematologistas com *expertise* na área, bem como pela prevalência das diferentes gamopatias monoclonais e os tipos específicos de exames para cada doença<sup>2</sup>. Apesar da imunofixação de urina fazer parte do protocolo convencional de diagnóstico de gamopatias monoclonais, o seu uso na prática clínica é reduzido em função da má qualidade da amostra de urina de 24 horas (coleta inadequada da amostra)<sup>3,6</sup>. Dessa forma, o seu uso foi considerado somente para os casos em que há suspeita de amiloidose, onde a imunofixação de urina é mandatória<sup>3,6</sup>.

### **Eficácia (E)**

A eficácia das estratégias foi avaliada por meio da porcentagem de diagnósticos de gamopatia monoclonal corretos. Essa escolha permite expor a melhora da sensibilidade atribuída a estratégias alternativas à vigente no SUS.

O cálculo da relação de custo-efetividade incremental está expresso conforme a seguinte fórmula:

$$RCEI = (C2 - C1) / (E2 - E1)$$

A eficácia de cada estratégia de diagnóstico foi realizada pelo programa Tree Age® ao multiplicar as probabilidades de cada ramo que levam a um desfecho pelo valor de eficácia desse mesmo desfecho. Como o objetivo é recuperar a porcentagem de indivíduos diagnosticados corretamente, atribuiu-se o valor de eficácia igual a zero para todos os desfechos com exceção daquele em que estão os indivíduos com essa característica, onde foi inserida a constante =833/209, correspondente ao número total de doentes (209) na população avaliada (833). Ao multiplicar a probabilidade de determinado desfecho por essa constante, recupera-se a porcentagem de indivíduos diagnosticados corretamente com gamopatia monoclonal.



### ***Análise de Sensibilidade***

Foi realizada análise de sensibilidade univariada para todas as variáveis do modelo. O objetivo da avaliação foi identificar as variáveis mais críticas e que mais impactam o resultado final do modelo. O intervalo de variabilidade para cada variável correspondeu ao intervalo de confiança de 95% identificado nas respectivas curvas distribuição. Em paralelo, foi realizada análise de sensibilidade probabilística (simulação de Monte Carlo de 2ª ordem). As variáveis de probabilidade foram calibradas de acordo com a curva Beta enquanto variáveis de custo com curva Gama. Realizou-se 10.000 interações.

### ***Validação***

Os dados de probabilidade e de custos bem como a estrutura do modelo passaram pelo crivo de hematologista com *expertise* na área. Todas as fórmulas utilizadas e cálculos foram duplamente checados com a intenção de identificar possíveis falhas e corrigi-las. No que tange à validação externa, o modelo foi testado de modo a reproduzir os dados correspondentes ao estudo de Vermeesch e colaboradores (2008) <sup>30</sup>. A sobreposição do número de pacientes positivos, negativos, falso-positivos e falso-negativos gerado pelo modelo e descrito no referido estudo coincidem perfeitamente, de modo a explicitar a correta adaptação das informações da literatura para o modelo.

### ***Resultados***

O caso base é a simulação de coorte do modelo criado. Nesta, o modelo considera os valores médios de cada variável para calcular os custos e consequências de cada estratégia de diagnóstico. No quadro abaixo podem ser vistos as estimativas de custo médio por indivíduo para cada estratégia, bem como a porcentagem de indivíduos diagnosticados corretamente com gamopatia monoclonal (sensibilidade), a relação de ambas as variáveis e, por fim, a comparação em termos de custo-efetividade das estratégias PP1 e PP2 em relação ao PC.



Quadro 6 - Resultados do Caso Base

Estratégia de Diagnóstico	Custo médio	Eficácia (sensibilidade)	Relação de custo-efetividade (custo para que um paciente receba diagnóstico de GM corretamente)	Relação de Custo-Efetividade Incremental (custo para que um paciente <u>incremental</u> receba diagnóstico de GM corretamente)
PC	R\$ 2.619,00	0,785	R\$ 3.336,31 / diagnóstico de GM correto	----
PP1	R\$ 2.787,00	0,823	R\$ 3.386,39 / diagnóstico de GM correto	R\$ 4.421,05 /diagnóstico de GM correto incremental
PP2	R\$ 2.803,00	0,938	R\$ 2.988,28 / diagnóstico de GM correto	R\$ 1.202,61 /diagnóstico de GM correto incremental

Em relação ao caso base, tem-se que a estratégia PP2 apresenta a relação de custo-efetividade incremental mais interessante, apresentando custo incremental de R\$ 1.202,61 para cada indivíduo diagnosticado corretamente com gamopatia monoclonal além daqueles já identificados pelo protocolo convencional. A estratégia PP1 apresenta demanda de R\$ 4.421,05 para cada paciente incremental diagnosticado corretamente com gamopatia monoclonal ao ser comparada à estratégia PC.

Na inexistência de um valor limiar para um desfecho padrão no Brasil e, logo, para o desfecho proposto neste modelo, foi considerado o valor despendido atualmente para cada indivíduo diagnosticado com gamopatia monoclonal corretamente, como a disposição a pagar. Dessa forma, assume-se, para efeito de análise preliminar, uma disposição a pagar de R\$3.336,31/diagnóstico de GM correto incremental. Nesse cenário, tem-se que a estratégia PP2 é custo-efetiva enquanto a estratégia PP1 não o é.

#### **Análise de Sensibilidade**

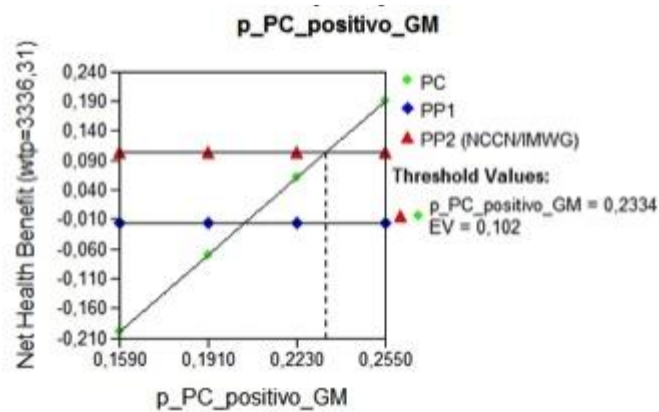
A identificação das variáveis críticas ao modelo se deu por meio da análise univariada determinística a qual está expressa em um diagrama de tornado (gráfico 4 adiante), o qual expõe a dimensão da alteração no Benefício Líquido da Saúde (*Net Health Benefit*, NHB). De modo geral, tem-se que NHB positivo evidencia que a tecnologia mais custo-efetiva agrega mais eficácia além da esperada ao considerar determinado limiar enquanto NHB proporciona menos eficácia que o esperado. É importante destacar a demanda por um limiar para analisar o modelo por meio de NHB. Este limiar foi definido como R\$3.336,31/diagnóstico de GM correto incremental.

A variável que mais impacta o NHB é p\_PP2\_positivo\_GM (topo do diagrama de tornado). Entretanto, essa variação não altera a interpretação do caso base. Na verdade, a



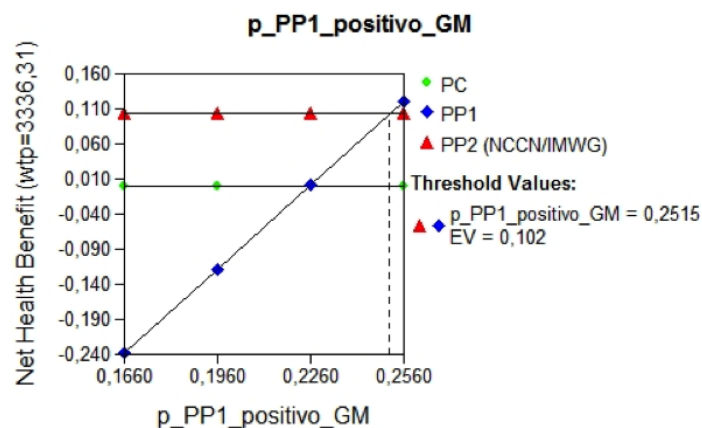
alteração dos valores dessa variável, dentro do intervalo de confiança, aumenta a eficiência da estratégia PP2. Por outro lado, a variável  $p_{PC\_positivo\_GM}$  quando alterada dentro do intervalo 0,159-0,255 torna a estratégia PC mais interessante do ponto de vista da análise por NHB ao assumir um valor de 0,2334 (gráfico 3). No caso base, essa mesma variável possui valor de 0,2081.

Gráfico 3- Análise univariada da variável  $p_{PC\_positivo\_GM}$



Quando  $p_{PP1\_positivo\_GM}$  assume valores entre 0,166-0,256, a interpretação do resultado final passa a ser diferente. Enquanto no caso base PP2 é a estratégia mais custo-efetiva disparadamente, quando esta variável assume um valor de 0,2515 (no caso base é 0,2216) PP1 passa a apresentar eficiência semelhante em termos de benefício líquido (EV=0,102).

Gráfico 4- Análise univariada da variável  $p_{PP1\_positivo\_GM}$





Além de p\_PC\_positivo\_GM e p\_PP1\_positivo\_GM nenhuma outra variável foi capaz de alterar a interpretação do cenário trazida pelo caso base.

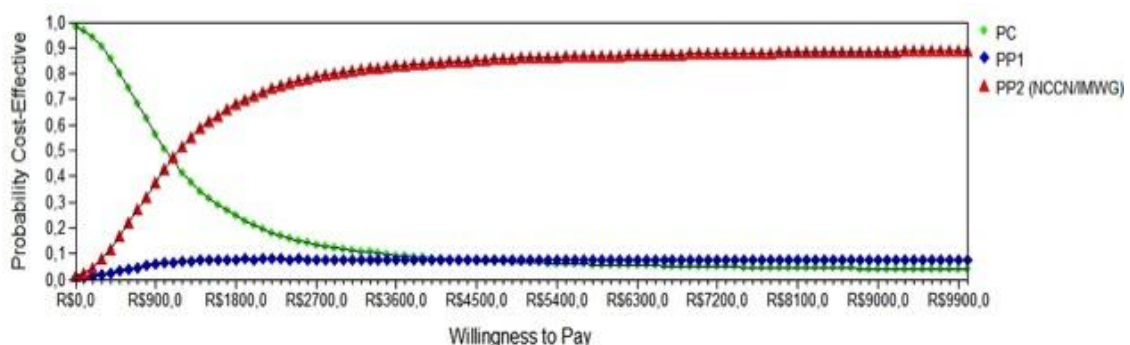
É importante considerar que apesar de alguns valores extremos para determinadas variáveis serem capazes de alterar o resultado da simulação de coorte, tais valores podem não ser prováveis de acontecer na realidade. Afinal, a distribuição de valores de uma variável obedece a um intervalo de valores cada qual apresentando diferentes probabilidades de ocorrência.

Com o intuito de incorporar a incerteza das variáveis do modelo e estudá-las quando aleatorizadas simultaneamente, realizou-se simulação de Monte Carlo de 2ª ordem (análise de sensibilidade probabilística).

Ao avaliar as diferentes respostas para cada estratégia e colocá-las em função da disposição a pagar, chega-se à Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade, a qual identifica a estratégia com maior probabilidade de ser a mais custo-efetiva para um determinado valor referente a cada indivíduo diagnosticado corretamente com gamopatia monoclonal além daqueles já identificados pelo PC.

Observa-se que para disposições a pagar acima de R\$ 1.100,00/diagnóstico correto de GM incremental, PP2 passa a ser a estratégia mais eficiente. Considerando o gasto atual para cada diagnóstico correto de GM pelo SUS (R\$ 3.336,31) como a disposição a pagar da perspectiva em estudo, tem-se que PP2 é a estratégia mais custo-efetiva (apresentando probabilidades superiores a 80% de eficiência).

**Gráfico 5 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade**





#### **Limitações apontadas pela SE:**

- A avaliação realizada não contemplou todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de cadeias leves livres. Foi apresentado estudo de custo-efetividade apenas para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal.
- Apresentou árvore de decisão apenas para diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal.
- Foram apresentados dois cenários para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, porém um deles (denominado PP1) não apresenta a perspectiva do SUS. O teste de FLC seria utilizado para triagem associado à eletroforese de proteínas, antes da realização da imunofixação.
- Os autores utilizam o artigo de Faria & Paula e Silva (2007) como referência de critérios diagnósticos adotados pelos SUS. Não se trata de um documento do Ministério da Saúde. Há uma DDT para Mieloma Múltiplo<sup>4</sup>.
- Utiliza os dados de sensibilidade e especificidade apenas do estudo de Vermeersch et al. 2008<sup>30</sup>, cujos dados são favoráveis ao teste em questão. Não considera os dados de outros estudos.
- Os autores estabelecem um limiar de custo-efetividade, baseado no custo do protocolo denominado convencional (PC), determinado pelo próprio demandante. No entanto não há um limiar definido no Brasil.

#### **4.3. Análise de Impacto Orçamentário**

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante avaliou o impacto da inclusão do teste de detecção de cadeias leves livres (Freelite®) no orçamento do SUS, quando utilizado para diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais. Utilizou como referência as Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde do Brasil<sup>48</sup>. A análise está descrita a seguir.

#### **Métodos**

As estratégias foram denominadas ‘Protocolo Convencional’ (PC), ‘Protocolo Proposto 1’ (PP1) e ‘Protocolo Proposto 2’ (PP2), conforme previamente descrito. Tem-se que o PC



corresponde à estratégia atual utilizada pelo SUS, enquanto PP1 corresponde à inserção do teste Freelite® ao PC, e PP2 à associação do Teste Freelite® aos já disponíveis porém utilizados conforme recomendado.

A metodologia empregada foi a de modelos estáticos por meio de planilha eletrônica determinística, a qual foi adaptada do modelo de planilha proposto pelo Ministério da Saúde. Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos e o SUS como perspectiva.

Optou-se por não utilizar correções inflacionárias em função da incerteza desse dado nos próximos cinco anos, sob o risco de superestimar o impacto orçamentário. Dessa forma, a correção de meio ciclo não foi considerada.

O cenário de referência corresponde à estratégia vigente no SUS, a qual atende a 100% dos casos utilizando a estratégia PC. Outros três cenários foram estudados tendo em vista cada estratégia PP1 e PP2: O primeiro cenário considerou a incorporação mínima do Teste Freelite®, considerando uma quota de mercado de 10%, enquanto o segundo cenário, considera uma incorporação moderada do Freelite, com uma quota de 25% e, por fim, o último cenário, de incorporação máxima do Freelite, que leva em conta a quota de mercado de 50%, lembrando que todas essas quotas de mercado foram consideradas para cada estratégia PP1 e PP2.

Foi considerado prudente ratear as quotas do mercado entre PP1 e PP2 de maneira igual tendo em vista o aumento da demanda por testes de imunofixação de proteínas séricas da estratégia PP2 e a possível dificuldade de laboratórios de absorver tamanha demanda. Quanto à taxa de incorporação, seguiu-se uma estimativa linear com crescimento de 20% ao ano.

A população de interesse corresponde aos indivíduos com suspeita de gamopatia monoclonal atendidos pelo SUS. Importante destacar que são elegíveis à utilização da nova estratégia diagnóstica (PP1 ou PP2), somente novos pacientes diagnosticados e daí a justificativa para a utilização de dados de incidência para estimar a dimensão da população de interesse. Tecnicamente não é factível aplicar a nova tecnologia no monitoramento de pacientes que não possuem informações basais (momento do diagnóstico) relativas à concentração de cadeias leves livres<sup>6, 49, 50</sup>.

A incidência anual de 0,0061% da população brasileira de novos casos de gamopatia monoclonal foi estimada tendo-se por base os dados do *National Cancer Institute* (Estados Unidos) para Mieloma. Apesar de não representar a totalidade dos casos de gamopatias monoclonais, esse conjunto de doenças representa grande parte das gamopatias monoclonais, sendo somente inferior aos casos de gamopatias monoclonais de significado indeterminado



(61%), a qual é pouco identificada na prática em função da ausência de sinais/sintomas da maioria dos pacientes<sup>2</sup>.

De relatório produzido pelo Instituto de Estudos de Saúde Suplementar, estimou-se a porcentagem de indivíduos os quais são beneficiados por Operadoras de Plano de Saúde e, portanto, não onerariam a perspectiva no escopo dessa análise. Também, foi descontada a estimativa de indivíduos com gamopatias monoclonais de significado indeterminado cuja doença não será identificada em função da ausência de sinais e sintomas e políticas de busca ativa para essa condição.

Por fim, a população foi ajustada ao desconsiderar pacientes cujo diagnóstico não apresenta história natural sujeita ao monitoramento com Teste Freelite® e, portanto, nem à PP1 ou PP2.

A taxa de mortalidade dos pacientes foi considerada a mesma tanto para aqueles submetidos a PC quanto àqueles submetidos a PP1 e PP2. Entretanto, acredita-se que a taxa de mortalidade pode ser reduzida com as estratégias propostas em função de o diagnóstico ser realizado de maneira mais precoce. A estimativa dessa variável foi extraída do *National Cancer Institute*, o qual aponta sobrevida global em 5 anos para pacientes diagnosticados com mieloma de 44,9%.

O custo do tratamento levou em conta todos os exames solicitados para o diagnóstico e monitoramento de gamopatia monoclonal e a sua valoração foi baseada nos dados do SIGTAP. O detalhamento de todas as variáveis de custo está descrito na própria planilha em que o modelo de impacto orçamentário foi criado.

No quadro 7 adiante, podemos observar os resultados e a discussão da análise de impacto orçamentário da incorporação do Teste Freelite® em acordo com os cenários previamente apresentados.

De acordo com o modelo proposto, estimou-se que a população sujeita a investigação de gamopatia monoclonal corresponda a 6.377 indivíduos. Importante reiterar que foram considerados somente novos casos para estimar a população em estudo. As tabelas mostram a diferença em termos de impacto orçamentário dos cenários avaliados, tanto em termos absolutos quanto em porcentagem.





## Quadro 7 - Resultados e Discussão – Análise de Impacto Orçamentário

Análise de Impacto Orçamentário:				PP2 para gamopatia monoclonal			
Perspectiva da análise:	Sistema Único de Saúde			Cenários em comparação:			
Horizonte temporal:	5 anos			Cenário de referência:	não incorporação Freelite		
Tamanho da população:	6.377			Cenário alternativo 1:	incorporação mínima Freelite		
Ajuste para inflação?	Não			Cenário alternativo 2:	incorporação moderada Freelite		
Ajuste para desconto?	Não			Cenário alternativo 3:	incorporação máxima Freelite		
Considerar custos evitados?	Não			Inflação média do período	Não se aplica		
				Valor da taxa de desconto	Não se aplica		
<b>Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados</b>							
<b>Cenário 1 vs Cenário de referência</b>				<b>Cenário 2 vs Cenário 1</b>			
			<b>Diferença %</b>				<b>Diferença %</b>
Ano 1	R\$	797.888,82	4,9%	Ano 1	R\$	1.474.083,07	9%
Ano 2	R\$	806.793,72	5,6%	Ano 2	R\$	1.395.252,49	9%
Ano 3	R\$	803.695,21	6,3%	Ano 3	R\$	1.315.589,06	10%
Ano 4	R\$	791.170,34	7,0%	Ano 4	R\$	1.236.268,19	10%
Ano 5	R\$	771.369,49	7,7%	Ano 5	R\$	1.158.212,45	11%
Em 5 anos	R\$	3.970.917,58	6,2%	Em 5 anos	R\$	6.579.405,27	10%
<b>Cenário 2 vs Cenário de referência</b>				<b>Cenário 3 vs Cenário 1</b>			
			<b>Diferença %</b>				<b>Diferença %</b>
Ano 1	R\$	2.271.971,89	14,1%	Ano 1	R\$	5.400.738,59	32%
Ano 2	R\$	2.202.046,21	15,4%	Ano 2	R\$	4.699.952,08	31%
Ano 3	R\$	2.119.284,27	16,6%	Ano 3	R\$	4.088.394,87	30%
Ano 4	R\$	2.027.438,54	17,9%	Ano 4	R\$	3.554.870,29	29%
Ano 5	R\$	1.929.581,94	19,2%	Ano 5	R\$	3.089.570,38	29%
Em 5 anos	R\$	10.550.322,86	16,3%	Em 5 anos	R\$	20.833.526,21	30%
<b>Cenário 3 vs Cenário de referência</b>				<b>Cenário 3 vs Cenário 2</b>			
			<b>Diferença %</b>				<b>Diferença %</b>
Ano 1	R\$	6.198.627,41	38,4%	Ano 1	R\$	3.926.655,52	21%
Ano 2	R\$	5.506.745,80	38,4%	Ano 2	R\$	3.304.699,58	20%
Ano 3	R\$	4.892.090,08	38,4%	Ano 3	R\$	2.772.805,81	19%
Ano 4	R\$	4.346.040,63	38,4%	Ano 4	R\$	2.318.602,09	17%
Ano 5	R\$	3.860.939,87	38,5%	Ano 5	R\$	1.931.357,93	16%
Em 5 anos	R\$	24.804.443,79	38,4%	Em 5 anos	R\$	14.254.120,94	19%

O demandante apresentou estimativa do impacto orçamentário apenas para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais, para o protocolo denominado PP2 (condizente com a perspectiva do SUS), considerando três cenários, incorporação mínima, moderada e máxima do teste, em comparação ao cenário de referência. Dessa forma, apresenta no quadro 7, impacto orçamentário para o diagnóstico de gamopatias, que pode variar de R\$ 3.970.917,58 a R\$ 24.804.443,79 em 5 anos. Não foram considerados os custos para monitoramento de resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, para a identificação de recidiva precoce e para avaliação prognóstica de pacientes.

### Limitações da análise:

- O impacto orçamentário apresentado não se encontra de acordo com a solicitação de incorporação, pois não considerou todas as indicações incluídas na pergunta de pesquisa.



- O demandante não deixa claro como estimou a população de novos casos de gamopatia monoclonal e o número de pacientes considerados na análise.
- Para o impacto orçamentário do diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal a população deve-se repetir ano a ano, pois haverá novos casos de pacientes elegíveis para a realização do teste.
- Estima que a taxa de mortalidade seja a mesma desde o primeiro ano considerada, provavelmente superestimada.
- Considerou que 13% da população com restrição à utilização do teste corresponde à pessoas acima de 50 anos que utilizam operadoras de plano de saúde e não utilizariam o SUS.
- Não utilizou correções inflacionárias.
- O cenário apresentado para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, denominado PP1, não apresenta a perspectiva do SUS.
- Não considerou as perdas relacionadas ao teste. Os kits são comercializados para a realização de 100 testes, o que pode ocasionar em perda de reagente para a realização do exame, dependendo da quantidade e a frequência da solicitação do mesmo nos centros de atendimento.

## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Nas agências de ATS, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium*, Escócia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Canadá), *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, Austrália, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, Alemanha) e *Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)*, Suécia) não foram encontrados documentos de recomendação sobre a utilização do teste de cadeias leves livres para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce ou avaliação prognóstica de pacientes.

**O *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*** suspendeu a avaliação do Teste diagnóstico Cadeias Livres Humana, para diagnóstico em atenção primária, em 22 de maio de 2015, por tomar conhecimento de estudos, sobre sua utilização, em andamento, que



seriam de interesse. Informam em seu site que com os estudos finalizados a avaliação será retomada e as informações serão divulgadas. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-dt28>

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A solicitação por incorporação do teste diagnóstico Cadeia kappa Livre Humana/teste diagnóstico Cadeia Lambda Livre Humana (Freelite®) incluiu como indicações o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento de resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce e avaliação prognóstica de pacientes.

A evidência apresentada não incluiu todas as indicações solicitadas para a utilização do teste de FLC conforme descrito na pergunta de pesquisa. A evidência disponível sobre a acurácia do teste de FLC é de baixa qualidade e os estudos incluídos apresentam limitações metodológicas. Os estudos demonstram apenas o papel limitado do teste no diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, e não apresentam, em sua maioria, análise adequada, dados e medidas de desempenho. Muitas possibilidades de uso da tecnologia são citadas na bibliografia, como a utilização do ensaio de FLC para a triagem inicial de gamopatias monoclonais, juntamente com a eletroforese. Afirmam que MGUS, POEMS, MM latente poderiam ser diagnosticadas precocemente e monitoradas quanto à sua progressão para o Mieloma Múltiplo. Porém os estudos disponíveis não trazem dados que suportem essa suposição. Alguns autores descrevem situação onde essa associação é utilizada sem a realização da imunofixação eletroforética, o que resultou em redução da sensibilidade para o diagnóstico de patologias que podem evoluir para o MM<sup>3</sup>.

Da mesma forma, a avaliação econômica apresentada não contemplou todas as indicações solicitadas para incorporação do teste Freelite. Foi apresentado estudo de custo-efetividade apenas para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal. Foram propostos dois cenários, mas apenas um deles utilizando o teste associado posteriormente ao protocolo de referência, como descrito na DDT de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, e em diretrizes internacionais<sup>12,17</sup>. Para esse cenário, segundo o demandante, foi apresentada uma relação de custo-efetividade incremental de R\$ 1.202,61 para cada diagnóstico correto de gamopatia monoclonal, que corresponderia ao valor



monetário necessário para que um mais indivíduo i fosse diagnosticado corretamente, ou seja, que este indivíduo deixe de ser identificado como falso negativo.

A análise de impacto orçamentário apresentada não se encontra de acordo com a solicitação de incorporação, pois também não considerou todas as indicações incluídas na pergunta de pesquisa. Foram considerados apenas os custos para o diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais. A população estimada considerada na análise não está justificada e os casos novos de pacientes com suspeita da doença, elegíveis para a realização do teste, não foram considerados ano a ano. As perdas relacionadas ao teste, devido à forma de comercialização do kit (100 testes) não foram incluídas no modelo. Desta forma a análise não apresenta valores confiáveis que possam suportar um pedido de incorporação da tecnologia no SUS.

## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

O plenário da CONITEC apreciou em sua 43ª reunião, realizada nos dias 02 e 03/03/2016, a análise sobre a solicitação de incorporação do teste diagnóstico destinado a quantificar os níveis de cadeias leves livres humanas kappa e lambda (Freelite®), em soro e urina para diagnóstico de pacientes com suspeita de gamopatia monoclonal, monitoramento da resposta à farmacoterapia de pacientes diagnosticados com gamopatia monoclonal, identificação de recidiva precoce e avaliação prognóstica de pacientes. A análise foi discutida e apontou como principal problema a discordância entre as indicações listadas na pergunta de pesquisa, na evidência apresentada, avaliação econômica e no impacto orçamentário.

Em adição foi discutida a real necessidade de inclusão do teste, diante de outras questões como a existência de outros fabricantes de testes FLC, o valor proposto pelo demandante, que está muito acima de algumas compras praticadas pelo governo para testes FLC e a dificuldade já existente de realização dos testes do protocolo de diagnóstico das gamopatias que antecedem a dosagem das cadeias leves livres, como o mielograma e a eletroforese de proteínas, que devem ser levantados e considerados.

O fato de perdas que ocorreriam devido a tecnologia ser comercializada em kits para 100 testes, foi considerado de grande importância, pois haveria perdas de acordo com a frequência que o teste seria utilizado e logística para a realização do exame (determinação de centros de referência). A estimativa de um percentual de perdas compatível com a raridade da doença deve ser considerado na realização do impacto orçamentário .



A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

## 8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 07/2016, do presente relatório, que tratou da demanda sobre o “Teste de Cadeia Leve Livre – relação kappa/lambda para Gamopatias Monoclonais” foi realizada entre os dias 15/03/2016 e 04/04/2016. Foram recebidas no total 19 contribuições nos formulários de “experiência ou opinião” e “técnico-científicas”. Somente foram consideradas contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Foram recebidas 4 contribuições técnico-científicas, sendo 2 de profissionais de saúde, 1 de Grupos/Associação/Organização de pacientes e 1 da empresa fabricante. Apenas uma concordando com a recomendação preliminar de não incorporação. As contribuições enviadas em formulário de experiência e opinião foram de 3 pacientes, 4 de familiar/amigo/cuidador e 6 de profissionais de saúde. Duas contribuições foram excluídas por serem repetidas. Todas discordando da recomendação preliminar da CONITEC.

As contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da comissão, tendo sido agrupadas e comentadas por tema, conforme quadro a seguir:

**QUADRO 8: CONTRIBUIÇÕES RECEBIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA**

Tema	Contribuição dos participantes	Considerações
<b>Contribuições Técnico-científicas</b>		
Importância da Incorporação do Teste	É extremamente importante especificamente para o Mieloma Múltiplo e Amiloidose – diagnóstico seguimento e prognóstico dos casos.  Recomendado por diretrizes internacionais e nacionais e pela DDT de Mieloma Múltiplo do MS	A evidência é de baixa qualidade e apresenta limitações metodológicas. A diretriz citada não acrescentou dados novos em relação aos documentos e diretrizes incluídas no relatório, inclusive referências da mesma autora.
Experiência Médica com a utilização do Teste	A sensibilidade e especificidade do teste são comprovadas pela prática médica (diária), em relação às técnicas padrão utilizadas.  Foi citada a referência Hungria VT, 2013	



	- Diretriz Pública de 2013 da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	
Contribuições da Empresa fabricante da tecnologia, relacionadas aos comentários da CONITEC.	<p>Há literatura extensa quanto aos benefícios clínicos e práticos do teste e quanto à sua aplicação para diagnóstico, monitoramento e prognóstico do paciente.</p> <p>É o único teste que emprega a utilização de anticorpo policlonal garantindo maior diversidade de reconhecimento dos epítomos responsáveis pelo desenvolvimento das gamopatias.</p> <p>Quantifica a relação <math>\kappa/\lambda</math>, que é um indicador de monoclonalidade, para a confirmação da doença.</p>	<p>A literatura que aborda o teste diverge muito quanto à utilização do mesmo, não respondendo em sua maioria à pergunta de pesquisa (PICO) estabelecida nesta solicitação. Os estudos incluídos na análise, mesmo preenchendo os critérios, são de baixa qualidade e apresentam limitações metodológicas.</p> <p>A literatura disponível trabalha com hipóteses de uso da tecnologia, porém não trazem dados que suportem as suposições, apresentando um papel limitado do teste diagnóstico.</p> <p>Foram anexados ao formulário estudos que fazem parte da Revisão Sistemática incluída neste relatório, apontaram estudos contraditórios para a mesma indicação e estudos que relatam que o teste representa uma ferramenta adicional ao diagnóstico das gamopatias monoclonais.</p>
	<p>Foram citadas a Diretriz de MM da associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular, Projeto Diretrizes, 2012 (não incluída no dossiê original) e a DDT de MM do MS (Portaria nº 708/2015) que relata: “... temos uma diretriz específica e que recomenda o uso do teste... como teste complementar aos já utilizados no quadro diagnóstico”.</p>	<p>O paciente do SUS pode realizar a dosagem de cadeias leves livres por procedimento já disponível na tabela, além das técnicas de eletroforese de proteínas e imunofixação eletroforética. O procedimento disponibilizado no SUS não se trata do teste em avaliação.</p>
	<p>Apresentaram comentários e justificativas em relação a Avaliação Econômica e o impacto orçamentário respondendo as críticas realizadas pela CONITEC.</p>	<p>As questões esclarecidas não alteram a opinião e a decisão inicial da CONITEC. Apresentaram novo modelo de custo-efetividade (Excel) propondo mudanças no valor considerado para a compra do kit, porém, mudanças na proposta implicam em nova submissão.</p>
<b>Contribuições sobre experiência e opinião</b>		
Pacientes	<p>Necessitam do exame que tem um alto custo e é cobrado até mesmo para quem possui Plano de saúde.</p> <p>Realizam o teste no mínimo a cada 3 meses.</p>	<p>Foi discutido o alto custo do teste rede privada conforme relatado nas contribuições, porém o paciente do SUS não está desassistido, conforme já mencionado.</p>
Familiar/amigo/cuidador	<p>O teste é importante para o diagnóstico precoce e tratamento adequado do Mieloma Múltiplo e para o monitoramento dos pacientes pós-</p>	<p>Conforme mencionado acima, a literatura disponível comenta as diversas utilizações do teste, porém não trazem dados que suportem as suposições, apresentando um</p>



	<p>transplante.</p> <p>Diagnóstico é tardio devido à falta de exames na rede pública.</p> <p>Trata-se de um exame é mais sensível.</p> <p>A falta de acesso ao exame e o diagnóstico tardio acarreta em sequelas irreversíveis, onerando o SUS.</p> <p>Apenas uma contribuição relata experiência com o teste e com os outros procedimentos disponíveis.</p>	<p>papel limitado do teste diagnóstico. O paciente do SUS não está desassistido, tendo a possibilidade de realização da dosagem de cadeias leves livres através do procedimento disponibilizado.</p>
Profissionais de saúde	<p>Os profissionais de saúde que contribuíram em formulário de experiência e opinião se posicionaram da mesma maneira que os profissionais que contribuíram no formulário Técnico-científico.</p> <p>Uma das contribuições citou estudos que relatariam os benefícios do teste associado às técnicas padrão, sem referenciá-los adequadamente.</p>	<p>Acima, se encontra avaliação da CONITEC sobre as contribuições que são as mesmas do formulário técnico-científico.</p> <p>O profissional que citou estudos que relatariam benefícios do teste poderia ter contribuído em formulário técnico científico. Algumas das prováveis referências que foram encontradas incluíam estudos já avaliados no relatório, revisões narrativas e estudos que não respondiam ao PICO.</p>

A empresa fabricante da tecnologia se manifestou quanto ao fato exposto pela CONITEC sobre as evidências e análises efetuadas não contemplarem todas as indicações pleiteadas no processo. A empresa esclareceu que a partir da pergunta de pesquisa, realizou busca abrangente na literatura, e optou por avaliar a indicação para a qual foram encontrados estudos maiores e de melhor qualidade, ou seja, a utilização do teste para diagnóstico das GM.

A CONITEC entende que diante deste fato apenas esta indicação deveria ter sido incluída na solicitação. Também citaram outras formas e utilização do teste e apresentaram estudos de 2015 e 2016, porém essas alternativas e estudos não se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/04/2016 deliberaram, por unanimidade recomendar a não incorporação do Teste de Cadeia Leve Livre – relação kappa/lamda para o diagnóstico de Gamopatas Monoclonais. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 184/2016.



## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 24, DE 8 DE JUNHO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar o teste de cadeia leve livre - relação kappa/lambda para o diagnóstico de Gamopatias Monoclonais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o teste de cadeia leve livre - relação kappa/lambda para o diagnóstico de Gamopatias Monoclonais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA





## 11. REFERÊNCIAS

1. Kyle RA, Child JA, Anderson K, *et al.* Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749-757.
2. Faria RMD, Paula e Silva RO. Gamopatias monoclonais – critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais Monoclonal gammopathies – diagnosis criteria and differential diagnosis. *Rev Bras Hematol.* 2007;29(1):17–22.
3. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, *et al.* Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009/06/13 ed. 2009; 55(8):1517–22.
4. Ministério da Saúde. Portaria nº 708, 6 de agosto de 2015. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf)
5. Davids M. S., Murali M. R., Kuter D. J., Serum free light chain analysis. *Am. J. Hematol*, 85(10): 787–790, 2010.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Nov; 15(12):e538–48.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute 2011.
9. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, *et al.* Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of Sao Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2011; 33(2):120-5.
10. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, *et al.* Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2008; 93(5):791-2.
11. Hungria VTM. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros. *Rev bras hematol hemoter*, 2007; 29(Suppl. 1):10-3.
12. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, *et al.* International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 2014; 28(5):981-92.
13. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, *et al.* Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 2008; 111(2):785-9.



14. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001; 97(9):2900-2.
15. Singhal S, Vickrey E, Krishnamurthy J, Singh V, Allen S, Mehta J. The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis, and the definition of concordant and discordant free light chain ratios. *Blood*, 2009; 114(1):38-9.
16. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23(2):215-24.
17. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. NCCN 71, 2015.
18. Lebovic D, et al. Serum free light chain analysis improves monitoring of multiple myeloma patients receiving first-line therapy with the combination of Velcade, Doxil, and Dexamethasone (VDD). *Blood* 2007; 110:2736a
19. Hajek R, et al. Free light chain assays for early detection of resistance to bortezomib-based regimens. *Haematologica* 2007; 92:257.
20. Hassoun H, et al. Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132:155-61
21. Hutchison CA, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am SocNephrol* 2007; 18:886-95
22. Mead GP, et al. Incidence of light chain escape in myeloma patients at relapse. *Br J Haematol* 2008; 141:98.
23. Instruções de uso. Kit Freelite® para doseamento de kappa humana livre para utilização no SPAPLUS®.
24. Instruções de uso. Kit Freelite® para doseamento de kappa humana livre para utilização no SPAPLUS®.
25. Cha, K. H. et al. The analytical performance evaluation of Freelite Human Kappa Free and Human Lambda Free on the SPAPLUS immunoturbidimetric analyzer. *J Clin Lab Anal* 28, 229–236 (2014).
26. Maisin, D., Lepoutre, T., Gruson, D. & Wallemacq, P. Quantification of serum free light chain kappa and lambda by the SPAPLUS analyser. *Clin Biochem* 46, 622–626 (2013).
27. Wood, P. B., McElroy, Y. G. & Stone, M. J. Comparison of serum immunofixation electrophoresis and free light chain assays in the detection of monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10, 278–280 (2010).



28. Katzmann, J. A., Abraham, R. S., Dispenzieri, A., Lust, J. A. & Kyle, R. A. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 51, 878–881 (2005).
29. Harding, S. J., Mead, G. P., Bradwell, A. R. & Berard, A. M. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *Clin Chem Lab Med* 47, 302–304 (2009).
30. Vermeersch P, Van Hoovels L, Delforge M, Marien G, Bossuyt X. Diagnostic performance of serum free light chain measurement in patients suspected of a monoclonal B-cell disorder. *Br J Haematol.* 2008/08/30 ed. 2008;143(4):496–502.
31. Katzmann, J. A. et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 48, 1437–1444 (2002).
32. Bradwell, A. R., Tang, L. X. & Drayson, M. Immunoassay for detection of free light chains in serum of patients with nonsecretory myeloma. *Blood* 96, (2000).
33. Rao M, Yu WW, Chan J et al. Serum Free Light Chain Analysis for the Diagnosis, Management, and Prognosis of Plasma Cell Dyscrasias 2012.
34. Abadie JM, Bankson DD. Assessment of serum free light chain assays for plasma cell disorder screening in a Veterans Affairs population. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2006;36(2):157-62.
35. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, et al. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *ClinChem* 2008 Nov;54(11):1823-30.
36. Kim, H. S., Shin, K. S., Song, W., Kim, H. J. & Park, M. J. Clinical comparisons of two free light chain assays to immunofixation electrophoresis for detecting monoclonal gammopathy. *Biomed Res Int* 2014, 647238.
37. López Gómez, J. M. et al. Evaluation of serum immunofixation compared to the free Kappa/Lambda light chains ratio for confirming low monoclonal component concentrations. *Rev. del Lab. Clin.* 6, 32–36 (2013).
38. Kraj, M., Kruk, B., Poglód, R. & Szczepiński, A. Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantification with serum and urine immunofixation in monoclonal gammopathies. *Acta Haematol. Pol.* 42, 273–283 (2011).
39. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; **20**: 1467 – 1473).
40. Kumar S, Dispenzieri A, Larson D, et al. Normalization of the serum free light chain (flc) ratio is associated with superior overall survival among myeloma patients achieving immunofixation negative state: results support incorporation of serum flc ratio in stringent cr definition [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2008; **112**: 1692.



41. Hassoun H, Reich L, Klimek VM, et al. Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; **132**: 155-61.
42. Holding, S. et al. Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49, 83–88.
43. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo ClinProc* 2006;81:1575–8.
44. Beetham R, Wassell J, Wallage MJ, Whiteway AJ, James JA. Can serum free light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies? *Ann ClinBiochem* 2007;44:516–22.
45. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. *ClinChem* 2006;52:1743–8.
46. Hofmann W, Garbrecht M, Bradwell AR, Guder WG. A new concept for detection of Bence Jones proteinuria in patients with monoclonal gammopathy. *Clin Lab* 2004;50:181–5.
47. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
48. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
49. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta* [Internet]. The Authors; 2014;427:15–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.08.018>
50. Myeloma N, Group S, M-protein A, M-protein A, St A, Hospital H, et al. Guidance for users : Investigation of newly detected M-proteins and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance ( MGUS ) Laboratory procedure at St Helier Hospital for the investigation of suspected M- proteins Laboratory procedure at. 2009;