Nota Técnica 303947

Data de conclusão: 22/01/2025 17:28:41

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Viamão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 303947

CID: C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

Diagnóstico: Carcinoma de células hepáticas.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DURVALUMABE

Via de administração: IV

Posologia: tremelimumabe 300 mg no primeiro ciclo, dose única e durvalumabe 1.500 mg no primeiro ciclo, seguido de manutenção com durvalumabe na mesma dose a cada 28 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DURVALUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DURVALUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DURVALUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DURVALUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tremelimumabe, um inibidor de CTLA 4, e o durvalumabe, um inibidor de PD L1, são inibidores de checkpoint com mecanismos de ação distintos, porém complementares, em relação à intensificação da resposta imune antitumoral desencadeada por quimioterapia. O tremelimumabe media o bloqueio de funções de CTLA-4 precocemente na resposta imune, reduzindo o limiar para ativação de células T, permitindo que um número maior de células T sejam ativadas, aumentando a diversidade da população de células T. Isso aumenta a probabilidade de uma célula T que reconhece um neoantígeno tumoral se torne ativada. Espera-se que o bloqueio de PD-L1 por durvalumabe funcione principalmente durante a fase efetora da função de células T, depois que as células T entram no tumor, onde atuam para bloquear a supressão local da função de células T por PD-L1, intensificando a capacidade das células T antitumorais ativadas de atacar e matar as células tumorais.
O estudo HIMALAYA foi um estudo de fase III aberto que avaliou a efetividade desse esquema de tratamento através da randomização de pacientes com carcinoma hepatocelular inoperável e sem tratamento sistêmico prévio para um dos três regimes: tremelimumabe mais durvalumabe (n=393)(combinação denominada STRIDE), durvalumabe (n=389) ou sorafenibe (n=389). O objetivo principal foi analisar a sobrevida global (SG) para STRIDE versus sorafenibe. A taxa de mortalidade no braço STRIDE foi de 66,7% e no braço sorafenibe foi de 75,3% (taxa de risco de sobrevida global, 0,78; intervalo de confiança [IC] 96,02% de 0,65 a 0,93; P=0,0035). A mediana de SG no protocolo STRIDE foi de 16,43 meses (IC 95% de 14,16 a 19,58) versus 13,77 meses (IC 95% de 12,25 a 16,13) para sorafenibe. As taxas de sobrevida para STRIDE e sorafenibe aos 36 meses foi de 30,7% (IC 95% de 25,8 a 35,7) e 20,2% (IC 95% de 15,8 a 25,1) respectivamente (7). A proporção de pacientes que permaneceram livres de progressão foi de 12,5% para STRIDE, 8,2% para durvalumabe e 4,9% para sorafenibe. O tempo médio para progressão foi de 5,4 meses (IC 95% de 3,8 a 5,6) no braço STRIDE, 3,8 meses (IC 95% de 3,7 a 5,4) no braço durvalumabe e 5,6 meses (IC 95% de 5,1 a 5,8) no braço do sorafenibe (7).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DURVALUMABE	500 MG/10 ML39 SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 12.597,20	R$ 491.290,80
TREMELIMUMABE	300 MG / 15 ML1 SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 15 ML		R$ 105.081,64	R$ 105.081,64
TOTAL	R$ 596.372,44			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em fevereiro de 2024, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo do primeiro ano de tratamento.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou o uso da combinação de durvalumabe e tremelimumabe para o tratamento do hepatocarcinoma com doença avançada e irressecável. Utilizando o preço inicial apresentado pelo fabricante para esses medicamentos e seus preços listados publicamente para todos os outros custos de medicamentos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para esse tratamento em relação ao tratamento com sorafenibe foi de US$ 265.036 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Neste RCEI, o tremelimumabe em combinação com o durvalumabe não se mostrou custo-efetivo em um limite de disposição a pagar de US$ 50.000 por QALY ganho para a população indicada no contexto canadense. A agência então recomendou que seria necessária uma redução de preço para que o tremelimumabe e o durvalumabe fossem considerados custo-efetivos (6).
Não há avaliações da National Institute for Health and Care Excellence disponíveis nesse contexto para estes medicamentos e não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento na sobrevida global de aproximadamente 2 meses e meio.

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

Conclusão

Tecnologia: DURVALUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência de benefício de durvalumabe combinado a tremelimumabe no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma provém de um único ensaio clínico com delineamento aberto que demonstrou limitado aumento de sobrevida global em comparação ao tratamento com sorafenibe. Este último, já foi apreciado pela CONITEC para incorporação e obteve parecer desfavorável à incorporação (benefícios limitados, eventos adversos e custo-efetividade desfavorável). De fato, a doença é grave e carece de terapêuticas modificadoras da história natural da doença.
Além do benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento,

perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência canadense de avaliação de tecnologias recomendou a sua incorporação apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. Ultrasound Med Biol. junho de 2011;37(6):854–61.
2. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. outubro de 2011;17 Suppl 2:S34-43.
3. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. janeiro de 2012;13(1):e11-22.
4. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
5. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. fevereiro de 2016;113(2):175–80.
6. CADTH. Tremelimumab (Imjudo) in Combination With Durvalumab (Imfinzi) [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/durvalumab-and-tremelimumab
7. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. agosto de 2022;1(8):EVIDoa2100070.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - RECEIT6, INIC1), trata-se de paciente com diagnóstico desde 2022 de hepatocarcinoma, localmente avançado com doença irressecável ao diagnóstico. É também portador de cirrose hepática por vírus hepatite C, classificação Child-Pugh A e BCLC B. Foi submetido à quimioembolização em agosto de 2022 e em março de 2023. No entanto, em setembro de 2023 apresentou progressão da doença. Foi submetido, então, a 5 sessões de radioterapia, com término em dezembro de 2023, no entanto,

sem resposta. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com tremelimumabe e durvalumabe.
As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano (1,2). A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC (3).
O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos. A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C (4,5).
O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer Group” (BCLC) (1). Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem sejam inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto (2).
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (3). Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC) ou por angioressonância magnética (angioRM) (4).
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (5). No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no momento do diagnóstico. Portanto, o procedimento cirúrgico de ressecção hepática será indicada conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal. Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado (TxH) é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (classificação Child-Pugh A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal) (11).
A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento de sobrevida de 2 a 3 meses) e está indicada para pacientes com doença avançada ou metastática e com boa capacidade funcional. Nessa situação o sorafenibe é o medicamento atual mais estudado. Para o tratamento em segunda linha pode ser empregado o regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença não devem receber terapia antineoplásica (12).