Nota Técnica 354543

Data de conclusão: 27/05/2025 19:33:16

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 354543-A

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: ATEZOLIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: atezolizumabe 60 mg/ml - Uso contínuo. Aplicar 1 ampola (1200 mg) associado ao Bevacizumabe a cada 21 dias, até a progressão da doença ou toxicidade limitante.

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: ATEZOLIZUMABE

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: ATEZOLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Ambos os fármacos pleiteados são anticorpos monoclonais. O atezolizumabe bloqueia a interação da proteína PD-L1, altamente expressa em certos tumores e relacionada à redução da ativação de células imunes (ou seja, a inibição de PD-L1 pelo atezolizumabe pode remover este efeito inibidor e, assim, gerar resposta antitumoral) (14). Já o bevacizumabe atua ligando-se seletivamente ao VEGF circulante, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus receptores de superfície celular; esta inibição leva a uma redução no crescimento microvascular dos vasos sanguíneos do tumor e, portanto, limita o suprimento de sangue aos tecidos tumorais (15).
O principal estudo que avaliou essa combinação de fármacos no tratamento do CHC foi o ensaio clínico de fase 3 chamado IMbrave150 (16), um estudo randomizado, aberto (não-cegado), que comparou a tecnologia pleiteada ao sorafenibe. Foram incluídos no estudo pacientes com todos os seguintes critérios: não ter recebido terapia sistêmica para câncer de fígado anteriormente; doença mensurável que não era passível de terapias curativas ou loco-regionais ou que havia progredido posteriormente; uma pontuação de status de desempenho de 0 ou 1 na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); uma classificação A na escala de função hepática de Child-Pugh; e função hematológica e orgânica adequada. Os pacientes incluídos foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber atezolizumabe mais bevacizumabe ou sorafenibe, até que ocorressem efeitos tóxicos inaceitáveis ou houvesse uma perda do benefício clínico. Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar, conforme avaliado por uma comissão independente e com instrumento previamente estabelecido. A população com intenção de tratar incluiu 336 pacientes no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e 165 pacientes no grupo de sorafenibe. No momento da análise primária, após seguimento mediano de 8,6 meses, o hazard ratio (HR) para risco de morte com atezolizumabe-bevacizumabe em comparação com sorafenibe foi de 0,58 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,42 a 0,79; P<0,001]. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,8 meses (IC95% 5,7 a 8,3) e 4,3 meses (IC95% 4,0 a 5,6) nos respectivos grupos (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,59; IC95% 0,47 a 0,76; P<0,001). A sobrevida geral também foi maior com atezolizumabe-bevacizumabe; as taxas estimadas de sobrevida em 6 meses e 12 meses foram 84,8% (IC95% 80,9 a 88,7) e 67,2% (IC95% 61,3 a 73,1), respectivamente, no grupo atezolizumabe-bevacizumabe e 72,2% (IC95% 65,1 a 79,4) e 54,6% (IC95% 45,2 a 64,0) no grupo de sorafenibe, mostrando maior sobrevivência aos seis meses.
Quanto à segurança, eventos adversos de qualquer grau, independentemente da causalidade, foram relatados por 323 pacientes (98,2%) que receberam atezolizumabe e bevacizumabe e por 154 pacientes (98,7%) que receberam sorafenibe. Eventos adversos de grau 5 (que levaram a óbito) ocorreram em 15 pacientes (4,6%) no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e em 9 pacientes (5,8%) no grupo de sorafenibe. Eventos adversos graves ocorreram com mais frequência com atezolizumabe-bevacizumabe (125 pacientes [38,0%]) do que com sorafenibe (48 pacientes [30,8%]). Nenhum evento específico foi responsável pelo aumento da incidência de eventos adversos graves no grupo atezolizumabe-bevacizumabe, e nenhum evento adverso grave apresentou uma diferença maior que 2% entre os grupos.

Algumas limitações deste estudo podem ser descritas: trata-se de um estudo aberto, ou seja, os pesquisadores e os pacientes sabiam qual tratamento estavam recebendo. Além disso, o tamanho de efeito (diferença entre os dois grupos de tratamento), apesar de ser diferente com benefício para a tecnologia pleiteada, pode ser considerado pequeno (cerca de 2 a 3 meses de ganho de sobrevida global).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ATEZOLIZUMABE	1200 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML	18	R$ 26.538,56	R$ 477.694,08
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	72	R$ 2.069,36	R$ 148.993,92
	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	36	R$ 509,65	R$ 18.347,40
TOTAL	R$ 645.035,40			

* 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 março de 2025, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo anual do tratamento pleiteado.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde britânico, avaliou recentemente o uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe para pacientes com CHC irressecável. A agência recomendou o uso da combinação de fármacos nesse contexto, para pacientes que tivessem insuficiência hepática Child-Pugh grau A e um status de desempenho ECOG de 0 ou 1, mas apenas após acordo comercial confidencial. Nas análises de custo efetividade, o relatório informa que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada estaria abaixo de £ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, mas que os valores exatos não podem ser relatados devido aos acordos comerciais confidenciais para o fornecimento dos medicamentos (17).

O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de

avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) também avaliou essa combinação de fármacos no mesmo contexto clínico, com relatório final publicado em novembro de 2020, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada (18). Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico líquido de atezolizumabe mais bevacizumabe em comparação com sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Porém, o comitê concluiu que, ao preço apresentado, a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe não é considerada custo-efetivo; foi observado que os resultados da análise de custo-efetividade foram impulsionados pelo alto custo desses medicamentos, e que, mesmo com uma redução substancial do preço de cada medicamento, é altamente improvável que o atezolizumabe mais o bevacizumabe se tornem custo-efetivos para o sistema canadense. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença (mediana de 2,5 meses) e aumento da sobrevida global aos seis meses após início do tratamento, em comparação com sorafenibe.

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

Conclusão

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, é digno de nota que não encontramos estudos avaliando o uso de ambas as combinações (atezolizumabe com bevacizumabe e tremelimumabe com durvalumabe) no tratamento do CHC; considerando que ambas foram pleiteadas no mesmo momento, não resta claro se a intenção da equipe assistente é de utilizar as duas combinações simultaneamente.
A evidência de benefício de atezolizumabe e bevacizumabe 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.
3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clin Sao Paulo Braz. 2010;65(12):1285–90.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. 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.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the

Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. Future Oncol Lond Engl. junho de 2021;17(17):2243–56.
15. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. The Oncologist. 2010;15(8):819–25.
16. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 de maio de 2020;382(20):1894–905.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet] [Internet]. 2020 [citado 22 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tecentriq & Avastin for Hepatocellular Carcinoma - Details [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Sim

Outras Informações: Trata-se de paciente de 70 anos, cirrótico Child C por hepatite C, portador de carcinoma hepatocelular diagnosticado por tomografia computadorizada evidenciando nódulo hepático hipervascular medindo 19 cm no maior eixo. Devido à extensão da lesão, não é candidato a terapias locorregionais. Em laudo médico anexado ao processo (Evento 1, OUT6, Página 5), não constam tratamentos prévios. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com atezolizumabe em associação com bevacizumabe e ou tremelimumabe em associação com durvalumabe (ambas as combinações foram prescritas em fevereiro de 2024). Esta nota técnica versará sobre a combinação atezolizumabe e bevacizumabe no tratamento do carcinoma hepatocelular.
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 (4). 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%) (5). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
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) (6). 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 (7).
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (8). 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) (9).
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (10). 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 (12).
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 (13).

Tecnologia 354543-B

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: BEVACIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Bevacizumabe 25 mg/ml - Uso contínuo. Aplicar 5 ampolas (1800 mg) associado ao Atezolizumabe a cada 21 dias, até a progressão da doença ou toxicidade limitante.

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 informado

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

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: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Ambos os fármacos pleiteados são anticorpos monoclonais. O atezolizumabe bloqueia a interação da proteína PD-L1, altamente expressa em certos tumores e relacionada à redução da ativação de células imunes (ou seja, a inibição de PD-L1 pelo atezolizumabe pode remover este efeito inibidor e, assim, gerar resposta antitumoral) (14). Já o bevacizumabe atua ligando-se seletivamente ao VEGF circulante, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus receptores de superfície celular; esta inibição leva a uma redução no crescimento microvascular dos vasos sanguíneos do tumor e, portanto, limita o suprimento de sangue aos tecidos tumorais (15).
O principal estudo que avaliou essa combinação de fármacos no tratamento do CHC foi o ensaio clínico de fase 3 chamado IMbrave150 (16), um estudo randomizado, aberto (não-cegado), que comparou a tecnologia pleiteada ao sorafenibe. Foram incluídos no estudo pacientes com todos os seguintes critérios: não ter recebido terapia sistêmica para câncer de fígado anteriormente; doença mensurável que não era passível de terapias curativas ou loco-regionais ou que havia progredido posteriormente; uma pontuação de status de desempenho de 0 ou 1 na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); uma classificação A na escala de função hepática de Child-Pugh; e função hematológica e orgânica adequada. Os pacientes incluídos foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber atezolizumabe mais bevacizumabe ou sorafenibe, até que ocorressem efeitos tóxicos inaceitáveis ou houvesse uma perda do benefício clínico. Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar, conforme avaliado por uma comissão independente e com instrumento previamente estabelecido. A população com intenção de tratar incluiu 336 pacientes no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e 165 pacientes no grupo de sorafenibe. No momento da análise primária, após seguimento mediano de 8,6 meses, o hazard ratio (HR) para risco de morte com atezolizumabe-bevacizumabe em comparação com sorafenibe foi de 0,58 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,42 a 0,79; P<0,001]. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,8 meses (IC95% 5,7 a 8,3) e 4,3 meses (IC95% 4,0 a 5,6) nos respectivos grupos (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,59; IC95% 0,47 a 0,76; P<0,001). A sobrevida geral também foi maior com atezolizumabe-bevacizumabe; as taxas estimadas de sobrevida em 6 meses e 12 meses foram 84,8% (IC95% 80,9 a 88,7) e 67,2% (IC95% 61,3 a 73,1), respectivamente, no grupo atezolizumabe-bevacizumabe e 72,2% (IC95% 65,1 a 79,4) e 54,6% (IC95% 45,2 a 64,0) no grupo de sorafenibe, mostrando maior sobrevivência aos seis meses.
Quanto à segurança, eventos adversos de qualquer grau, independentemente da causalidade, foram relatados por 323 pacientes (98,2%) que receberam atezolizumabe e bevacizumabe e por 154 pacientes (98,7%) que receberam sorafenibe. Eventos adversos de grau 5 (que levaram a óbito) ocorreram em 15 pacientes (4,6%) no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e em 9 pacientes (5,8%) no grupo de sorafenibe. Eventos adversos graves ocorreram com mais frequência com atezolizumabe-bevacizumabe (125 pacientes [38,0%]) do que com sorafenibe (48 pacientes [30,8%]). Nenhum evento específico foi responsável pelo aumento da incidência de eventos adversos graves no grupo atezolizumabe-bevacizumabe, e nenhum evento adverso grave apresentou uma diferença maior que 2% entre os grupos.
Algumas limitações deste estudo podem ser descritas: trata-se de um estudo aberto, ou seja, os pesquisadores e os pacientes sabiam qual tratamento estavam recebendo. Além disso, o tamanho de efeito (diferença entre os dois grupos de tratamento), apesar de ser diferente com benefício para a tecnologia pleiteada, pode ser considerado pequeno (cerca de 2 a 3 meses de ganho de sobrevida global).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ATEZOLIZUMABE	1200 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML	18	R$ 26.538,56	R$ 477.694,08
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	72	R$ 2.069,36	R$ 148.993,92
	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	36	R$ 509,65	R$ 18.347,40
TOTAL	R$ 645.035,40			

* 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 março de 2025, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo anual do tratamento pleiteado.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde britânico, avaliou recentemente o uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe para pacientes com CHC irressecável. A agência recomendou o uso da combinação de fármacos nesse contexto, para pacientes que tivessem insuficiência hepática Child-Pugh grau A e um status de desempenho ECOG de 0 ou 1, mas apenas após acordo comercial confidencial. Nas análises de custo efetividade, o relatório informa que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada estaria abaixo de £ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, mas que os valores exatos não podem ser relatados devido aos acordos comerciais confidenciais para o fornecimento dos medicamentos (17).

O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) também avaliou essa combinação de fármacos no mesmo contexto clínico, com relatório final publicado em novembro de 2020, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada (18). Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico líquido de atezolizumabe mais bevacizumabe em comparação com

sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Porém, o comitê concluiu que, ao preço apresentado, a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe não é considerada custo-efetivo; foi observado que os resultados da análise de custo-efetividade foram impulsionados pelo alto custo desses medicamentos, e que, mesmo com uma redução substancial do preço de cada medicamento, é altamente improvável que o atezolizumabe mais o bevacizumabe se tornem custo-efetivos para o sistema canadense. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença (mediana de 2,5 meses) e aumento da sobrevida global aos seis meses após início do tratamento, em comparação com sorafenibe.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, é digno de nota que não encontramos estudos avaliando o uso de ambas as combinações (atezolizumabe com bevacizumabe e tremelimumabe com durvalumabe) no tratamento do CHC; considerando que ambas foram pleiteadas no mesmo momento, não resta claro se a intenção da equipe assistente é de utilizar as duas combinações simultaneamente.
A evidência de benefício de atezolizumabe e bevacizumabe 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.
3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clin Sao Paulo Braz. 2010;65(12):1285–90.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. 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.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. Future Oncol Lond Engl. junho de 2021;17(17):2243–56.
15. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. The Oncologist.

2010;15(8):819–25.
16. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 de maio de 2020;382(20):1894–905.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet] [Internet]. 2020 [citado 22 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tecentriq & Avastin for Hepatocellular Carcinoma - Details [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 70 anos, cirrótico Child C por hepatite C, portador de carcinoma hepatocelular diagnosticado por tomografia computadorizada evidenciando nódulo hepático hipervascular medindo 19 cm no maior eixo. Devido à extensão da lesão, não é candidato a terapias locorregionais. Em laudo médico anexado ao processo (Evento 1, OUT6, Página 5), não constam tratamentos prévios. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com atezolizumabe em associação com bevacizumabe e ou tremelimumabe em associação com durvalumabe (ambas as combinações foram prescritas em fevereiro de 2024). Esta nota técnica versará sobre a combinação atezolizumabe e bevacizumabe no tratamento do carcinoma hepatocelular.
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 (4). 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%) (5). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
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) (6). 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 (7).
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (8). 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) (9).
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (10). 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 (12). 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 (13).

Tecnologia 354543-C

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: TREMELIMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: tremelimumabe 300 mg/15ml - Aplicar 1 ampola EV, dose única.

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 informado

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TREMELIMUMABE

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: TREMELIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TREMELIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TREMELIMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O durvalumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua como um inibidor do receptor de morte programada 1 (PD-1) (14) . Ele se liga ao PD-1 presente nas células T ativadas, impedindo sua interação com o ligante

PD-L1 nas células tumorais. Isso resulta na ativação contínua das células T, promovendo uma resposta imunológica antitumoral mais eficaz. Ao bloquear a via de sinalização PD-1/PD-L1, o durvalumabe ajuda a restaurar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir as células cancerígenas, oferecendo potencialmente benefícios terapêuticos para pacientes com diferentes tipos de câncer. Já o tremelimumabe é uma IgG2 humano que bloqueia o antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) (15). CTLA-4 é um regulador negativo da atividade das células T. O tremelimumabe se liga ao CTLA-4 e bloqueia a interação com seus ligantes CD80 e CD86, liberando a inibição da ativação das células T mediada pelo CTLA-4. Em modelos de tumores animais, o bloqueio da atividade de CTLA-4 resultou na diminuição do crescimento tumoral e no aumento da proliferação de células T em tumores.
Existe estudo randomizado, aberto, multicêntrico que avaliou a eficácia desse tratamento para pacientes com carcinoma hepatocelular que não receberam tratamento anterior sistêmico (primeira linha) (16). O estudo incluiu pacientes com câncer de fígado nos estágios BCLC B (não elegíveis para terapia locorregional) e BCLC C, seguindo critérios de Barcelona e classificação Child-Pugh Classe A. O estudo excluiu pacientes com coinfecção de hepatite viral B e C, sangramento gastrointestinal ativo ou documentado nos últimos 12 meses, ascite necessitando de intervenção não farmacológica nos últimos 6 meses, encefalopatia hepática nos últimos 12 meses antes do início do tratamento, e distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou anteriormente documentados. Pacientes com varizes esofágicas foram incluídos, exceto aqueles com sangramento GI ativo ou documentado nos últimos 12 meses antes da admissão ao estudo. A randomização foi estratificada por invasão macrovascular (IMV), etiologia da hepatopatia (vírus da hepatite B confirmado, vírus da hepatite C confirmado ou outros) e escala de performance ECOG (0 vs. 1). Foram randomizados 1171 pacientes na razão de 1:1:1 para receber: durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas (D), tremelimumabe 300 mg e durvalumabe 1500 mg, seguida da administração de durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas (STRIDE) ou sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (S). O desfecho primário foi sobrevida global (SG) para a comparação de tremelimumabe 300 mg em dose única em combinação com durvalumabe versus sorafenibe. Os desfechos secundários principais foram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DoR) avaliadas pelo Investigador de acordo com RECIST v1.1. O estudo demonstrou uma melhora estatística significativa na SG no braço STRIDE quando comparado ao braço S [HR=0,78 [IC de 95% 0,66, 0,92]; p=0,0035].
A mediana de sobrevida global do grupo tratado com durvalumabe associada a uma única dose inicial de tremelimumabe foi de 16,4 meses versus 13,8 meses para o grupo randomizado para o tratamento com sorafenibe (HR 0,78, intervalo de confiança de 95% 0,65 a 0,93). A terapia combinada também esteve associada a uma TRO mais alta (20 versus 5%) e uma SG de três anos (31 versus 20 por cento), embora tenha sido observada uma mediana de SLP semelhante (3,8 versus 4,1 meses).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DURVALUMABE	500 MG/10 ML39 SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 13.164,07	R$ 513.398,73
TREMELIMUMABE	300 MG / 15 ML1 SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS		R$ 109.810,31	R$ 109.810,31

	X 15 ML
TOTAL	R$ 623.209,04

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O durvalumabe é um medicamento produzido pela empresa AstraZeneca e comercializado sob o nome de Imfinzi®. Já o tremelimumabe também é produzido pela empresa AstraZeneca e é comercializado sob o nome de Imjudo®. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em março de 2025, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo anual do tratamento pleiteado.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional para esse tratamento tanto em primeira linha quanto em linhas subsequentes.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde britânico possui avaliação em andamento do tratamento do hepatocarcinoma avançado ou metastático com durvalumabe e tremelimumabe. A avaliação possui data provável de publicação em junho de 2025.
O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) avaliou o tratamento em primeira linha do hepatocarcinoma com durvalumambe e tremelimumabe com relatório final publicado em janeiro de 2024, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada (17). Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico do uso de durvalumabe em combinação com tremelimumabe em comparação com sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada para esse tratamento em comparação com sorafenibe foi de US$ 265.036 por anos de vida ajustados para a qualidade (QALY) ganho. Seria necessária uma redução de preço de 50% para tremelimumabe em combinação com durvalumabe alcançar uma RCEI de US$ 50.000 por QALY ganho em comparação com sorafenibe. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global de cerca de 2,6 meses sem aumento na sobrevida livre de progressão em comparação com sorafenibe.

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

Conclusão

Tecnologia: TREMELIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, é digno de nota que não encontramos estudos avaliando o uso de ambas as combinações (atezolizumabe com bevacizumabe e tremelimumabe com durvalumabe) no tratamento do CHC; considerando que ambas foram pleiteadas no mesmo momento, não resta claro se a intenção da equipe assistente é de utilizar as duas combinações simultaneamente.
Existe apenas um único ensaio clínico, aberto, com número limitado de pacientes, que demonstrou ganho marginal de sobrevida global do tratamento com durvalumabe e tremelimumabe em primeira linha paliativa quando comparado com o tratamento com sorafenibe.
Além da escassez de evidências acerca do tratamento, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países sequer avaliaram sua incorporação como linha paliativa subsequente. 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 a 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? Não se aplica

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

Referências bibliográficas:
1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.
3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clin Sao Paulo Braz. 2010;65(12):1285–90.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. 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.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2016;34(26):3119–25.
15. Fujiwara Y, Takahashi Y, Okada M, Kishimoto T, Kondo S, Fujikawa K, et al. Phase I Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination With Durvalumab in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma. The Oncologist. 2 de setembro de 2022;27(9):e703–22.
16. 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.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Imjudo (tremelimumab for injection) in combination with durvalumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who require systemic therapy. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 70 anos, cirrótico Child C por hepatite C, portador de carcinoma hepatocelular diagnosticado por tomografia computadorizada evidenciando nódulo hepático hipervascular medindo 19 cm no maior eixo. Devido à extensão da lesão, não é candidato a terapias locorregionais. Em laudo médico anexado ao processo

(Evento 1, OUT6, Página 5), não constam tratamentos prévios. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com atezolizumabe em associação com bevacizumabe e ou tremelimumabe em associação com durvalumabe (ambas as combinações foram prescritas em fevereiro de 2024). Esta nota técnica versará sobre a combinação tremelimumabe e durvalumabe no tratamento do carcinoma hepatocelular.

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 (4). 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%) (5). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.

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) (6). 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 (7).

Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (8). 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) (9).

A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (10). 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 (12). 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 (13).

Tecnologia 354543-D

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: EV

Posologia: Durvalumabe 500 mg/10ml - Aplicar 3 ampolas EV a cada 4 semanas. Usar até a progressão da doença ou toxicidade limitante.

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 durvalumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua como um inibidor do receptor de morte programada 1 (PD-1) (14) . Ele se liga ao PD-1 presente nas células T ativadas, impedindo sua interação com o ligante PD-L1 nas células tumorais. Isso resulta na ativação contínua das células T, promovendo uma resposta imunológica antitumoral mais eficaz. Ao bloquear a via de sinalização PD-1/PD-L1, o durvalumabe ajuda a restaurar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir as células cancerígenas, oferecendo potencialmente benefícios terapêuticos para pacientes com diferentes tipos de câncer. Já o tremelimumabe é uma IgG2 humano que bloqueia o antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) (15). CTLA-4 é um regulador negativo da atividade das células T. O tremelimumabe se liga ao CTLA-4 e bloqueia a interação com seus ligantes CD80 e CD86, liberando a inibição da ativação das células T mediada pelo CTLA-4. Em modelos de tumores animais, o bloqueio da atividade de CTLA-4 resultou na diminuição do crescimento tumoral e no aumento da proliferação de células T em tumores.
Existe estudo randomizado, aberto, multicêntrico que avaliou a eficácia desse tratamento para pacientes com carcinoma hepatocelular que não receberam tratamento anterior sistêmico (primeira linha) (16). O estudo incluiu pacientes com câncer de fígado nos estágios BCLC B (não elegíveis para terapia locorregional) e BCLC C, seguindo critérios de Barcelona e classificação Child-Pugh Classe A. O estudo excluiu pacientes com coinfecção de hepatite viral B e C, sangramento gastrointestinal ativo ou documentado nos últimos 12 meses, ascite necessitando de intervenção não farmacológica nos últimos 6 meses, encefalopatia hepática nos últimos 12 meses antes do início do tratamento, e distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou anteriormente documentados. Pacientes com varizes esofágicas foram incluídos, exceto aqueles com sangramento GI ativo ou documentado nos últimos 12 meses antes da

admissão ao estudo. A randomização foi estratificada por invasão macrovascular (IMV), etiologia da hepatopatia (vírus da hepatite B confirmado, vírus da hepatite C confirmado ou outros) e escala de performance ECOG (0 vs. 1). Foram randomizados 1171 pacientes na razão de 1:1:1 para receber: durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas (D), tremelimumabe 300 mg e durvalumabe 1500 mg, seguida da administração de durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas (STRIDE) ou sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (S). O desfecho primário foi sobrevida global (SG) para a comparação de tremelimumabe 300 mg em dose única em combinação com durvalumabe versus sorafenibe. Os desfechos secundários principais foram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DoR) avaliadas pelo Investigador de acordo com RECIST v1.1. O estudo demonstrou uma melhora estatística significativa na SG no braço STRIDE quando comparado ao braço S [HR=0,78 [IC de 95% 0,66, 0,92]; p=0,0035].

A mediana de sobrevida global do grupo tratado com durvalumabe associada a uma única dose inicial de tremelimumabe foi de 16,4 meses versus 13,8 meses para o grupo randomizado para o tratamento com sorafenibe (HR 0,78, intervalo de confiança de 95% 0,65 a 0,93). A terapia combinada também esteve associada a uma TRO mais alta (20 versus 5%) e uma SG de três anos (31 versus 20 por cento), embora tenha sido observada uma mediana de SLP semelhante (3,8 versus 4,1 meses).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DURVALUMABE	500 MG/10 ML39 SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 13.164,07	R$ 513.398,73
TREMELIMUMABE	300 MG / 15 ML1 SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 15 ML		R$ 109.810,31	R$ 109.810,31
TOTAL	R$ 623.209,04			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O durvalumabe é um medicamento produzido pela empresa AstraZeneca e comercializado sob o nome de Imfinzi®. Já o tremelimumabe também é produzido pela empresa AstraZeneca e é comercializado sob o nome de Imjudo®. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em março de 2025, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima estimando o custo anual do tratamento pleiteado.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o

contexto nacional para esse tratamento tanto em primeira linha quanto em linhas subsequentes.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde britânico possui avaliação em andamento do tratamento do hepatocarcinoma avançado ou metastático com durvalumabe e tremelimumabe. A avaliação possui data provável de publicação em junho de 2025.
O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) avaliou o tratamento em primeira linha do hepatocarcinoma com durvalumambe e tremelimumabe com relatório final publicado em janeiro de 2024, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada (17). Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico do uso de durvalumabe em combinação com tremelimumabe em comparação com sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada para esse tratamento em comparação com sorafenibe foi de US$ 265.036 por anos de vida ajustados para a qualidade (QALY) ganho. Seria necessária uma redução de preço de 50% para tremelimumabe em combinação com durvalumabe alcançar uma RCEI de US$ 50.000 por QALY ganho em comparação com sorafenibe. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global de cerca de 2,6 meses sem aumento na sobrevida livre de progressão em comparação com sorafenibe.

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

Conclusão

Tecnologia: DURVALUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, é digno de nota que não encontramos estudos avaliando o uso de ambas as combinações (atezolizumabe com bevacizumabe e tremelimumabe com durvalumabe) no tratamento do CHC; considerando que ambas foram pleiteadas no mesmo momento, não resta claro se a intenção da equipe assistente é de utilizar as duas combinações simultaneamente.
Existe apenas um único ensaio clínico, aberto, com número limitado de pacientes, que demonstrou ganho marginal de sobrevida global do tratamento com durvalumabe e tremelimumabe em primeira linha paliativa quando comparado com o tratamento com sorafenibe.
Além da escassez de evidências acerca do tratamento, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta 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. Agências de avaliação de tecnologias de outros países sequer avaliaram sua incorporação como linha paliativa subsequente. 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 a 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.
3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clin Sao Paulo Braz. 2010;65(12):1285–90.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. 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.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.

13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2016;34(26):3119–25.
15. Fujiwara Y, Takahashi Y, Okada M, Kishimoto T, Kondo S, Fujikawa K, et al. Phase I Study of Tremelimumab Monotherapy or in Combination With Durvalumab in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors or Malignant Mesothelioma. The Oncologist. 2 de setembro de 2022;27(9):e703–22.
16. 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.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Imjudo (tremelimumab for injection) in combination with durvalumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who require systemic therapy. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepatocellular-carcinoma-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 70 anos, cirrótico Child C por hepatite C, portador de carcinoma hepatocelular diagnosticado por tomografia computadorizada evidenciando nódulo hepático hipervascular medindo 19 cm no maior eixo. Devido à extensão da lesão, não é candidato a terapias locorregionais. Em laudo médico anexado ao processo (Evento 1, OUT6, Página 5), não constam tratamentos prévios. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com atezolizumabe em associação com bevacizumabe e ou tremelimumabe em associação com durvalumabe (ambas as combinações foram prescritas em fevereiro de 2024). Esta nota técnica versará sobre a combinação tremelimumabe e durvalumabe no tratamento do carcinoma hepatocelular.
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 (4). 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%) (5). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
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) (6). 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 (7).

Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas (8). 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) (9).

A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico (10). 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 (12). 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 (13).