Nota Técnica 354572

Data de conclusão: 27/05/2025 19:46:04

Paciente

Idade: 55 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: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 354572-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: DURVALUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Durvalumabe 500mg e Tremelimumabe 300mg - Dose única de Tremelimumabe 300mg combinada com Durvalumabe 1500mg, seguida de Durvalumabe 1500mg a cada 4 semanas.

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 age como um inibidor da via do receptor de morte programada 1 (PD-1) (14). Esse receptor está presente nas células T ativadas, que são células do sistema imunológico. O durvalumabe se liga ao PD-1, impedindo sua interação com o ligante PD-L1, que é encontrado nas células tumorais. Isso mantém as células T ativas, promovendo uma resposta imunológica mais eficiente contra o tumor. Em outras palavras, ao bloquear essa via de sinalização (PD-1/PD-L1), o durvalumabe ajuda o sistema imunológico a identificar e destruir as células cancerígenas. O tremelimumabe, por sua vez, é um anticorpo IgG2 humano que bloqueia uma molécula chamada CTLA-4, associada à regulação negativa das células T (15). O CTLA-4 é um mecanismo que inibe a atividade das células T. Ao bloquear essa molécula, o tremelimumabe libera essa inibição, permitindo que as células T se ativem de forma mais eficiente para combater o tumor.
Para avaliar o uso do durvalumabe associado ao tremelimumabe no tratamento do hepatocarcinoma, foi realizado um estudo clínico randomizado, denominado HIMALAYA. Esse estudo foi aberto e multicêntrico e analisou a eficácia do tratamento em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável, ou seja, que não podiam ser tratados por cirurgia e não haviam recebido tratamento sistêmico prévio (16).
O estudo incluiu pacientes com câncer de fígado nos estágios BCLC B (não elegíveis para terapias locais) e BCLC C, conforme os critérios de Barcelona, e que tinham função hepática classificada como Child-Pugh Classe A. Pacientes com ascite clinicamente significativa, trombose da veia porta principal, ou coinfecção pelos vírus da hepatite B e C foram excluídos.
A randomização dos 1.171 pacientes foi estratificada de acordo com a presença de invasão macrovascular (IMV), a causa do problema hepático (hepatite B ou C ou outras causas), e o estado de saúde geral dos pacientes, avaliado pela escala de performance ECOG (0 ou 1). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, na proporção de 1:1:1:

- Durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas;
- Uma dose única de tremelimumabe 300 mg associada a durvalumabe 1500 mg, seguida de durvalumabe a cada 4 semanas (regime chamado STRIDE);
- Sorafenibe, 400 mg duas vezes ao dia.

O principal objetivo do estudo foi comparar a sobrevida global (SG) entre o grupo que recebeu tremelimumabe + durvalumabe (STRIDE) e o grupo que recebeu sorafenibe. Os objetivos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objetiva (TRO), e a duração da resposta (DoR).
Os resultados demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global no grupo STRIDE em comparação ao grupo sorafenibe [HR=0,78; IC 95% 0,66-0,92; p=0,0035]. A

mediana de sobrevida global foi de 16,4 meses no grupo STRIDE, em comparação com 13,8 meses no grupo sorafenibe (HR 0,78; IC 95% 0,65-0,93). A terapia combinada também mostrou uma taxa de resposta objetiva (TRO) maior (20% no grupo STRIDE versus 5% no grupo sorafenibe) e uma maior taxa de sobrevida em três anos (31% no grupo STRIDE versus 20% no grupo sorafenibe), embora a sobrevida livre de progressão tenha sido semelhante entre os grupos (3,8 meses no grupo STRIDE versus 4,1 meses no grupo sorafenibe). Contudo, o estudo apresentou importantes limitações, principalmente por excluir pacientes com trombose no tronco principal da veia porta e coinfecção por hepatite B e C, situação em que se enquadra a parte autora.

Em 2024, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) atualizou suas diretrizes para o tratamento do carcinoma hepatocelular. A diretriz destacou que é necessário considerar o risco de sangramento e trombose ao usar durvalumabe associado ao tremelimumabe. Além disso, os pacientes com trombose ou coinfecção pelos vírus da hepatite B e C não foram incluídos no estudo principal que avaliou o tratamento com durvalumabe associado ao tremelimumabe, o que limita o uso segudo da terapia em pacientes com este perfil (17).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DURVALUMABE	500 MG/10 ML36 SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 13.164,36	R$ 473.916,96
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$ 583.727,27			

* 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 agosto de 2024, 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 suspendeu sua avaliação do tratamento do hepatocarcinoma avançado ou metastático com durvalumabe e tremelimumabe já que a

fabricante não submeteu evidências para essa avaliação até o momento.
O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias - Canada's Drug Agency- 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 (18). 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 relevante 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, limiar aceito no Canadá.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta objetiva e aumento de cerca de 2 meses de sobrevida global em comparação com sorafenibe, sem impacto em sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: DURVALUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Identificamos um ensaio clínico, aberto, que demonstrou ganho marginal de sobrevida global (cerca de dois meses) do tratamento com durvalumabe e tremelimumbabe em primeira linha paliativa quando comparado com o tratamento com sorafenibe, sem impacto em sobrevida livre de progressão da doença. Cabe destacar que o estudo que avaliou o uso do durvalumabe associado ao tremelimumabe no tratamento do hepatocarcinoma excluiu pacientes com trombose da veia porta e coinfecção por hepatite B e C, situação na qual se enquadra a parte autora, o que limita o conhecimento acerca da eficácia e segurança neste contexto.
Não identificamos estudos comparando o tratamento pleiteado com as alternativas disponíveis no SUS. Ainda, o perfil de custo-efetividade do tratamento com durvalumabe e tremelimumabe no hepatocarcinoma foi desfavorável para a realidade de um país de alta renda com serviço universal de saúde, como o Canadá. Logo, é pacífico considerar que com os atuais preços praticados também seja um custo excessivo para a realidade do Brasil, um país de renda média igualmente com sistema universal de saúde. Ou seja, o potencial benefício marginal buscado não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário 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 tratamentos 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 (CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. 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. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Hoang HT, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhawer M, Karippot A, Kaseb AO, Kelley RK, Kortmansky J, Leaf A, Remak WM, Sohal DPS, Taddei TH, Wilson Woods A, Yarchoan M, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2024 May 20;42(15):1830-1850. doi: 10.1200/JCO.23.02745. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502889.
18. 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: A parte autora apresenta laudo médico com diagnóstico de hepatocarcionoma (CID C22.0) (Evento 1, LAUDO4, Página 4), com estadiamento segundo consenso da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estágio C e cirrose CHILD A por coinfecção por hepatite B e C, conforme avaliação em abril de 2024. Conforme relatório, a parte autora não tem indicação de intervenção cirúrgica. Possui trombose tumoral no ramo da veia porta. Não está realizando nenhum tratamento, encontra-se em excelente estado geral (ECOG 0) e não se encontra internado. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com tremelimumabe e durvalumabe em primeira linha.
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 indicado 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 354572-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: TREMELIMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Durvalumabe 500mg e Tremelimumabe 300mg - Dose única de Tremelimumabe 300mg combinada com Durvalumabe 1500mg, seguida de Durvalumabe 1500mg a cada 4

semanas.

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: 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 age como um inibidor da via do receptor de morte programada 1 (PD-1) (14). Esse receptor está presente nas células T ativadas, que são células do sistema imunológico. O durvalumabe se liga ao PD-1, impedindo sua interação com o ligante PD-L1, que é encontrado nas células tumorais. Isso mantém as células T ativas, promovendo uma resposta imunológica mais eficiente contra o tumor. Em outras palavras, ao bloquear essa via de sinalização (PD-1/PD-L1), o durvalumabe ajuda o sistema imunológico a identificar e destruir as células cancerígenas. O tremelimumabe, por sua vez, é um anticorpo IgG2 humano que bloqueia uma molécula chamada CTLA-4, associada à regulação negativa das células T (15). O CTLA-4 é um mecanismo que inibe a atividade das células T. Ao bloquear essa molécula, o tremelimumabe libera essa inibição, permitindo que as células T se ativem de forma mais eficiente para combater o tumor.
Para avaliar o uso do durvalumabe associado ao tremelimumabe no tratamento do hepatocarcinoma, foi realizado um estudo clínico randomizado, denominado HIMALAYA. Esse estudo foi aberto e multicêntrico e analisou a eficácia do tratamento em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável, ou seja, que não podiam ser tratados por cirurgia e não haviam recebido tratamento sistêmico prévio (16).
O estudo incluiu pacientes com câncer de fígado nos estágios BCLC B (não elegíveis para terapias locais) e BCLC C, conforme os critérios de Barcelona, e que tinham função hepática classificada como Child-Pugh Classe A. Pacientes com ascite clinicamente significativa, trombose da veia porta principal, ou coinfecção pelos vírus da hepatite B e C foram excluídos.
A randomização dos 1.171 pacientes foi estratificada de acordo com a presença de invasão macrovascular (IMV), a causa do problema hepático (hepatite B ou C ou outras causas), e o estado de saúde geral dos pacientes, avaliado pela escala de performance ECOG (0 ou 1). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, na proporção de 1:1:1:

- Durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas;
- Uma dose única de tremelimumabe 300 mg associada a durvalumabe 1500 mg, seguida de durvalumabe a cada 4 semanas (regime chamado STRIDE);
- Sorafenibe, 400 mg duas vezes ao dia.

O principal objetivo do estudo foi comparar a sobrevida global (SG) entre o grupo que recebeu tremelimumabe + durvalumabe (STRIDE) e o grupo que recebeu sorafenibe. Os objetivos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objetiva (TRO), e a duração da resposta (DoR).
Os resultados demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global no grupo STRIDE em comparação ao grupo sorafenibe [HR=0,78; IC 95% 0,66-0,92; p=0,0035]. A mediana de sobrevida global foi de 16,4 meses no grupo STRIDE, em comparação com 13,8 meses no grupo sorafenibe (HR 0,78; IC 95% 0,65-0,93). A terapia combinada também

mostrou uma taxa de resposta objetiva (TRO) maior (20% no grupo STRIDE versus 5% no grupo sorafenibe) e uma maior taxa de sobrevida em três anos (31% no grupo STRIDE versus 20% no grupo sorafenibe), embora a sobrevida livre de progressão tenha sido semelhante entre os grupos (3,8 meses no grupo STRIDE versus 4,1 meses no grupo sorafenibe). Contudo, o estudo apresentou importantes limitações, principalmente por excluir pacientes com trombose no tronco principal da veia porta e coinfecção por hepatite B e C, situação em que se enquadra a parte autora.

Em 2024, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) atualizou suas diretrizes para o tratamento do carcinoma hepatocelular. A diretriz destacou que é necessário considerar o risco de sangramento e trombose ao usar durvalumabe associado ao tremelimumabe. Além disso, os pacientes com trombose ou coinfecção pelos vírus da hepatite B e C não foram incluídos no estudo principal que avaliou o tratamento com durvalumabe associado ao tremelimumabe, o que limita o uso segudo da terapia em pacientes com este perfil (17).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DURVALUMABE	500 MG/10 ML36 SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 13.164,36	R$ 473.916,96
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$ 583.727,27			

* 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 agosto de 2024, 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 suspendeu sua avaliação do tratamento do hepatocarcinoma avançado ou metastático com durvalumabe e tremelimumabe já que a fabricante não submeteu evidências para essa avaliação até o momento.

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

avaliação de tecnologias - Canada's Drug Agency- 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 (18). 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 relevante 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, limiar aceito no Canadá.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta objetiva e aumento de cerca de 2 meses de sobrevida global em comparação com sorafenibe, sem impacto em sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: TREMELIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Identificamos um ensaio clínico, aberto, que demonstrou ganho marginal de sobrevida global (cerca de dois meses) do tratamento com durvalumabe e tremelimumbabe em primeira linha paliativa quando comparado com o tratamento com sorafenibe, sem impacto em sobrevida livre de progressão da doença. Cabe destacar que o estudo que avaliou o uso do durvalumabe associado ao tremelimumabe no tratamento do hepatocarcinoma excluiu pacientes com trombose da veia porta e coinfecção por hepatite B e C, situação na qual se enquadra a parte autora, o que limita o conhecimento acerca da eficácia e segurança neste contexto.
Não identificamos estudos comparando o tratamento pleiteado com as alternativas disponíveis no SUS. Ainda, o perfil de custo-efetividade do tratamento com durvalumabe e tremelimumabe no hepatocarcinoma foi desfavorável para a realidade de um país de alta renda com serviço universal de saúde, como o Canadá. Logo, é pacífico considerar que com os atuais preços praticados também seja um custo excessivo para a realidade do Brasil, um país de renda média igualmente com sistema universal de saúde. Ou seja, o potencial benefício marginal buscado não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário 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 tratamentos 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

(CONITEC), entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. 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. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Hoang HT, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhawer M, Karippot A, Kaseb AO, Kelley RK, Kortmansky J, Leaf A, Remak WM, Sohal DPS, Taddei TH, Wilson Woods A, Yarchoan M, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2024 May 20;42(15):1830-1850. doi: 10.1200/JCO.23.02745. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502889.
18. 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: A parte autora apresenta laudo médico com diagnóstico de hepatocarcionoma (CID C22.0) (Evento 1, LAUDO4, Página 4), com estadiamento segundo consenso da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estágio C e cirrose CHILD A por coinfecção por hepatite B e C, conforme avaliação em abril de 2024. Conforme relatório, a parte autora não tem indicação de intervenção cirúrgica. Possui trombose tumoral no ramo da veia porta. Não está realizando nenhum tratamento, encontra-se em excelente estado geral (ECOG 0) e não se encontra internado. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com tremelimumabe e durvalumabe em primeira linha.
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 indicado 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).