Nota Técnica 574082

Data de conclusão: 02/10/2026 19:42:48

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 574082

CID: C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

Diagnóstico: Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Tremelimumabe e durvalumabe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Tremelimumabe e 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.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tremelimumabe e durvalumabe

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Tremelimumabe e durvalumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tremelimumabe, um inibidor de CTLA 4, e o durvalumabe, um inibidor de PD- L1, são inibidores de checkpoint com mecanismos de ação distintos, porém complementares, em relação à intensificação da resposta imune antitumoral desencadeada por quimioterapia. O tremelimumabe media o bloqueio de funções de CTLA-4 precocemente na resposta imune, reduzindo o limiar para ativação de células T, permitindo que um número maior de células T sejam ativadas, aumentando a diversidade da população de células T. Isso aumenta a probabilidade de uma célula T que reconhece um neoantígeno tumoral se torne ativada. Espera-se que o bloqueio de PD-L1 por durvalumabe funcione principalmente durante a fase efetora da função de células T, depois que as células T entram no tumor, onde atuam para bloquear a supressão local da função de células T por PD-L1, intensificando a capacidade das células T antitumorais ativadas de atacar e matar as células tumorais.

O estudo HIMALAYA foi um estudo de fase III aberto que avaliou a efetividade desse esquema de tratamento através da randomização de pacientes com carcinoma hepatocelular inoperável e sem tratamento sistêmico prévio para um dos três regimes: tremelimumabe mais durvalumabe (n=393) (combinação denominada STRIDE), durvalumabe (n=389) ou sorafenibe (n=389). O objetivo principal foi analisar a sobrevida global (SG) para STRIDE versus sorafenibe. A taxa de mortalidade no braço STRIDE foi de 66,7% e no braço sorafenibe foi de 75,3% (taxa de risco de sobrevida global, 0,78; intervalo de confiança [IC] 96,02% de 0,65 a 0,93; P=0,0035). A mediana de SG no protocolo STRIDE foi de 16,43 meses (IC 95% de 14,16 a 19,58) versus 13,77 meses (IC 95% de 12,25 a 16,13) para sorafenibe. As taxas de sobrevida para STRIDE e sorafenibe aos 36 meses foi de 30,7% (IC 95% de 25,8 a 35,7) e 20,2% (IC 95% de 15,8 a 25,1) respectivamente (13) . A proporção de pacientes que permaneceram livres de progressão foi de 12,5% para STRIDE, 8,2% para durvalumabe e 4,9% para sorafenibe. O tempo médio para progressão foi de 5,4 meses (IC 95% de 3,8 a 5,6) no braço STRIDE, 3,8 meses (IC 95% de 3,7 a 5,4) no braço durvalumabe e 5,6 meses (IC 95% de 5,1 a 5,8) no braço do sorafenibe (13).

Com 1.171 pacientes randomizados e acompanhados em longo prazo, os resultados do estudo

HIMALAYA demonstraram benefício sustentado em sobrevida global: no seguimento de 4 anos, as taxas de sobrevivência foram de 25,2% no grupo STRIDE versus 15,1% com sorafenibe e 24,7% com durvalumabe isolado (16); já no seguimento de 5 anos, as taxas foram de 20,2% para STRIDE, 9,4% para sorafenibe e 19,6% para durvalumabe isolado (17). A mediana de SG permaneceu superior com STRIDE em relação ao sorafenibe (16,4 vs. 13,8 meses; HR=0,78), confirmando a eficácia de longo prazo do regime, com perfil de segurança consistente e sem novos sinais adversos relevantes.

O estudo HIMALAYA (13) e suas análises de seguimento em 4 e 5 anos (16,17) demonstraram que o regime STRIDE (tremelimumabe em dose única + durvalumabe) aumenta a sobrevida global em comparação ao sorafenibe, com ganho de mediana de 2,6 meses (16,4 vs. 13,8 meses) e taxas de sobrevida em 5 anos de 20,2% versus 9,4%. Apesar de estatisticamente significativos, esses resultados mostram benefício clínico absoluto modesto, com impacto mais relevante apenas em uma parcela de pacientes que apresentam resposta prolongada. Não houve vantagem expressiva em sobrevida livre de progressão, e o perfil de toxicidade foi manejável.

Custo:

Item: TREMELIMUMABE
Descrição: 300 MG / 15 ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 15 ML
Quantidade: 1
Valor Unitário: R$ 115.322,41
Valor Anual: R$ 115.322,41
Item: DURVALUMABE
Descrição: 500 MG/10 ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML
Quantidade: 39
Valor Unitário: R$ 13.658,96
Valor Anual: R$ 532.699,44
TOTAL: R$ 648.021,85

* 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 julho de 2026, e considerando os dados de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima, estimando o custo do primeiro ano de tratamento.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional para o tratamento do hepatocarcinoma com tremelimumabe e durvalumabe em primeira linha.

A Canada's Drug Agency (CDA) avaliou o uso da combinação de durvalumabe e tremelimumabe para o tratamento do hepatocarcinoma com doença avançada e irressecável. Utilizando o preço inicial apresentado pelo fabricante para esses medicamentos e seus preços listados publicamente para todos os outros custos de medicamentos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para esse tratamento em relação ao tratamento com sorafenibe foi de US$ 265.036 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Neste RCEI, o tremelimumabe em combinação com o durvalumabe não se mostrou custo-efetivo em um limite de disposição a pagar de US$ 50.000 por QALY ganho para a população indicada no contexto canadense. A agência então recomendou que seria necessária uma redução de preço para que o tremelimumabe e o durvalumabe fossem considerados custo-efetivos (18).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema do Reino Unido recomendou o uso de durvalumabe em combinação com tremelimumabe como opção de tratamento de primeira linha para adultos com carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável, dentro da indicação de bula e condicionado a acordo comercial firmado com a empresa. A decisão baseou-se em evidências do ensaio clínico HIMALAYA, que demonstrou ganho significativo em sobrevida global em comparação ao sorafenibe, e em análises indiretas que sugerem eficácia comparável à associação de atezolizumabe mais bevacizumabe, hoje padrão mais utilizado no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (National Health Service – NHS). Apesar das incertezas metodológicas nos modelos econômicos e nas comparações indiretas, o comitê considerou que os resultados de custo-efetividade ficaram dentro do limiar geralmente aceito da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), abaixo de £30.000 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) (19).

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

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

Conclusão

Tecnologia: Tremelimumabe e durvalumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência de benefício de durvalumabe combinado a tremelimumabe no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma provém de um único ensaio clínico com delineamento aberto que demonstrou limitado aumento de sobrevida global em comparação ao tratamento com sorafenibe. Este último, já foi apreciado pela CONITEC 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 recomendaram a incorporação dessa combinação de fármacos

em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço.

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; 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. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2024 May;35(5):448-57.
17. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, Lau G, Kudo M, Reig M, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. J Hepatol. 2025 Apr 11:S0168-8278(25)00226-0. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.033. Epub ahead of print. PMID: 40222621.
18. CDA-AMC. 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]. 2023. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/durvalumab-and-tremelimumab
19. National Institute for Health and Care Excellence.Technology appraisal guidance | Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma [TA7090] | Guidance [Internet]. NICE; [citado 29 de agosto de 2025]. Disponível:https://www.nice.org.uk/guidance/ta1090/chapter/1-Recommendation

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme a documentação anexada aos autos (Evento 1, LAUDO7, Página 1-2), trata-se de paciente com hepatocarcinoma (CID10: C22) diagnosticado em fevereiro de 2025. A confirmação diagnóstica foi realizada por exame anatomopatológico e estudo imuno-histoquímico em setembro de 2025 (Evento 1, LAUDO7, Página 5 e 6), complementados por exames de imagem, incluindo ressonância magnética realizada em novembro de 2025 (Evento 1, LAUDO7, Página 4). Como tratamento inicial, realizou duas sessões de quimioembolização hepática, realizadas em 10/11/2025 e 06/04/2026 (Evento 1, LAUDO7, Página 7 e 8). Entretanto, tomografia realizada em maio de 2026 evidenciou progressão tumoral hepática, com aumento das dimensões da lesão hepática, surgimento de nova lesão hipervascular no segmento I do fígado e aumento do número e das dimensões de múltiplos nódulos pulmonares bilaterais, sugestivos de implantes metastáticos (Evento 1, LAUDO7, Página 9). Conforme laudo médico de 30/06/2026 (Evento 1, LAUDO7, Página 1-2), apresenta ECOG Performance Status 1, Child-Pugh A, encontra em bom estado geral e com condições clínicas para receber tratamento sistêmico. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com tremelimumabe e durvalumabe em 1ª 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. A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%). A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C (4,5).

O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer Group” (BCLC) (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).

O tratamento sistêmico de intuito paliativo, ou seja, não curativo, pode resultar em benefício clínico e aumento de sobrevida global, apesar de resultados modestos em ensaios clínicos randomizados. No contexto de doença metastática ou irressecável, os tratamentos de escolha de primeira linha, conforme guidelines internacionais, envolvem principalmente imunoterapia em combinação com anti-angiogênico (atezolizumabe + bevacizumabe) ou combinação de imunoterapia (durvalumabe + tremelimumabe) (12,13). Também são alternativas terapêuticas, tanto em primeira linha quanto em linhas posteriores, o uso de inibidores de tirosino quinase, como sorafenibe (14) e lenvatinibe. Os pacientes com capacidade funcional (ECOG 3-4) ou hepática comprometidas, não devem receber terapia antineoplásica (15).