

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMJUDO (TREMELIMUMAB)

em associação com durvalumab é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

25/03/2025

Imjudo (Tremelimumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tremelimumab

Nome do medicamento: Imjudo

Apresentação: 1 frasco para injetáveis 15 ml, concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml, registro nº 5853429

Titular de AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Imjudo (tremelimumab) em associação com durvalumab é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável, na população com *score Child Pugh A*.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Imjudo (Tremelimumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *em associação com durvalumab é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável.*

Na subpopulação com *score Child-Pugh A*, face ao comparador lenvatinib, o fármaco (em associação com durvalumab) foi indicativo de valor terapêutico (VTA) acrescentado menor; na mesma subpopulação, face ao comparador Sorafenib foi indicativo de VTA moderado e na mesma subpopulação face ao comparador atezolizumab + bevacizumab não demonstrou superioridade.

Na subpopulação com *score Child-Pugh B* ou *C* e face ao comparador melhores cuidados de suporte, não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional da utilização do fármaco em avaliação.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Indicação restrita à população com *score Child Pugh A*.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Imjudo (tremelimumab) em associação com durvalumab demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário hepático mais comum, representando 75% de todos estes tumores. É o sexto tumor maligno com mais novos casos documentados e o quarto a nível de mortalidade.

A distribuição do CHC a nível mundial é muito variável, sendo particularmente incidente no sudeste asiático e na África subsariana, regiões endémicas para o vírus da Hepatite B (VHB), uma das principais causas de cirrose e, conseqüentemente, de CHC. Nos países mais desenvolvidos (Europa e EUA), embora a incidência seja menor do que nas regiões supracitadas, tem havido um aumento de novos casos de CHC atribuído à infeção pelo vírus da hepatite C (VHC).

Em Portugal, a incidência de CHC é de 8,1/100 000 habitantes nos homens e 1,7/100 000 habitantes nas mulheres, sendo detetados cerca de 1000 novos casos por ano, segundo dados do Observatório Global do Cancro.

O principal fator predisponente para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é a cirrose que ocorre em 90% dos doentes; outros fatores associados são: idade avançada, sexo masculino e níveis de ALT ou α -fetoproteína permanentemente elevados.

Existem várias etiologias para a cirrose, sendo as mais comuns a infeção crónica por VHC, responsável por muitos dos casos de CHC nos países do sul da Europa, e infeção crónica por VHB, predominante nos países asiáticos e africanos. A coinfeção por estes dois vírus, num mesmo indivíduo, pode ter um efeito sinérgico, potenciando o aparecimento de CHC. O estilo de vida também influencia o potencial desenvolvimento de CHC, com o consumo de álcool, a obesidade (através da NAFLD) e diabetes *mellitus* (através de entidades como a NASH) a serem cada vez mais importantes no aparecimento de novos casos de CHC. Existem doenças genéticas menos comuns que podem levar ao aparecimento de neoplasia, como a hemocromatose, défice de α 1-antitripsina e doenças hepáticas autoimunes, como a cirrose biliar primária.

Mais de metade dos casos de CHC são detetados numa fase tardia da doença oncológica, pois este tumor mantém-se assintomático durante um longo período de tempo, apresentando taxa de sobrevivência a longo prazo muito baixas.

As opções terapêuticas para a doença avançada são escassas pelo que existe uma necessidade crítica no desenvolvimento de novas terapêuticas. Além disso, são muitos os desafios clínicos na gestão do CHC avançado que incluem a gestão da própria doença hepática crónica subjacente, a disfunção hepática e os seus efeitos sistémicos que podem complicar os efeitos adversos das terapêuticas utilizadas no tratamento do CHC avançado.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tremelimumab é um anticorpo monoclonal, totalmente humano, que bloqueia a proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4). O Imfinzi (durvalumab) é um anticorpo monoclonal kappa (IgG1), totalmente humano, que bloqueia seletivamente a interação PD-L1 com PD-1 e CD80. As combinações de inibidores anti-CTLA-4 e anti-PD-L1 mostraram atividade antitumoral aditiva associada a efeitos imunoestimulantes complementares.

A primeira linha terapêutica em Portugal recomendada para o tratamento do CHC avançado/metastático é o sorafenib, um inibidor das tirosinas cinases RAS/RAF, baseado no ensaio multicêntrico de fase 3 que mostrou uma sobrevivência global (OS) estatisticamente significativa mais prolongada (cerca de 3 meses), com uma redução do risco relativo de morte de 31% quando comparado com placebo, mas apenas em doentes com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*). Em Portugal, o lenvatinib, um inibidor dos recetores VEGF1-3, recetores FGF1-4, recetor α -PDGF, RET e KIT, também está financiado como primeira linha terapêutica no CHC avançado/metastático uma vez que mostrou não-inferioridade quando comparado com o sorafenib (OS: mediana 13,6 meses lenvatinib vs. 12,3 meses sorafenib; HR 0,92, 95%CI 0,79-1,06) com perfil de segurança e tolerabilidade semelhantes aos previamente observados com o fármaco em outros tipos de neoplasias. Em Portugal, a segunda linha terapêutica após progressão com o sorafenib, nos doentes com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*) compreende também um inibidor da VEGFR 1, 2 e 3, o regorafenib, que mostrou um

prolongamento estatisticamente significativo da OS quando comparado com o placebo (10,6 meses regorafenib vs. 7,8 meses placebo, HR 0,63, 95% CI 0,5-0,79).

Os efeitos secundários mais comuns destas terapêuticas são a diarreia e o eritema palmo-plantar (eritema associado a edema, dor e descamação epitelial), que ocorrem em cerca de 50% dos doentes, e que levam à descontinuação da terapêutica.

Em Portugal, até abril de 2023, não havia outras opções terapêuticas em 1ª linha para além dos inibidores multi-tirosina cinase, no entanto foi recentemente aprovado financiamento da associação do atezolizumab, um anticorpo monoclonal anti-PD-L1, com o bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-VEGF. Esta associação mostrou uma redução do risco relativo de morte de 42% comparativamente ao sorafenib (95%CI 0.42 to 0.79; $p < 0.001$) em 1ª linha nos doentes com CHC avançado/metastático com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*) e ECOG PS 0-1. A associação também mostrou um sobrevivência livre de progressão (PFS) estatisticamente significativa mais prolongada [6.8 meses para a associação (95%CI 5.7 to 8.3) vs. 4.3 meses para o sorafenib (95%CI 4.0 t 5.6)] e atrasou a deterioração da qualidade de vida (mediana do tempo para a deterioração: 11.2 meses com atezolizumab + bevacizumab vs. 3.6 meses com sorafenib).

Apesar dos avanços no tratamento do CHC avançado/metastático poucos doentes obtêm benefícios duradouros e as taxas de sobrevivência a longo prazo permanecem baixas (OS: mediana 10-14 meses). Além disso, as taxas de descontinuação dos tratamentos disponíveis são altas face à intolerância a estes fármacos.

Desta forma, é crítica a investigação de novos fármacos ou combinação de fármacos para utilização em 1ª ou 2ª linha nestes doentes. Além do mais, não existem alternativas terapêuticas para os doentes com CHC avançado/metastático com contraindicação aos inibidores das tirosinas cinases bem como nos doentes com função hepática não preservada (*score Child Pugh B e C*).

O ambiente imunológico peculiar do CHC justifica uma investigação de fármacos que utilizem ou potenciem o sistema imunitário para combater o CHC.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de tremelimumab na indicação “em associação com durvalumab para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável”.

Tabela 1 – Subpopulações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática mantida (score <i>Child-Pugh A</i>)	Tremelimumab + durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> – Sorafenib – Lenvatinib – Atezolizumab + bevacizumab
Doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática não preservada (score <i>Child-Pugh B e C</i>)	Tremelimumab + durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> – Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>A dose recomendada é durvalumab 1500 mg administrado em associação com 300 mg de tremelimumab em dose única no Ciclo 1/Dia 1, seguido por durvalumab em monoterapia a cada 4 semanas.</p> <p>Os doentes com CHC com um peso corporal de ≤ 30 kg têm de receber uma dosagem baseada no peso equivalente a durvalumab 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg. Os doentes com um peso corporal de 40 kg ou menos têm de receber uma dosagem baseada no peso, equivalente a tremelimumab 4 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 40 kg.</p> <p>Não se recomenda aumento ou redução de dose durante o tratamento com tremelimumab em associação com durvalumab. Pode ser necessário suspender ou descontinuar o tratamento com base na segurança e tolerabilidade individuais.</p> <p>Recomenda-se a continuação do tratamento até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável.</p>
<p>Termos de comparação</p>	<p>Medicamento comparador</p>	<p><u>Sorafenib</u></p> <p>A dose recomendada é de 400 mg de sorafenib (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 800 mg). O tratamento de suspeitas de reações adversas medicamentosas pode exigir a interrupção temporária ou a redução da dose do tratamento com sorafenib. Se for necessária uma redução da dose durante o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC), a dose de sorafenib deve ser reduzida para dois comprimidos de 200 mg de sorafenib uma vez ao dia. Se necessária uma maior redução, sorafenib deve ser reduzido para um comprimido de 200 mg uma vez ao dia. Após melhoria das reações adversas não hematológicas, a dose pode ser aumentada. O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.</p> <p><u>Lenvatinib</u></p> <p>A dose diária recomendada de lenvatinib é de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) uma vez por dia para doentes com peso corporal < 60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) uma vez por dia para doentes com peso corporal ≥ 60 kg. O ajuste da dose é baseado apenas nas toxicidades observadas e não nas alterações do peso corporal durante o tratamento. Na ocorrência da 1ª reação adversa G2-3 a dose deve ser reduzida para 8mg/dia se doente com peso >60Kg ou para 4mg/dia se doente com peso ≤ 60Kg. Na 2ª ocorrência de reações adversas G2-3 a dose deve ser reduzida para 4mg se doente com peso > 60Kg e deve manter a dose de 4 mg mas dia sim/dia não se doente com peso ≤ 60Kg. Na 3ª ocorrência de reações adversas G2-3 a dose de 4mg deve ser mantida mas dia sim/dia não se doente com peso > 60Kg e deve ser descontinuada se peso com peso ≤ 60Kg. Se reação adversa G4, reduzir a dose sucessivamente com base no nível de dose anterior (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg dia sim/dia não). Para a toxicidade hematológica, é possível retomar a dose ao obter a resolução para grau 2; para a proteinúria, retomar a dose ao obter a resolução para menos de 2 g/24 horas. O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.</p> <p><u>Atezolizumab + bevacizumab</u></p> <p>A dose recomendada é atezolizumab 1 200 mg a cada 3 semanas seguido de bevacizumab na dose de 15 mg/kg de peso corporal (pc) a cada 3 semanas. O tratamento deve ser mantido até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável. Não são recomendadas reduções de dose de atezolizumab. Se necessidade de suspensão de bevacizumab, o atezolizumab pode ser mantido em monoterapia.</p>

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3 – *Medidas de resultados* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Abandono da terapêutica por toxicidade	9	Crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos à avaliação

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura² para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irresssecável. A revisão sistemática da literatura identificou 6 estudos, dos quais três (HIMALAYA³, REFLECT⁴, IMbrave150⁵) incluíam os comparadores de interesse: sorafenib, lenvatinib, e atezolizumab mais bevacizumab, na população de interesse (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*)).

O TAIM submeteu também um estudo de exequibilidade de uma meta-análise em rede^{6,7} comparando tremelimumab mais durvalumab, com sorafenib, lenvatinib, e atezolizumab mais bevacizumab.

Contudo, o TAIM invocando que se observavam diferenças entre estudos em relação a variáveis modificadoras de efeito, como a região geográfica, etiologia da doença hepática, e invasão macrovascular, considerou que não era exequível utilizar meta-análise em rede para fazer as comparações de interesse, e preferiu utilizar um método de comparações indiretas (ancoradas) ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons, MAIC*)^{6,7}. Contudo, para as comparações entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib; e tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab; apresenta também os resultados na população ITT, em análise não ajustada.

Esta evidência foi considerada relevante para suportar o benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab na subpopulação 1 (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado/metastático com função hepática mantida - *score Child-Pugh A*).

Não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab na subpopulação 2 (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática não preservada - *score Child-Pugh B ou C*).

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável. Foram identificadas 1.011 citações, das quais 66 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 6 estudos eram potencialmente elegíveis para a MAIC, tendo 3 estudos sido incluídos na rede de evidência (HIMALAYA3, REFLECT4, IMbrave1505). Ou seja, 58 estudos foram excluídos, 2 estudos por serem duplicados, 3 estudos por não incluírem a população de interesse, 16 estudos devido ao tipo de estudo, 22 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 6 estudos por não incluírem as medidas de resultado de interesse, e 9 estudos por outros motivos.

Descreve-se de seguida, de forma resumida, os 3 estudos de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo HIMALAYA

O estudo HIMALAYA foi um estudo multicêntrico, realizado em 181 centros, de 16 países, aleatorizado, aberto, que incluiu 1.171 doentes adultos com carcinoma de hepatocelular, avançado ou irressecável, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem tremelimumab mais durvalumab (n=393), durvalumab (n=389), ou sorafenib (n= 389), e comparou a sobrevivência global entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib.

As medidas de resultado secundárias principais foram a não-inferioridade e a superioridade na sobrevivência global para durvalumab vs. sorafenib.

No grupo tremelimumab mais durvalumab, os doentes receberam tremelimumab, em perfusão intravenosa, em dose única de 300 mg, administrada em associação com durvalumab, em perfusão intravenosa, na dose de 1500 mg no Ciclo 1/Dia 1, seguido por durvalumab, na dose de 1.500 mg em monoterapia a cada 4 semanas. O tratamento foi continuado até à progressão ou toxicidade inaceitável.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos; apresentarem um diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma hepatocelular, não elegíveis para tratamento loco-regional; não terem recebido previamente tratamento sistémico; apresentarem um estadio B ou C do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC); terem classificação *Child-Pugh A*; apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1; e terem pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST v1.1. Foram excluídos os doentes

com ascite clinicamente significativa; com trombose da veia porta principal; ou com co-infecção pelos vírus da hepatite B e C.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem tremelimumab mais durvalumab (n=393), durvalumab (n=389), ou sorafenib (n= 389), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador, sendo a aleatorização estratificada por invasão macro-vascular (sim vs. não), etiologia da doença hepática (HBV vs. HCV vs. outras), e estado funcional (ECOG 0 vs. 1). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Um total de 1.950 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 1.324 doentes foram incluídos. Receberam o tratamento de estudo, 99,0% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, 99,2% no braço durvalumab, e 96,1% no braço sorafenib. Descontinuaram precocemente o tratamento 87,8% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, 87,9% no braço durvalumab, e 90,7% no braço sorafenib, a maioria por progressão da doença ou eventos adversos.

Globalmente, 44,6% dos doentes eram de raça branca e 50,7% eram de raça asiática, a idade média era de 63,1 anos, 83,7% eram do sexo masculino, 40,7% eram doentes da Ásia e 59,3% eram doentes do resto do mundo (inclui o Japão), sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Apresentavam estado funcional ECOG 1 37,2% dos doentes, classificação BCLC C 80,8% dos doentes, HCV 30,6% e HBV 27,2%, invasão macrovascular 25,3%, e disseminação extra-hepática 53,4%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, era de 3,78 meses (IC95% 3,68 a 5,32) no braço tremelimumab mais durvalumab, 3,65 meses (IC95% 3,19 a 3,75) no braço durvalumab, e 4,07 meses (IC95% 3,75 a 5,49) no braço sorafenib (tremelimumab mais durvalumab vs. sorafenib: razão de riscos 0,90; IC95% 0,77 a 1,05; p nominal=0,1625 / durvalumab vs. sorafenib: razão de riscos 1,02; IC95% 0,88 a 1,19; p nominal=0,7736).

Na data de corte, a mediana de sobrevivência global era de 16,43 meses (IC95% 14,16 a 19,58) no braço tremelimumab mais durvalumab, 16,56 meses (IC95% 14,06 a 19,12) no braço durvalumab, e 13,77 meses (IC95% 12,25 a 16,13) no braço sorafenib (tremelimumab mais durvalumab vs. sorafenib: razão de riscos 0,78; IC96,02% 0,65 a 0,93; p=0,0035 / durvalumab vs. sorafenib: razão de riscos 0,86; IC95,67% 0,73 a 1,03; p=0,0674). Assim, na comparação durvalumab vs. sorafenib foi demonstrada a não inferioridade de durvalumab (margem de não inferioridade 1,08), mas não foi demonstrada a superioridade.

Estudo REFLECT

O estudo REFLECT4, foi um estudo multicêntrico, realizado em 154 centros, de 20 países (Portugal não participou), aleatorizado, aberto, que incluiu 954 doentes adultos com carcinoma hepatocelular, irressecável, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lenvatinib (n=478), ou sorafenib (n= 476), e comparou a sobrevivência global.

As medidas de resultado secundárias foram sobrevivência livre de progressão, tempo até à progressão, taxa de resposta objetiva, e qualidade de vida.

Os doentes foram aleatorizados para receberem lenvatinib, por via oral, na dose de 12 mg por dia (peso corporal ≥ 60 Kg), ou 8 mg por dia (peso corporal < 60 Kg), ou sorafenib, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia, ambos em ciclos de 28 dias. O tratamento foi continuado até à progressão ou toxicidade inaceitável.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um diagnóstico histologicamente ou citologicamente confirmado de carcinoma hepatocelular, não elegíveis para tratamento loco-regional; não terem recebido previamente tratamento sistémico; apresentarem um estadio B ou C do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC); terem classificação *Child-Pugh A*; apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1; e terem pelo menos uma lesão mensurável pelo mRECIST. Foram excluídos os doentes com ocupação de mais de 50% do fígado; ou com invasão da veia porta principal ou dos ductos biliares.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lenvatinib (n=478), ou sorafenib (n= 476), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador, sendo a aleatorização estratificada por região geográfica (Ásia-Pacífico vs. Ocidente),

invasão macroscópica da veia porta e/ou disseminação extra-hepática (sim vs. não), estado funcional (ECOG 0 vs. 1), e peso corporal (<60 Kg vs. ≥60 Kg). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Um total de 1.492 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 954 doentes foram incluídos. Receberam o tratamento de estudo, 99,6% dos doentes no braço lenvatinib, e 99,8% no braço sorafenib. Descontinuaram precocemente o tratamento 93,9% dos doentes no braço levatinib, e 94,5% no braço sorafenib, a maioria por progressão da doença ou eventos adversos.

Globalmente, 29,0% dos doentes eram de raça branca e 69,0% eram de raça asiática, a idade média era de 62,0 anos, 84,0% eram do sexo masculino, 67% eram doentes da Ásia-Pacífico e 33% eram doentes do resto do mundo, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Apresentavam estado funcional ECOG 1 37,0% dos doentes, classificação BCLC C 79% dos doentes, HCV 23% e HBV 50%, invasão macrovascular 21%, e disseminação extra-hepática 61%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, foi de 7,4 meses (IC95% 6,9 a 8,8) no braço lenvatinib, e 3,7 meses (IC95% 3,6 a 4,6) no braço sorafenib (razão de riscos 0,66; IC95% 0,57 a 0,77; $p < 0,0001$).

Na data de corte, a mediana de sobrevivência global foi de 13,6 meses (IC95% 12,1 a 14,9) no braço lenvatinib, e 12,3 meses (IC95% 10,4 a 13,9) no braço sorafenib (razão de riscos 0,92; IC95% 0,79 a 1,06). Assim, na comparação lenvatinib vs. sorafenib foi demonstrada a não inferioridade de lenvatinib (margem de não inferioridade 1,08), mas não foi demonstrada a superioridade.

Estudo IMbrave 150

O estudo IMbrave150⁵ foi um estudo multicêntrico, realizado em 111 centros, de 17 países (Portugal não participou), aleatorizado, aberto, que incluiu 501 doentes adultos com carcinoma hepatocelular, irressecável, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem atezolizumab mais bevacizumab (n=336), ou sorafenib (n= 165), e comparou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão, com progressão avaliada por uma comissão de revisão independente.

As medidas de resultado secundárias foram taxa de resposta objetiva e duração da resposta, e tempo até à deterioração da qualidade de vida.

Os doentes foram aleatorizados para receberem atezolizumab, por via intravenosa, na dose de 1200 mg, e bevacizumab, por via intravenosa, na dose de 15 mg/Kg, a cada 3 semanas (n= 336); ou sorafenib, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia. O tratamento foi continuado enquanto fosse considerado existir benefício clínico (podia ser continuado em caso de progressão da doença), ou até aparecimento de toxicidade inaceitável.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um diagnóstico histologicamente ou citologicamente confirmado de carcinoma hepatocelular, não elegíveis para tratamento loco-regional (carcinoma hepatocelular avançado metastático ou não ressecável); não terem recebido previamente tratamento sistémico; terem classificação *Child-Pugh A*; apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1; e terem pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST v1.1. Foram excluídos os doentes com doenças autoimunes, coinfeção por HBV e HCV, varizes gástricas ou esofágicas com elevado risco de hemorragia não tratadas ou incompletamente tratadas, ascite moderada a grave, ou história de encefalopatia hepática.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem atezolizumab mais bevacizumab (n=336), ou sorafenib (n= 165), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador, sendo a aleatorização estratificada por região geográfica (Ásia excluindo Japão vs. Ocidente), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (sim vs. não), estado funcional (ECOG 0 vs. 1), e alfa-fetoproteína basal (<400 vs. ≥400 ng/mL). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Um total de 725 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 501 doentes foram incluídos. Receberam o tratamento de estudo, 97,9% dos doentes no braço atezolizumab mais bevacizumab, e 94,5% no braço sorafenib. Descontinuaram precocemente o tratamento 32,1% dos doentes no braço atezolizumab mais bevacizumab (AB), e 50,9% no braço sorafenib (S), a maioria por morte (AB 28,3%; S 39,4%), ou retirada do consentimento (AB 3,6%; S 11,5%).

Imjudo (Tremelimumab)

Nos grupos atezolizumab mais bevacizumab e sorafenib, respectivamente, a idade mediana era de 64 e 66 anos, 82% e 83% eram do sexo masculino, 40% e 41% eram doentes da Ásia (excluindo o Japão), e 60% e 59% eram doentes do resto do mundo, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Nos grupos atezolizumab mais bevacizumab e sorafenib, respectivamente, apresentavam estado funcional ECOG 1 38% dos doentes, classificação BCLC C 82% e 81% dos doentes, HCV 21% e 22% e HBV 49% e 46%, invasão macrovascular 38% e 43%, e disseminação extra-hepática 63% e 56%.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, foi de 6,8 meses (IC95% 5,7 a 8,3) no braço atezolizumab mais bevacizumab, e 4,3 meses (IC95% 4,0 a 5,6) no braço sorafenib (razão de riscos 0,59; IC95% 0,47 a 0,76; $p < 0,001$).

A mediana de sobrevivência global não era estimável (IC95% NE a NE) no braço atezolizumab mais bevacizumab, e era de 13,2 meses (IC95% 10,4 a NE) no braço sorafenib (razão de riscos 0,58; IC95% 0,42 a 0,79; $p < 0,001$).

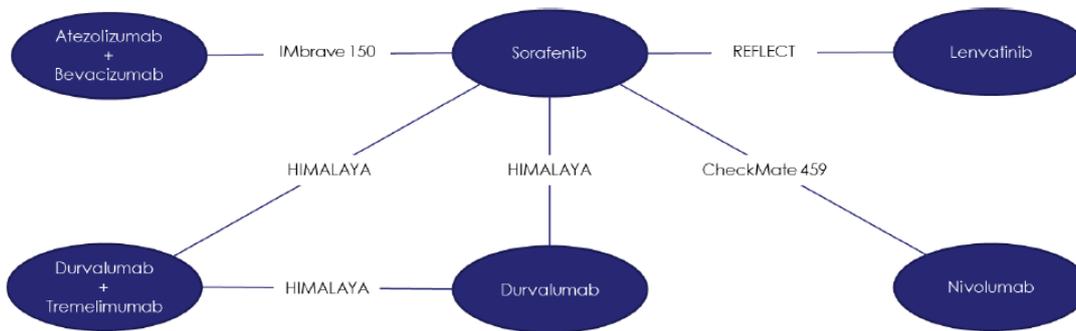
Meta-análise em rede / Comparação indireta ajustada por correspondência

Rede de evidência

A Figura 1 apresenta a rede global de evidência, que incluía 4 estudos. Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 3 estudos eram relevantes (HIMALAYA, REFLECT, IMbrave150). A rede que incluía estes três estudos tinha uma configuração em estrela.

Figura 1 – Rede de evidência global (n=4)

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Desenho de estudo

O TAIM, invocando que se observavam diferenças entre estudos em relação a variáveis modificadoras de efeito, como a região geográfica, etiologia da doença hepática, e invasão macrovascular, considerou que não era exequível utilizar meta-análise em rede para fazer as comparações de interesse, e preferiu utilizar um método de comparações indiretas (ancoradas) ajustadas por correspondência (matching adjusted indirect comparisons, MAIC).

Medidas de resultado

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, as seguintes:

- Sobrevivência global
- Sobrevivência livre de progressão
- Tempo até à progressão
- Duração da resposta
- Qualidade de vida (EORTC QLQC30 e EORTC QLQ-HCC18: aumento abdominal)
- Eventos adversos de grau 3 a 5
- Eventos adversos graves
- Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças entre os três estudos em relação à definição das medidas de resultado.

Fatores de prognóstico / fatores modificadores de efeito

O TAIM utilizou as seguintes fontes, para identificar fatores de prognóstico e fatores modificadores de efeito: NICE *committe papers*; meta-análises em rede publicadas; *guidelines* (EASL, ESMO, AASLD); e publicações principais dos estudos comparadores. Esta revisão identificou os seguintes fatores de prognóstico e fatores modificadores de efeito: invasão macrovascular, disseminação extra-hepática, estado funcional ECOG, etiologia da doença hepática (hepatite B, hepatite C), estado Child-Pugh, pontuação albumina-bilirrubina, estadio BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), níveis de alfa-fetoproteína, região, idade e sexo.

A lista de fatores de prognóstico e fatores modificadores de efeito identificadas encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4: Fatores de prognóstico / fatores modificadores de efeito

Category	Treatment effect modifiers	Main sources
Etiology †	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis B^{46,49-51} Hepatitis C^{46,49,50,52} Alcohol⁴⁶ Non-viral⁴⁹ 	Lenvatinib NICE submission included supplementary analyses and subgroup analyses to assess the robustness of relative treatment effects considering different covariates ⁴⁶ CheckMate 459 (Nivolumab) ⁵⁰ , IMbrave 150 (Atezolizumab + bevacizumab) ⁴⁹ , REFLECT (Lenvatinib) ⁵¹ , SHARP (Sorafenib) ⁵² trials assessed consistency of treatment effects in different subsets
Subsequent therapy	<ul style="list-style-type: none"> Use of posttreatment anti-cancer therapy^{46,51} 	
Geographical regions †	<ul style="list-style-type: none"> Asia Pacific^{29,46} Western^{29,46} Asia vs Non-Asia^{49,50} 	
Serum marker	<ul style="list-style-type: none"> AFP level ≥ 200 ng/ml^{46,50-52} 	
Demography	<ul style="list-style-type: none"> Age, Gender, Race⁴⁹⁻⁵² 	
Child-Pugh status	<ul style="list-style-type: none"> Class (A, B, C)^{50,51} 	
Performance status	<ul style="list-style-type: none"> ECOG PS (0, 1, >1)⁴⁹⁻⁵² 	
Macrovascular invasion (MVI)	<ul style="list-style-type: none"> MVI and/or Extrahepatic spread⁴⁹⁻⁵¹ MVI^{50,52} 	
	<ul style="list-style-type: none"> MVI⁵¹ Extrahepatic spread^{49,51,52} 	
Tumor burden	<ul style="list-style-type: none"> Tumor burden⁵² Number of target lesions⁵² Target lesion size (<6 cm vs ≥ 6 cm)⁵² 	
BCLC stage	<ul style="list-style-type: none"> BCLC category at baseline⁴⁹⁻⁵² 	
Other factors	<ul style="list-style-type: none"> PD-L1 status at baseline^{49,50} Bone disease involvement⁵¹ Lung disease involvement⁵¹ Lymph disease⁵¹ Baseline weight⁵¹ Post-treatment therapy⁵¹ Post-treatment procedure⁵¹ Post-treatment medication⁵¹ Bilirubin, Albumin, ALBI, NLR and alkaline phosphatase groups⁵² 	

Comparabilidade das populações

Crêterios de elegibilidade - Em relação aos cr terios de elegibilidade, os 3 estudos apresentaram, em geral, cr terios semelhantes. O estudo IMbrave 150 não incluiu o cr terio estadio BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), ao contrário dos outros 2 estudos. Em relação   progressão da doença, os estudos HIMALAYA e IMbrave150 utilizaram o RECIST versão 1.1, enquanto o estudo REFLECT utilizou o mRECIST.

Os cr terios de elegibilidade dos 3 estudos encontram-se na Tabela 5. O estudo Checkmate 459 não   relevante para a presente avaliação.

Tabela 5: Crêterios de elegibilidade das populações incluídas nos estudos em comparação

Fonte: extraído de referências 6 e 7

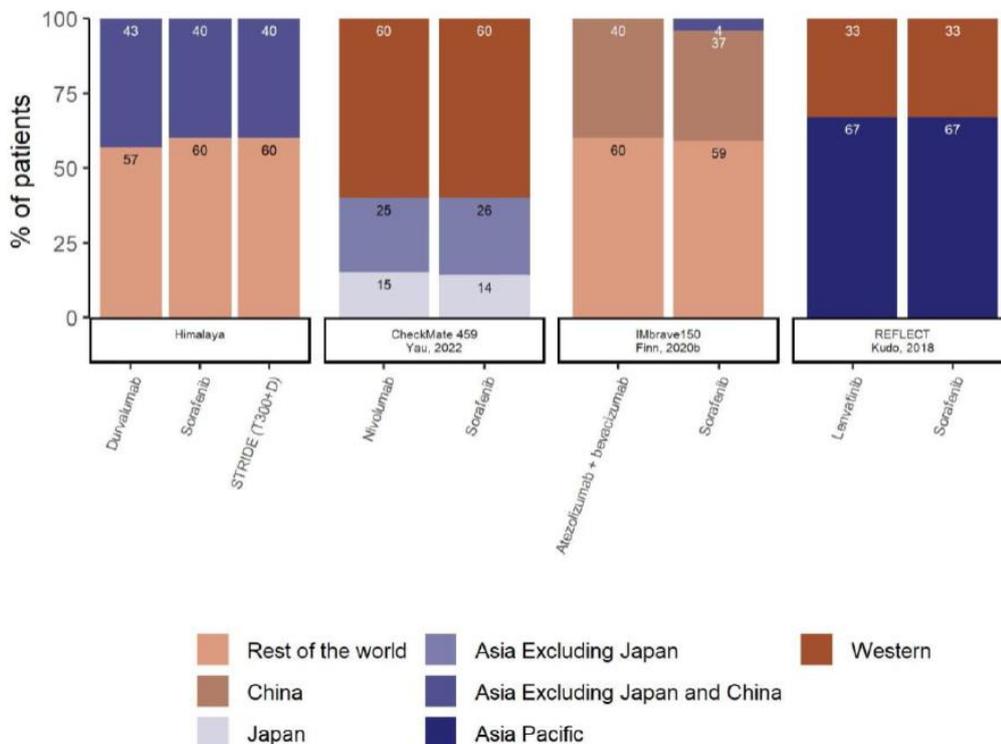
	HIMALAYA	REFLECT	Checkmate 459	REFLECT
Age	Adults (≥18 years)	Adults (≥18 years)	Adults (≥18 years)	Adults (≥18 years)
Population	Advanced HCC	Locally advanced or metastatic and/or unresectable HCC	Advanced HCC	Advanced/ Unresectable HCC
Diagnosis	Histologically confirmed	By histology/ cytology or clinically by AASLD criteria in cirrhotic patients	Histologically confirmed	Histologically or cytologically, or confirmed clinically in accordance with AASLD criteria
Prior therapy	No prior systemic therapy for HCC No locoregional therapy	No prior systemic therapy for HCC No curative surgical and/or locoregional therapies or that had progressed thereafter Patients who received prior local therapy were eligible provided the target lesion(s) have not been previously treated with local therapy	No previous systemic therapy for HCC No curative surgical and/or locoregional therapies or that had progressed thereafter No previous radiotherapy within 4 weeks before study drug commencement No locoregional treatment up to 4 weeks prior to baseline scan	No prior systemic chemotherapies nor systemic investigational anticancer agents No anticancer therapy or blood enhancing treatment up to 4 weeks prior to randomization No locoregional treatment up to 4 weeks prior to randomization
Etiology	HBV, HCV, Uninfected	HBV, HCV, Uninfected	HBV, HCV, Uninfected	HBV, HCV, Uninfected
BCLC stage	B-C	Not reported as eligibility criterion. Based on baseline characteristics: ~ 97% stage B-C / ~ 3% stage A	Not reported as eligibility criterion. Based on baseline characteristics: ~ 95.5% stage B-C / ~ 4.5% stage A	B-C
ECOG	0-1	0-1	0-1	0-1
Child Pugh score	A	A	A	A
Ascites	No clinically meaningful ascites	No moderate or severe ascites	No clinically significant ascites	NR
Measurable disease	At least one untreated target lesion measurable according to RECIST v1.1	At least one untreated target lesion measurable according to RECIST v1.1	At least one untreated target lesion measurable according to RECIST v1.1	At least one untreated target lesion measurable according to mRECIST

Additional exclusion criteria	<p>Hepatic encephalopathy Main portal vein tumor thrombosis Active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC HIV infection History of, or current, brain metastases or spinal cord compression No coinfection (HBV and HCV, or HBV and HDV)</p> <p>Bleeding-related criteria Active or prior GI bleeding within 12 months (esophageal varices or ulcer bleeding) For patients with GI bleeding >12 months or high risk, adequate endoscopic therapy required §</p>	<p>History of hepatic encephalopathy Uncontrolled tumor-related pain Known active tuberculosis Active or history of autoimmune disease or immune deficiency No coinfection with HBV and HCV</p> <p>Bleeding-related criteria Prior bleeding event due to esophageal and/or gastric varices within 6 months prior to initiation of study treatment Untreated or incompletely treated esophageal and/or gastric varices with bleeding or high risk for bleeding Endoscopy: Patients must undergo an EGD prior to enrollment ¶</p>	<p>History of hepatic encephalopathy Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC Prior liver transplant Active, known, or suspected autoimmune disease No active coinfection with HBV and HCV Active brain metastases or leptomeningeal metastases</p> <p>Bleeding-related criteria Portal hypertension with bleeding, esophageal or gastric varices within the past 6 months Any other bleeding event ≥ CTCAE Grade 3 within 8 weeks except for esophageal or gastric varices High-risk bleeding requirement: Not reported Endoscopy requirement: Not reported</p>	<p>HCC with ≥50 percent liver occupation Clear invasion into the bile duct Portal vein invasion at the main portal branch HIV infection</p> <p>Bleeding-related criteria Bleeding or thrombotic disorders or use of anticoagulants requiring therapeutic INR monitoring GI bleeding event or active hemoptysis within 28 days prior to randomization Gastric or esophageal varices that require interventional treatment within 28 days prior to randomization High-risk bleeding requirement: Not reported Endoscopy requirement: Not reported</p>
--------------------------------------	---	--	--	--

Características demográficas basais - Em relação às características demográficas basais, os 3 estudos apresentaram, em geral, características semelhantes, tendo a idade mediana variado entre 62 e 66 anos, e a proporção de doentes do sexo masculino entre 82% e 87%. Observaram-se algumas diferenças em relação à raça, tendo a raça asiática variado entre 41% (IMbrave 150 [excluindo Japão]) e 69% (REFLEX); e região geográfica (Figura 2).

Figura 2: Localização do centro de estudo

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Características clínicas basais – Em geral, as características clínicas das populações eram semelhantes nos diferentes estudos, tendo a disseminação extra-hepática variado entre 53% (HIMALAYA) e 61% (IMbrave150 e REFLECT); o estado funcional ECOG 1 variado entre 37% e 38%; o estado Child Pugh A variado entre 97% e 100%; e o estadio C BCLC variado entre 80% e 82%. Observaram-se, no entanto, algumas diferenças nas características clínicas basais e, nomeadamente, em relação a invasão macrovascular, que variou entre 21% (REFLECT), e 40% (IMbrave150); e causa de doença hepática, em que a hepatite B variou entre 31% (HIMALAYA) e 50% (REFLECT). Estes dados podem ser observados nas Figuras 3 e 4.

Figura 3: Proporção de doentes com invasão macrovascular

Fonte: extraído de referências 6 e 7

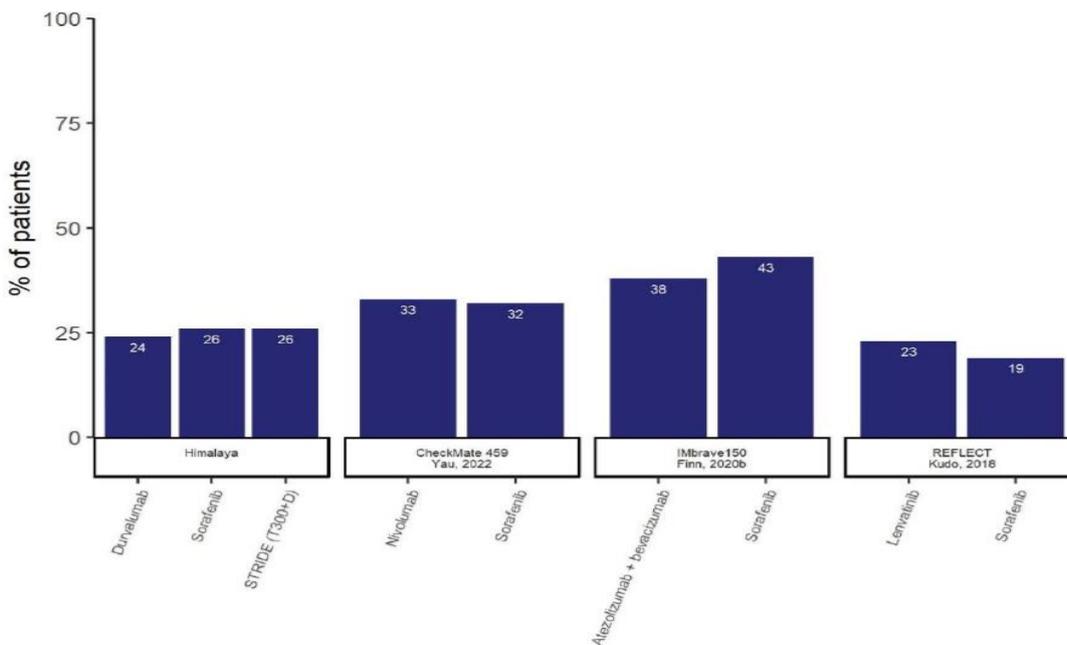
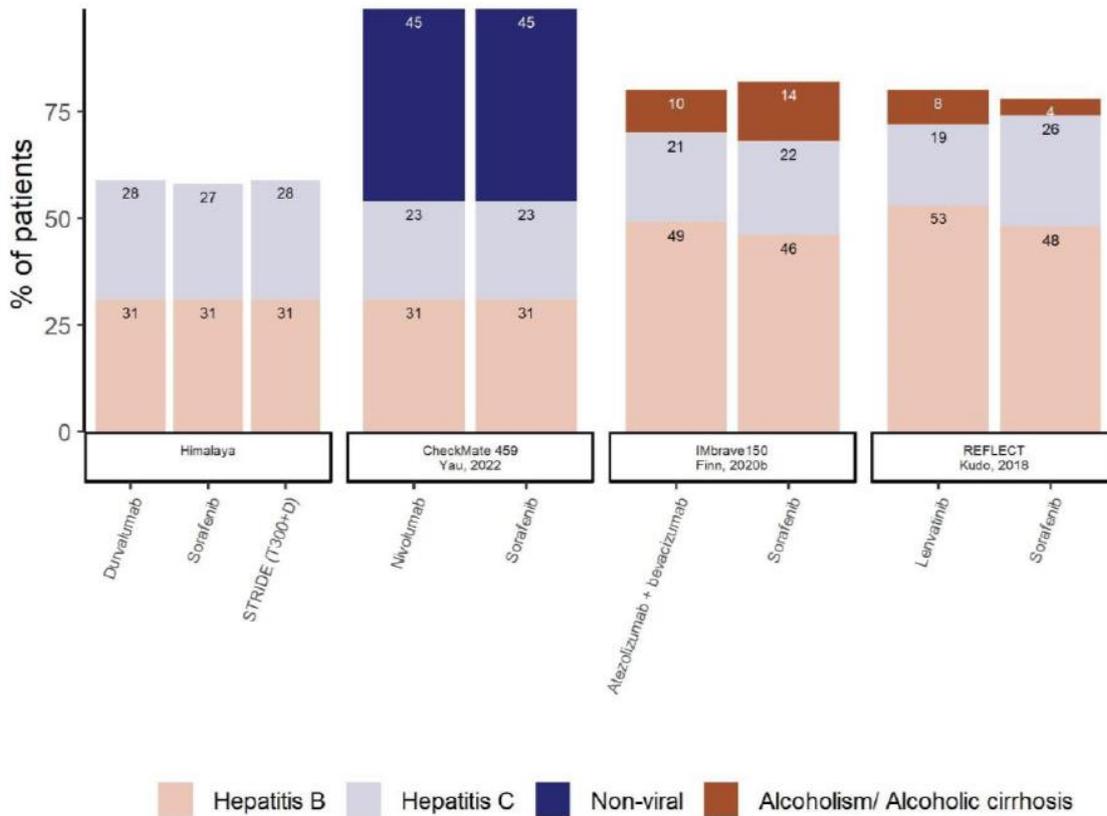


Figura 4: Causas de doença hepática



Comparação tremelimumab mais durvalumab vs. lenvatinib

Análise estatística

A comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib incluiu 2 estudos (HIMALAYA e REFLECT).

O TAIM submeteu um estudo que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, ancorada) os resultados do estudo HIMALAYA com os resultados do estudo REFLECT, usando dados individuais dos doentes do estudo HIMALAYA, e dados agregados do estudo REFLECT (MAIC).

Inicialmente, foram aplicados ao estudo HIMALAYA os critérios de elegibilidade do estudo REFLECT, eliminando os doentes não elegíveis para o estudo REFLECT. Foi feito depois um ajustamento (utilizando um modelo de regressão logística) para as seguintes covariáveis: idade (65-74 anos vs. ≥75 anos), sexo masculino (sim vs. não), região Ásia-Pacífico (sim vs. não), invasão macrovascular (sim vs. não),

disseminação extra-hepática (sim vs. não), alfa-fetoproteína (≥ 200 vs. < 200), etiologia da doença hepática (HBV vs. HCV), ECOG 0 (sim vs. não), *Child Pugh A* (sim vs. não), BCLC C (sim vs. não). Foi depois utilizado o método de Bucher para fazer a comparação entre os dados ponderados do estudo HIMALAYA e os dados publicados do estudo REFLECT.

Resultados

A aplicação dos critérios de elegibilidade do estudo REFLECT ao estudo HIMALAYA não alterou de forma significativa o tamanho da amostra (reduziu-se de 1.171 para 1.167), uma vez que apenas foram excluídos os doentes com estado funcional ECOG de 2 que, erradamente, tinham sido incluídos no estudo HIMALAYA.

Após ajustamento, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 1.167 para 920,1, uma redução de 21,4%.

Características basais das populações

Basalmente, observavam-se algumas diferenças nas características basais que foram identificados como fatores modificadores de efeito. Após ajustamento, essas diferenças foram parcialmente corrigidas.

Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais da população antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7

TRIAL ARM	REFLECT			HIMALAYA – Original		HIMALAYA – Restricted			HIMALAYA – Reweighted	
	Glob al	Durva	Sora	STRID E	Durva	Sora	STRID E	Durva	Sora	STRID E
N / ESS	954	389	389	393	387	388	392	308.3	303.7	308.6
Age $\geq 65 < 75$ y.o. (%)	28.9	33.4	35.2	36.9	33.3	35.1	37.0	27.9	28.6	30.3
Age ≥ 75 y.o. (%)	13.1	14.4	14.7	13.5	14.5	14.7	13.5	12.9	13.1	13.3
Male (%)	84.5	83.0	86.6	83.2	83.2	86.6	83.2	82.8	85.8	85.0
Asia Pacific (%)	67.1	54.5	47.6	48.3	54.8	47.7	48.5	70.7	64.3	66.1
MVI (%)	20.9	24.2	25.7	26.2	24.3	25.8	26.0	20.4	21.0	21.2
EHS (%)	61.4	54.5	52.2	53.2	54.8	52.1	53.3	61.6	60.5	62.1
AFP ≥ 200 (%)	42.9	40.9	37.0	42.0	41.1	37.1	42.1	44.9	40.1	43.5
Hepatitis B (%)	50.2	30.6	30.6	31.0	30.7	30.7	31.1	49.9	49.8	50.8
Hepatitis C (%)	22.7	27.5	26.7	28.0	27.4	26.5	28.1	22.7	22.0	23.4
ECOG 0 (%)	63.4	60.9	62.0	62.1	61.2	62.1	62.2	62.8	63.8	63.7
ECOG 1 (%)	36.6	38.6	37.8	37.7	38.8	37.9	37.8	37.2	36.2	36.3
ECOG 2 (%)	0.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ChildPugh A (%)	99.2	97.9	97.4	98.5	97.9	97.7	98.7	99.0	98.9	99.6
BCLC B (%)	20.5	20.6	17.0	19.6	20.7	17.0	19.6	22.7	17.9	20.8
BCLC C (%)	79.5	79.4	83.0	80.4	79.3	83.0	80.4	77.3	82.1	79.2

Abbreviations: AFP, Alpha-fetoprotéine; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; ESS: Effective sample size; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients; NR, not reported

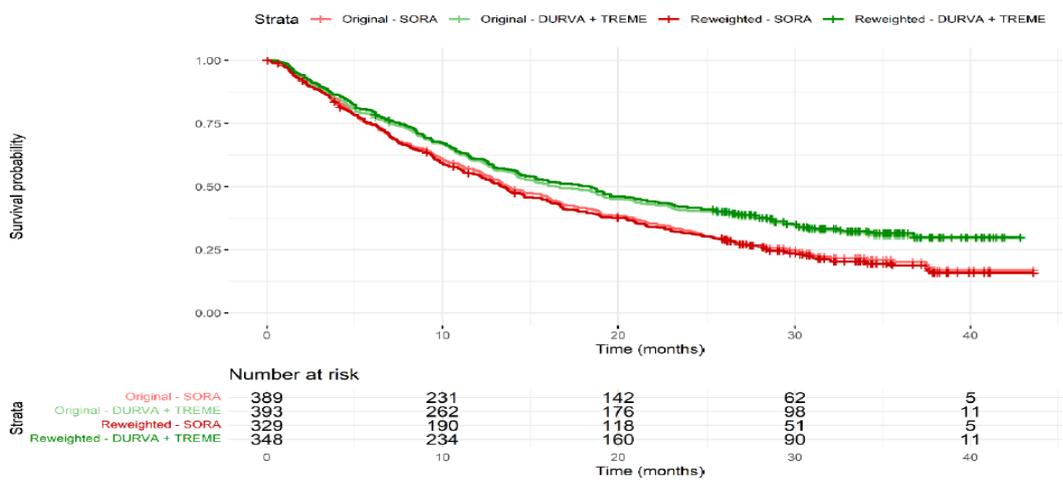
Eficácia

Sobrevivência global

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo REFLECT não teve impacto significativo nas curvas de sobrevivência global, dos dois braços de tratamento do estudo HIMALAYA (ver Figura 5).

Figura 5: Sobrevivência global no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



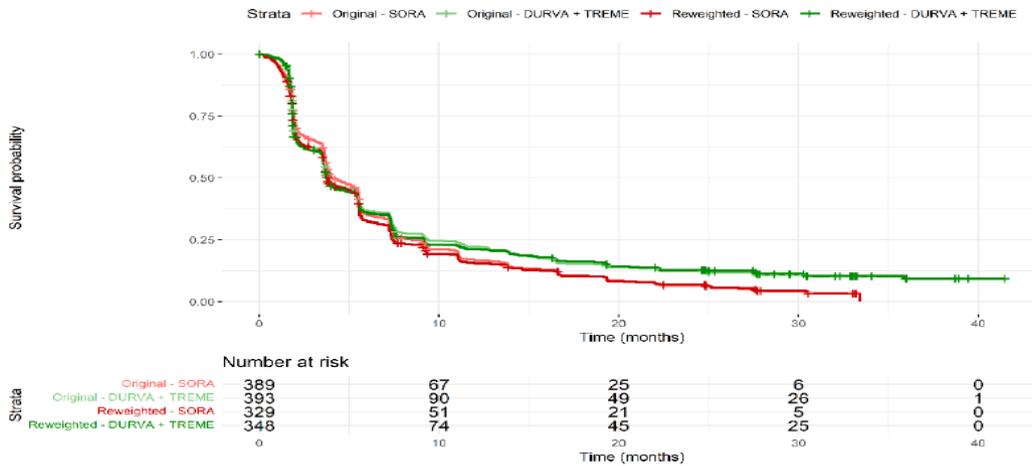
Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,79; IC95% 0,66 a 0,96).

Sobrevivência livre de progressão

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo REFLECT diminuiu ligeiramente a sobrevivência livre de progressão de tremelimumab mais durvalumab e do comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (MAIC), em relação ao estudo HIMALAYA original (ver Figura 6).

Figura 6: Sobrevivência livre de progressão no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 1,32; IC95% 1,05 a 1,67).

Segurança

Eventos adversos graves

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo REFLECT aumentou ligeiramente o risco de eventos adversos graves de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 7).

Tabela 7: Eventos adversos graves do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo REFLEX

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	1.00 [0.73, 1.36]	29.6%	29.7%
	STRIDE vs sorafenib	1.61 [1.19, 2.17]	40.5%	29.7%
HIMALAYA - from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	1.04 [0.74, 1.47]	26.9%	26.1%
	STRIDE vs sorafenib	1.71 [1.23, 2.39]	37.7%	26.1%
REFLECT	Lenvatinib vs sorafenib	1.74 [1.33, 2.27]	43.1%	30.3%

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Imjudo (Tremelimumab)

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 0,98; IC95% 0,64 a 1,51).

Eventos adversos de grau 3 a 5

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo REFLECT diminuiu ligeiramente o risco de eventos adversos de grau 3 a 5 de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 8).

Tabela 8: Eventos adversos de grau 3 a 5 do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo REFLEX

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	0.54 [0.40, 0.72]	40.7%	56.1%
	STRIDE vs sorafenib	0.93 [0.70, 1.24]	54.4%	56.1%
HIMALAYA – from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	0.52 [0.38, 0.71]	37.5%	53.6%
	STRIDE vs sorafenib	0.91 [0.67, 1.24]	51.3%	53.6%
REFLECT	Lenvatinib vs sorafenib	1.51 [1.14, 2.00]	75.0%	66.5%

Abbreviations: CI, confidence interval; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; OR, odds ratio; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada, observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, nos eventos adversos de grau 3 a 5, favorecendo tremelimumab mais durvalumab (razão de chances 0,60; IC95% 0,40 a 0,92).

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo REFLECT diminuiu o risco de descontinuação de tratamento por eventos adversos de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 9).

Tabela 9: Descontinuação do tratamento por eventos adversos do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo REFLEX

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs. sorafenib	0.44 [0.28, 0.70]	8.2%	16.8%
	Durvalumab + tremelimumab vs. sorafenib	0.78 [0.53, 1.16]	13.7%	16.8%
HIMALAYA – from MAIC	Durvalumab vs. sorafenib	0.43 [0.26, 0.73]	6.7%	14.2%
	Durvalumab + tremelimumab vs. sorafenib	0.66 [0.41, 1.06]	9.8%	14.2%
REFLECT	Lenvatinib vs. sorafenib	1.53 [1.02, 2.31]	13.2%	9.1%

Abbreviations: CI, confidence interval; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; OR, odds ratio; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada, observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo tremelimumab mais durvalumab (razão de chances 0,43; IC95% 0,23 a 0,80).

Comparação tremelimumab mais durvalumab vs. sorafenib

Análise estatística

A comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib incluiu apenas um estudo (HIMALAYA). Assim, o descrito anteriormente na comparação com lenvatinib, em relação a análise estatística e efeito do ajustamento nas características basais e nos resultados aplica-se também aqui.

Resultados

Eficácia

Sobrevivência global

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve

significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,77; IC95% 0,66 a 0,92).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,73; IC95% 0,60 a 0,88).

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na população ITT (análise não ajustada), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,89; IC95% 0,77 a 1,03).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,86; IC95% 0,73 a 1,02).

Segurança

Eventos adversos graves

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), observaram-se eventos adversos graves em 40,5% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, e em 29,7% dos doentes no grupo sorafenib (razão de chances 1,61; IC95% 1,19 a 2,17), uma diferença que teve significado estatístico, favorecendo sorafenib.

Eventos adversos de grau 3 a 5

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 54,4% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, e em 56,1% dos doentes no grupo sorafenib (razão de chances 0,93; IC95% 0,70 a 1,24), uma diferença que não teve significado estatístico.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), observaram-se descontinuações de tratamento por eventos adversos em 13,7% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, e em 16,8% dos doentes no grupo sorafenib (razão de chances 0,78; IC95% 0,53 a 1,16), uma diferença que não teve significado estatístico.

Comparação tremelimumab mais durvalumab vs. atezolizumab mais bevacizumab

Análise estatística

A comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib incluiu 2 estudos (HIMALAYA e IMbrave150).

O TAIM submeteu um estudo que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, ancorada) os resultados do estudo HIMALAYA com os resultados do estudo IMbrave150, usando dados individuais dos doentes do estudo HIMALAYA, e dados agregados do estudo IMbrave150 (MAIC). Submeteu também uma comparação indireta entre os resultados do estudo HIMALAYA e os resultados do estudo IMbrave150, na população intenção de tratar (não ajustada), usando o método de Bucher, e os dados originais do estudo HIMALAYA (sem correspondência e ajustamento).

Inicialmente, foram aplicados ao estudo HIMALAYA os critérios de elegibilidade do estudo IMbrave150, eliminando os doentes não elegíveis para o estudo IMbrave 150. Foi feito depois um ajustamento (utilizando um modelo de regressão logística) para as seguintes covariáveis: idade (65-74 anos vs. ≥ 75 anos), sexo masculino (sim vs. não), região Ásia-Pacífico (sim vs. não), invasão macrovascular (sim vs. não), disseminação extra-hepática (sim vs. não), alfa-fetoproteína (≥ 200 vs. < 200), etiologia da doença hepática (HBV vs. HCV), ECOG 0 (sim vs. não), *Child Pugh A* (sim vs. não), *BCLC C* (sim vs. não). Foi depois utilizado o método de Bucher para fazer a comparação entre os dados ponderados do estudo HIMALAYA e os dados publicados do estudo IMbrave150.

Resultados

A aplicação dos critérios de elegibilidade do estudo IMbrave150 ao estudo HIMALAYA não alterou de forma significativa o tamanho da amostra (reduziu-se de 1.171 para 1.145), uma vez que apenas foram excluídos os doentes com estado funcional ECOG de 2, e com *Child Pugh B* que, erradamente, tinham sido incluídos no estudo HIMALAYA.

Após ajustamento, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 1.145 para 760,2, uma redução de 35,1%.

Características basais das populações

Basalmente, observavam-se algumas diferenças nas características basais que foram identificados como fatores modificadores de efeito. Após ajustamento, essas diferenças foram parcialmente corrigidas. Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais da população antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7

TRIAL ARM	Imbrave 150	HIMALAYA – Original			HIMALAYA – Restricted			HIMALAYA – Reweighted		
	Global	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE
N / ESS	501	389	389	393	379	379	387	246.9	243.4	270.5
Age ≥ 65 y.o. (%)	50.3	47.8	49.9	50.4	47.8	49.3	50.9	49.0	50.1	53.8
Male (%)	82.3	83.0	86.6	83.2	82.8	86.3	83.2	82.0	84.4	80.7
Asia excluding Japan (%)	40.3	42.9	40.1	39.7	43.0	40.9	40.1	42.0	39.4	39.7
MVI (%)	39.6	24.2	25.7	26.2	24.0	25.9	25.3	38.2	42.0	38.8
EHS (%)	60.7	54.5	52.2	53.2	54.6	52.5	53.5	61.4	62.5	58.3
AFP ≥ 400 (%)	37.7	35.2	31.9	36.9	35.4	31.9	37.0	40.0	33.8	39.1
Hepatitis B (%)	48.0	30.6	30.6	31.0	31.1	30.9	31.5	49.4	46.9	47.7
Hepatitis C (%)	21.3	27.5	26.7	28.0	27.2	26.4	27.6	20.7	20.6	22.7
ECOG 0 (%)	62.0	60.9	62.0	62.1	61.2	62.8	62.5	62.1	60.4	63.4
ECOG 1 (%)	38.0	38.6	37.8	37.7	38.8	37.2	37.5	37.9	39.6	36.6
ECOG 2 (%)	0.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Child Pugh A (%)	100.0	97.9	97.4	98.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
BCLC B (%)	15.3	20.6	17.0	19.6	20.6	17.2	19.9	20.4	15.1	19.4
BCLC C (%)	81.7	79.4	83.0	80.4	79.4	82.8	80.1	79.6	84.9	80.6
ALBI grade 1 (%)	NR	50.9	52.2	55.2	51.7	53.6	56.1	49.5	52.8	53.4
ALBI grade 2 (%)	NR	48.6	47.6	44.3	48.3	46.4	43.7	50.5	47.2	46.6
ALBI grade 3 (%)	NR	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbreviations: AFP, Alpha-fetoprotéine; ALBI, albumin-bilirubin score; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; ESS: Effective sample size; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients; NR, not reported; treme, tremelimumab

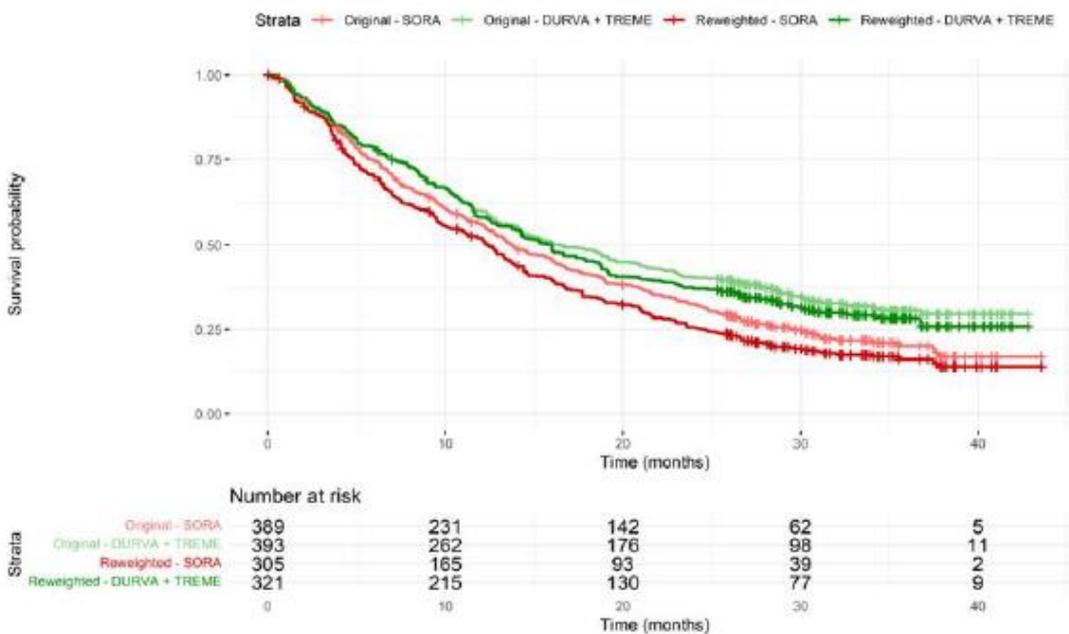
Eficácia

Sobrevivência global

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 diminuiu ligeiramente a sobrevivência global de tremelimumab mais durvalumab e do comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (MAIC), em relação ao estudo HIMALAYA original (ver Figura 7).

Figura 7: Sobrevivência global no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 1,09; IC95% 0,80 a 1,48).

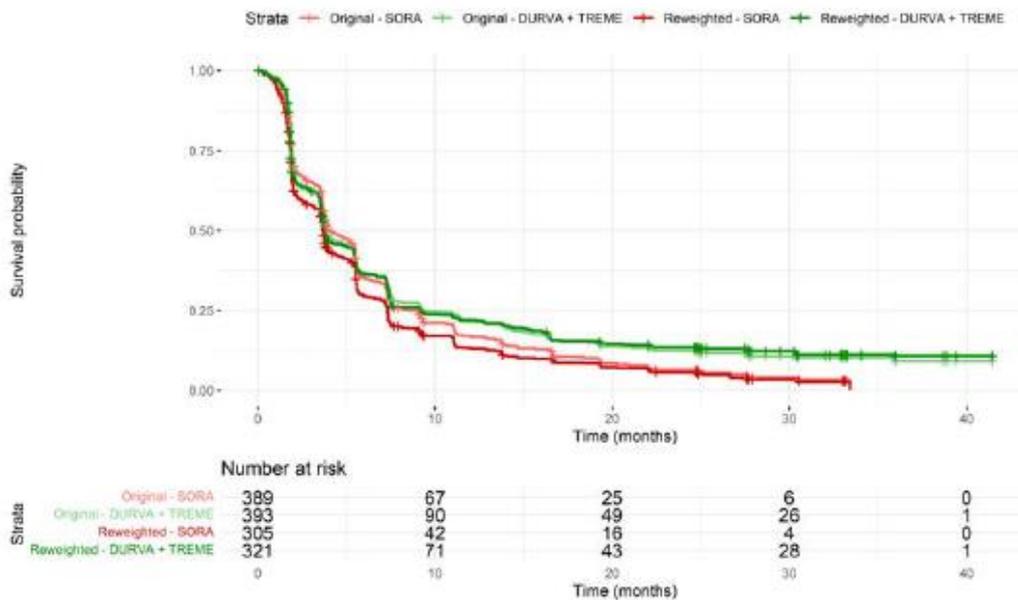
Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,59).

Sobrevivência livre de progressão

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 diminuiu ligeiramente a sobrevivência livre de progressão de tremelimumab mais durvalumab e do comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (MAIC), em relação ao estudo HIMALAYA original (ver Figura 8).

Figura 8: Sobrevivência livre de progressão no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo atezolizumab mais bevacizumab (razão de riscos 1,73; IC95% 1,30 a 2,32).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo atezolizumab mais bevacizumab (razão de riscos 2,00; IC95% 1,52 a 2,64).

Taxa de resposta global

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 aumentou significativamente a taxa de resposta global da comparação entre os dois braços de tratamento de interesse do estudo HIMALAYA (ver Tabela 11).

Tabela 11: Taxa de resposta global no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	3.80 [2.29, 6.57]	17.0%	5.1%
	STRIDE vs sorafenib	4.69 [2.85, 8.04]	20.1%	5.1%
HIMALAYA – from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	5.32 [2.63, 10.78]	15.1%	3.2%
	STRIDE vs sorafenib	7.27 [3.64, 14.52]	19.6%	3.2%
Imbrave 150	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	6.15 [2.99, 12.66]	25.6%	5.5%

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ORR, overall response rate; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na taxa de resposta global (razão de riscos 1,18; IC95% 0,44 a 3,21).

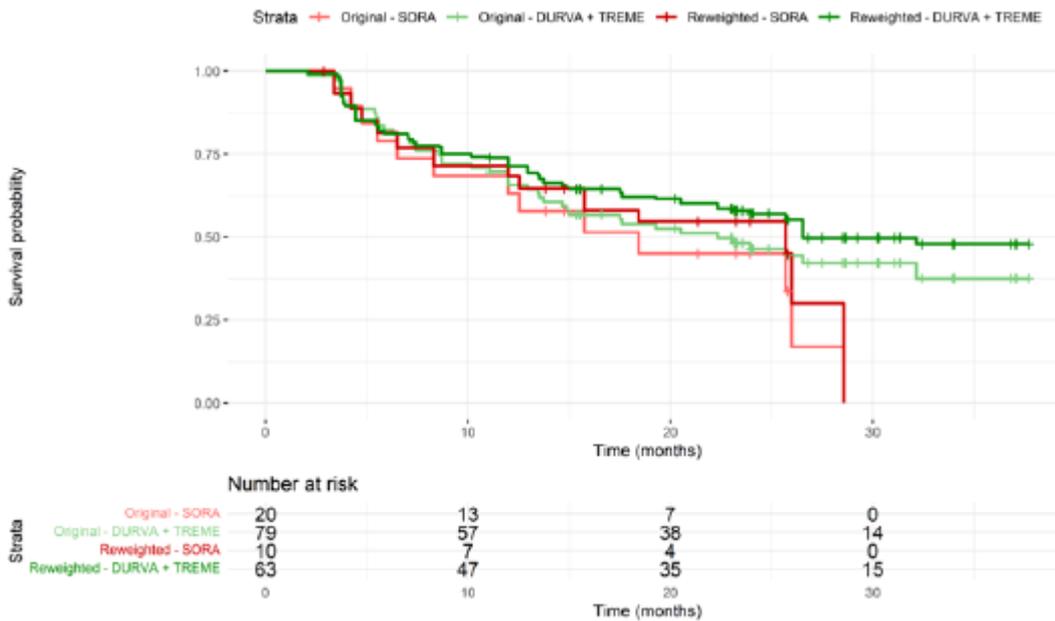
Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na taxa de resposta global (razão de riscos 0,75; IC95% 0,31 a 1,83).

Duração da resposta

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 aumentou a duração da resposta de tremelimumab mais durvalumab e do comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (MAIC), em relação ao estudo HIMALAYA original (ver Figura 9).

Figura 9: Duração da resposta no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na duração da resposta (razão de riscos 1,09; IC95% 0,25 a 4,75).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na duração da resposta (razão de riscos 1,18; IC95% 0,28 a 5,00).

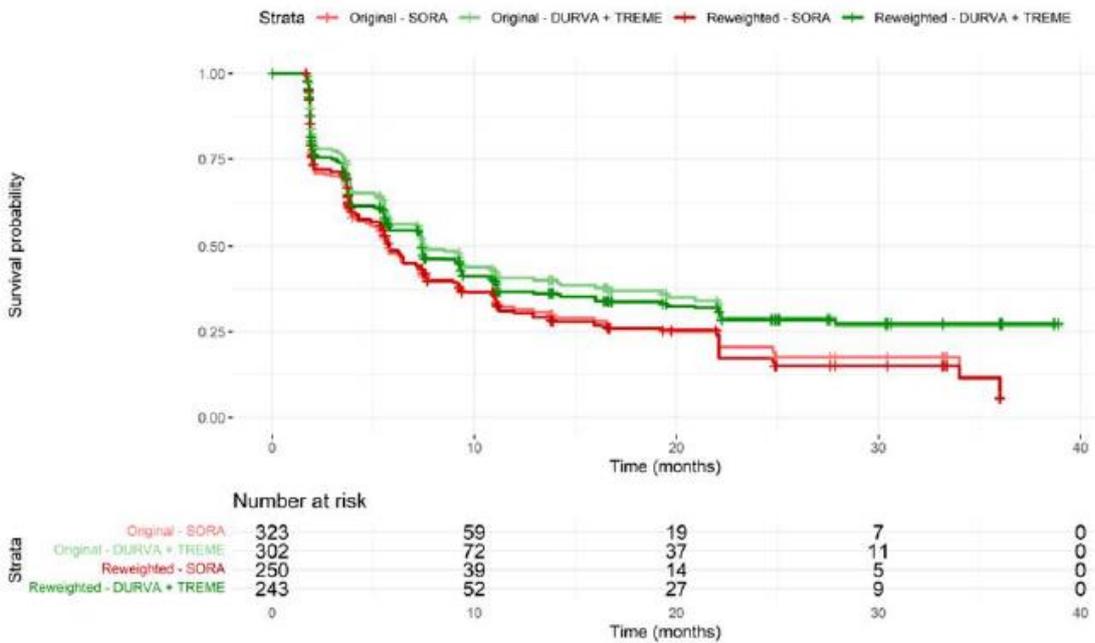
Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo tempo até à deterioração, avaliada pelo EORTC-QLQC30, e pelo EORTC QLQ-HCC 18 distensão abdominal.

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 reduziu o tempo até à deterioração de tremelimumab mais durvalumab e do comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Figura 10).

Figura 10: Tempo até à deterioração da qualidade de vida no estudo HIMALAYA antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7



Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC-QLQC30 (razão de riscos 1,27; IC95% 0,84 a 1,93).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC-QLQC30 (razão de riscos 1,21; IC95% 0,82 a 1,77).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-HCC 18 distensão abdominal (razão de riscos 1,23; IC95% 0,74 a 2,16).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no

Imjudo (Tremelimumab)

tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-HCC 18 distensão abdominal (razão de riscos 1,30; IC95% 0,78 a 2,15).

Segurança

A aplicação dos critérios de elegibilidade do estudo IMbrave150 ao estudo HIMALAYA não alterou de forma significativa o tamanho da amostra (reduziu-se de 1.150 para 1.125), uma vez que apenas foram excluídos os doentes com estado funcional ECOG de 2, e com Child Pugh B que, erradamente, tinham sido incluídos no estudo HIMALAYA.

Após ajustamento, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 1.125 para 741,63, uma redução de 35,5%.

Características basais das populações de segurança

Basalmente, observavam-se algumas diferenças nas características basais que foram identificados como fatores modificadores de efeito. Após ajustamento, essas diferenças foram parcialmente corrigidas.

Estes dados podem ser observados na Tabela 12.

Tabela 12: Características basais da população de segurança antes e após ajustamento

Fonte: extraído de referências 6 e 7

TRIAL ARM	IMbrave 150	HIMALAYA – Original			HIMALAYA – Restricted			HIMALAYA – Reweighted		
	Global	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE
N / ESS	501	388	374	388	378	365	382	244	232	266
Age ≥ 65 y.o. (%)	50.3	48.2	49.7	50.3	48.1	49.3	50.8	48.7	49.4	52.7
Male (%)	82.3	83.0	86.4	83.2	82.8	86.0	83.2	81.9	84.1	81.2
Asia excluding Japan (%)	40.3	42.5	40.4	40.2	42.6	41.1	40.6	41.3	39.7	40.0
MVI (%)	39.6	24.0	25.7	26.0	23.8	25.8	25.1	38.1	42.1	38.9
EHS (%)	60.7	54.1	50.3	53.1	54.2	50.7	53.4	61.6	61.7	58.9
AFP ≥ 400 (%)	37.7	35.1	31.3	36.9	35.2	31.2	36.9	40.0	33.3	39.4
Hepatitis B (%)	48.0	30.2	30.7	31.4	30.7	31.0	31.9	49.0	46.9	48.1
Hepatitis C (%)	21.3	27.6	26.7	27.8	27.2	26.6	27.5	20.8	20.5	22.6
ECOG 0 (%)	62.0	60.8	62.8	62.1	61.1	63.6	62.6	62.2	60.6	63.1
ECOG 1 (%)	38.0	38.7	37.2	37.6	38.9	36.4	37.4	37.8	39.4	36.9
ECOG 2 (%)	0.0	0.5	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ChildPugh A (%)	100.0	97.9	97.6	98.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
BCLC B (%)	15.3	20.6	17.6	19.8	20.6	17.8	20.2	20.2	15.4	19.2
BCLC C (%)	81.7	79.4	82.4	80.2	79.4	82.2	79.8	79.8	84.6	80.8
ALBI grade 1 (%)	NR	51.0	52.7	55.7	51.9	54.0	56.5	50.0	53.4	53.9
ALBI grade 2 (%)	NR	48.5	47.1	43.8	48.1	46.0	43.2	50.0	46.6	46.1
ALBI grade 3 (%)	NR	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbreviations: AFP, Alpha-fetoprotéine; ALBI, albumin-bilirubin score; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; ESS: effective sample size; MVI, macrovascular invasion; NR, not reported; Sora, sorafenib; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Eventos adversos graves

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 aumentou ligeiramente o risco de eventos adversos graves de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 13).

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Tabela 13: Eventos adversos graves do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo IMbrave150

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	1.00 [0.73, 1.36]	29.6%	29.7%
	STRIDE vs sorafenib	1.61 [1.19, 2.17]	40.5%	29.7%
HIMALAYA – from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	1.05 [0.73, 1.50]	27.7%	26.7%
	STRIDE vs sorafenib	1.75 [1.24, 2.47]	38.9%	26.7%
IMbrave 150	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	1.38 [0.92, 2.07]	38.0%	30.8%

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 1,27; IC95% 0,74 a 2,18).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 1,17; IC95% 0,70 a 1,93).

Eventos adversos de grau 3 ou 4

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 diminuiu o risco de eventos adversos de grau 3 ou 4 de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 14).

Tabela 14: Eventos adversos de grau 3 ou 4 do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo IMbrave150

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	0.54 [0.40, 0.72]	37.1%	52.4%
	STRIDE vs sorafenib	0.93 [0.70, 1.23]	50.5%	52.4%
HIMALAYA – from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	0.52 [0.38, 0.72]	38.5%	54.6%
	STRIDE vs sorafenib	0.77 [0.56, 1.06]	48.1%	54.6%
IMbrave 150	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	1.06 [0.72, 1.55]	56.5%	55.1%

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Imjudo (Tremelimumab)

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos de grau 3 ou 4 (razão de chances 0,73; IC95% 0,44 a 1,19).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos de grau 3 ou 4 (razão de chances 0,88; IC95% 0,55 a 1,41).

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A correspondência (restrição) e ajustamento do estudo HIMALAYA ao estudo IMbrave150 não alterou o risco de descontinuação de tratamento por eventos adversos de tremelimumab mais durvalumab em relação ao comparador (sorafenib) do estudo HIMALAYA (Tabela 15).

Tabela 15: Descontinuação do tratamento por eventos adversos do estudo HIMALAYA (original e MAIC) e do estudo IMbrave150

Fonte: extraído de referências 6 e 7

Study	Comparison	OR [95% CI]	% events – Active arm	% events – Sorafenib arm
HIMALAYA – original	Durvalumab vs sorafenib	0.44 [0.28, 0.70]	8.2%	16.8%
	STRIDE vs sorafenib	0.78 [0.53, 1.16]	13.7%	16.8%
HIMALAYA - from MAIC	Durvalumab vs sorafenib	0.42 [0.25, 0.71]	7.4%	16.1%
	STRIDE vs sorafenib	0.79 [0.51, 1.25]	13.2%	16.1%
IMbrave 150	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	1.61 [0.88, 2.92]	15.5%	10.3%

Abbreviations: CI, confidence interval; MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison; OR, odds ratio; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 0,49; IC95% 0,23 a 1,04).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de

tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo o grupo tremelimumab (razão de chances 0,48; IC95% 0,24 a 0,99).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, observou-se benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a sobrevivência global e descontinuação de tratamento por eventos adversos, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,79; IC95% 0,66 a 0,96).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 1,32; IC95% 1,05 a 1,67).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, não foram reportados dados de taxa de resposta.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação à taxa de resposta.

Duração de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, não foram reportados dados de duração de resposta.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a duração de resposta.

Qualidade de vida

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, não foram reportados dados de eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 0,98; IC95% 0,64 a 1,51).

Imjudo (Tremelimumab)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo tremelimumab mais durvalumab (razão de chances 0,43; IC95% 0,23 a 0,80).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, não foram reportados dados de mortalidade relacionada com o tratamento.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

Comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, observou-se benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a sobrevivência global, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência global

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve

Imjudo (Tremelimumab)

significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,77; IC95% 0,66 a 0,92).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,73; IC95% 0,60 a 0,88).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na população ITT (análise não ajustada), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,89; IC95% 0,77 a 1,03).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,86; IC95% 0,73 a 1,02).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com lenvatinib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, não foram reportados dados de taxa de resposta.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação à taxa de resposta.

Duração de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, não foram reportados dados de duração de resposta.

Imjudo (Tremelimumab)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a duração de resposta.

Qualidade de vida

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, não foram reportados dados de qualidade de vida.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, não foram reportados dados de eventos adversos.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), observaram-se eventos adversos graves em 40,5% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, e em 29,7% dos doentes no grupo sorafenib (razão de chances 1,61; IC95% 1,19 a 2,17), uma diferença que teve significado estatístico, favorecendo sorafenib.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), observaram-se descontinuações de tratamento por eventos adversos em 13,7% dos doentes no braço tremelimumab mais durvalumab, e em 16,8% dos doentes no grupo sorafenib (razão de chances 0,78; IC95% 0,53 a 1,16), uma diferença que não teve significado estatístico.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, não foram reportados dados de mortalidade relacionada com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com sorafenib em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

Comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, não se observou benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Sobrevivência global

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 1,09; IC95% 0,80 a 1,48).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 1,18; IC95% 0,88 a 1,59).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo atezolizumab mais bevacizumab (razão de riscos 1,73; IC95% 1,30 a 2,32).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo atezolizumab mais bevacizumab (razão de riscos 2,00; IC95% 1,52 a 2,64).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação à sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na taxa de resposta global (razão de riscos 1,18; IC95% 0,44 a 3,21).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na taxa de resposta global (razão de riscos 0,75; IC95% 0,31 a 1,83).

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação à taxa de resposta.

Duração de resposta

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na duração da resposta (razão de riscos 1,09; IC95% 0,25 a 4,75).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na duração da resposta (razão de riscos 1,18; IC95% 0,28 a 5,00).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a duração de resposta.

Qualidade de vida

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC-QLQC30 (razão de riscos 1,27; IC95% 0,84 a 1,93).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC-QLQC30 (razão de riscos 1,21; IC95% 0,82 a 1,77).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-HCC 18 distensão abdominal (razão de riscos 1,23; IC95% 0,74 a 2,16).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento no tempo até à deterioração da qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-HCC 18 distensão abdominal (razão de riscos 1,30; IC95% 0,78 a 2,15).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, não foram reportados dados de eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 1,27; IC95% 0,74 a 2,18).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (não ajustada), também não se observou uma diferença entre grupos de tratamento nos eventos adversos graves (razão de chances 1,17; IC95% 0,70 a 1,93).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na análise ajustada (MAIC), não se observou uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos (razão de chances 0,49; IC95% 0,23 a 1,04).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo o grupo tremelimumab (razão de chances 0,48; IC95% 0,24 a 0,99).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, não foram reportados dados de mortalidade relacionada com o tratamento.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Inicialmente, foi avaliado o risco de viés de cada um dos estudos incluídos na rede de evidência (Tabela 16). Para todos os estudos o risco de viés foi considerado baixo.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta e a complexidade da estrutura da rede.

O método de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorpora a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

- a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
- a análise de limiares é implementada no *software R* (*nmathresh*) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas;

- o resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência;
 - no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;
 - Estamos normalmente apenas interessados nas comparações da tecnologia em avaliação com os comparadores em uso. Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise. Embora a análise principal efetuada pelo TAIM não seja uma meta-análise em rede, mas uma comparação indireta, ancorada, ajustada (MAIC), existem no relatório submetido dados de meta-análise em rede (na população ITT, em análise não ajustada, utilizando o método de Bucher).

Tabela 16: Risco de viés dos estudos incluídos na rede de evidência

Estudo	Risco de viés					
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
HIMALAYA	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim
REFLECT	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim
IMbrave150	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

*Estudos com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de tremelimumab “em associação com durvalumab para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de tremelimumab em associação com durvalumab em duas populações: 1- Doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*)), em que a intervenção era tremelimumab em associação com durvalumab, e os comparadores eram lenvatinib, sorafenib, e atezolizumab mais durvalumab; 2- Doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática não preservada (*score Child-Pugh B e C*), em que a intervenção era tremelimumab em associação com durvalumab, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável. A revisão sistemática da literatura identificou 6 estudos, dos quais três (HIMALAYA, IMbrave150, REFLECT) incluíam os comparadores de interesse: sorafenib, lenvatinib, e atezolizumab mais bevacizumab, na população de interesse (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática mantida (*score Child-Pugh A*)). O TAIM submeteu também um estudo de exequibilidade de uma meta-análise em rede⁵ comparando tremelimumab mais durvalumab, com sorafenib, lenvatinib, e atezolizumab mais bevacizumab. Contudo, o TAIM, invocando que se observavam diferenças entre estudos em relação a variáveis modificadoras de efeito, como a região geográfica, etiologia da doença hepática, e invasão macrovascular, considerou que não era exequível utilizar meta-análise em rede para fazer as comparações de interesse, e preferiu utilizar um método de comparações indiretas (ancoradas), ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC). No entanto, para as comparações entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib; e entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab; apresenta também os resultados na população ITT, em análise não ajustada. Esta evidência foi considerada relevante para suportar o benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab na subpopulação 1 (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática mantida - *score Child-Pugh A*). Contudo, não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de tremelimumab

mais durvalumab na subpopulação 2 (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática não mantida - *score Child-Pugh B* ou *C*), pelo que não foi possível avaliar como é que tremelimumab mais durvalumab se compara com melhores cuidados de suporte (o comparador selecionado) nesta população.

A revisão sistemática da literatura identificou 1.011 citações, das quais 66 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 6 estudos eram potencialmente elegíveis para a MAIC, tendo 3 estudos sido incluídos na rede de evidência (HIMALAYA, IMbrave150, REFLECT). Ou seja, 58 estudos foram excluídos, 2 estudos por serem duplicados, 3 estudos por não incluírem a população de interesse, 16 estudos devido ao tipo de estudo, 22 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 6 estudos por não incluírem as medidas de resultado de interesse, e 9 estudos por outros motivos.

Todos os 3 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi descrito em todos os estudos, e foi considerado adequado. Nos 3 estudos era claro que a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Os três estudos foram conduzidos em regime aberto, mas todos eles implementaram medidas de mitigação do risco de viés, com revisão centralizada de progressão de doença, com ocultação da alocação aos braços de tratamento.

O TAIM efetuou uma comparação indireta entre tratamentos, ajustada, ancorada, entre os resultados do estudo HIMALAYA e os resultados dos estudos comparadores, usando dados individuais dos doentes do estudo HIMALAYA, e dados agregados dos estudos comparadores (MAIC). Inicialmente, foram aplicados ao estudo HIMALAYA os critérios de elegibilidade dos estudos comparadores, eliminando os doentes não elegíveis para esses estudos. Foi feito depois um ajustamento (utilizando um modelo de regressão logística) para as seguintes covariáveis: idade (65-74 anos vs. ≥ 75 anos), sexo masculino (sim vs. não), região Ásia-Pacífico (sim vs. não), invasão macrovascular (sim vs. não), disseminação extra-hepática (sim vs. não), alfa-fetoproteína (≥ 200 vs. < 200), etiologia da doença hepática (HBV vs. HCV), ECOG 0 (sim vs. não), *Child Pugh A* (sim vs. não), BCLC C (sim vs. não). Foi depois utilizado o método de Bucher para fazer a comparação entre os dados ponderados do estudo HIMALAYA e os dados publicados dos estudos comparadores. Considera-se este procedimento adequado, mas é preferível comparações não ajustadas através de meta-análise em rede. Contudo, estes resultados estavam também disponíveis para duas das comparações de interesse: tremelimumab mais durvalumab vs. sorafenib; e tremelimumab mais durvalumab vs. atezolizumab mais bevacizumab.

O TAIM utilizou as seguintes fontes, para identificar fatores de prognóstico e fatores modificadores de efeito: NICE committee papers; meta-análises em rede publicadas; guidelines (EASL, ESMO, AASLD); e publicações principais dos estudos comparadores. Esta revisão identificou os seguintes fatores de prognóstico e fatores modificadores de efeito: invasão macrovascular, disseminação extra-hepática, estado funcional ECOG, etiologia da doença hepática (hepatite B, hepatite C), estado Child-Pugh, pontuação albumina-bilirrubina, estadió BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), níveis de alfa-fetoproteína, região, idade e sexo.

Em relação às características demográficas basais, os 3 estudos apresentaram, em geral, características semelhantes, tendo a idade mediana variado entre 62 e 66 anos, e a proporção de doentes do sexo masculino entre 82% e 87%. Observaram-se algumas diferenças em relação à raça, tendo a raça asiática variado entre 41% (IMbrave 150 [excluindo Japão]) e 69% (REFLEX); e região geográfica. Em geral, as características clínicas das populações eram semelhantes nos diferentes estudos, tendo a disseminação extra-hepática variado entre 53% (HIMALAYA) e 61% (IMbrave150 e REFLECT); o estado funcional ECOG 1 variado entre 37% e 38%; o estado Child Pugh A variado entre 97% e 100%; e o estadió C BCLC variado entre 80% e 82%. Observaram-se, no entanto, algumas diferenças nas características clínicas basais e, nomeadamente, em relação a invasão macrovascular, que variou entre 21% (REFLECT), e 40% (IMbrave150); e causa de doença hepática, em que a hepatite B variou entre 31% (HIMALAYA) e 50% (REFLECT).

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, observou-se benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a sobrevivência global e descontinuação de tratamento por eventos adversos, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,79; IC95% 0,66 a 0,96). Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo tremelimumab mais durvalumab (razão de chances 0,43; IC95% 0,23 a 0,80). Não foram reportados dados comparativos em relação a taxa de resposta, duração de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, e mortalidade relacionada com o

tratamento. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico, em relação a sobrevivência livre de progressão, eventos adversos graves.

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, observou-se benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a sobrevivência global, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,77; IC95% 0,66 a 0,92). Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,73; IC95% 0,60 a 0,88). Não foram reportados dados comparativos em relação a taxa de resposta, duração de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico, em relação a sobrevivência livre de progressão, eventos adversos graves, e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, não se observou benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos. Não foram reportados dados comparativos em relação a eventos adversos e mortalidade relacionada com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de tremelimumab “em associação com durvalumab para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável”.

Conclui-se que, na população com pontuação *Child Pugh A*, existe indicação de valor terapêutico acrescentado menor, de tremelimumab mais durvalumab em relação a lenvatinib, e indicação de valor terapêutico acrescentado moderado, de tremelimumab mais durvalumab em relação a sorafenib. Concluiu-se ainda que não foi demonstrado benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a atezolizumab mais bevacizumab; contudo, reconhece-se o efeito benéfico deste tratamento, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta entre tratamentos (MAIC ancorada), que incluiu três estudos em doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável, tratados em primeira linha, tremelimumab mais durvalumab mostrou benefício adicional, em comparação com lenvatinib, em relação a sobrevivência global e descontinuação de tratamento por eventos adversos; mostrou benefício adicional em comparação com sorafenib em relação a sobrevivência global; e não mostrou benefício adicional em comparação com atezolizumab mais bevacizumab em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.
- Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,79; IC95% 0,66 a 0,96). Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e lenvatinib, na análise ajustada (MAIC), observou-se uma diferença, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na descontinuação de tratamento por eventos adversos, favorecendo tremelimumab mais durvalumab (razão de chances 0,43; IC95% 0,23 a 0,80).
- Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na população ITT (análise não ajustada), observou-se uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,77; IC95% 0,66 a 0,92). Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e sorafenib, na análise ajustada (MAIC), também se observou uma diferença entre grupos de tratamento na sobrevivência global, que teve significado estatístico, favorecendo o grupo tremelimumab mais durvalumab (razão de riscos 0,73; IC95% 0,60 a 0,88).

- Na comparação entre tremelimumab mais durvalumab e atezolizumab mais bevacizumab, não se observou benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de tremelimumab mais durvalumab na subpopulação 2 (doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado /metastático com função hepática não preservada - *score Child-Pugh B* ou *C*), pelo que se recomenda que o regime tremelimumab em combinação com durvalumab não seja financiado nesta população.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre os medicamentos em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Imjudo (tremelimumab) em associação com durvalumab é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo com para o SNS (atezolizumab mais bevacizumab), em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Assim, de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Avaliação Técnico-Científica do Valor Terapêutico Acrescentado do medicamento Imjudo® (tremelimumab) em associação com durvalumab é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irresssecável, AstraZeneca Produtos Farmacêuticos Lda., Junho 2023.
2. AMARIS. Systematic Literature Review in first-line treatment of advanced unresectable hepatocelular carcinoma. Version 1.0. May 2022
3. Clinical Study Report. D419CC00002 (HIMALAYA). A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 19 January 2022
4. Kudo M et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163-1173
5. Finn RS et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocelular carcinoma. N Engl J Med 202; 382: 1894-1905
6. AMARIS. Indirect treatment comparison in the first-line treatment of advanced unresectable hepatocelular carcinoma. ITC Report – Lenvatinib focus. November 2022
7. AMARIS. HIMALAYA STRIDE vs. atezo + bev MAIC. Version 1.0. August 2022