

NOTA TÉCNICA 9635

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 6ª Câmara Cível

COMARCA: 2ª Instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009635

IDADE: 75 anos

SEXO: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID C22

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento dos medicamentos ipilimumabe e nivolumabe para o tratamento do carcinoma hepatocelular metastático.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento pelo plano de saúde dos medicamentos ipilimumabe e nivolumabe como segunda linha para o tratamento do carcinoma hepatocelular metastático.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Considerando o diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular e a prescrição dos medicamentos IPILIMUMABE (YERVOY) 50 MG e NIVOLUMABE 40 MG: se é possível a substituição por outro medicamento constante das listas do IPSEMG; se há comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança dos fármacos; se o medicamento é imprescindível; se é favorável à disponibilização ao paciente.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente de 75 anos, portador de carcinoma hepatocelular inicialmente tratado com cirurgia e quimioembolização. Evoluiu com progressão hepática e disseminação metastática para suprarrenal, pulmão e ossos, caracterizada como doença avançada multisistêmica e biologicamente agressiva. Não há informação quanto à capacidade funcional (*performance status*) do paciente. Foi instituída terapia sistêmica de primeira linha com Sorafenib 400mg de 12 em 12 horas com posterior progressão radiológica documentada, configurando falha terapêutica. O paciente encontra-se em segunda linha de tratamento para o

câncer avançado após falha com o uso de antiangiogênico. O oncologista prescreveu então a associação de Nivolumabe com Ipilimumabe com o objetivo de controlar a doença. Consta que o tratamento foi indeferido parcialmente pela operadora do plano de saúde em fevereiro de 2026 com o argumento de que a medicação Ipilimumabe não está prevista no rol de procedimentos/medicamentos do IPSEMG.

As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano. O CHC é atualmente a complicação mais comum e a principal causa de morte em pacientes com cirrose hepática compensada. A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC.

O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos. Em 2009, uma pesquisa nacional incluiu dados de 29 centros e um total de 1.405 pacientes diagnosticados com CHC. A mediana de idade foi de 59 anos e 78% dos casos eram do sexo masculino. A cirrose hepática estava presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%).

Para o estadiamento do CHC, utiliza-se preferencialmente o método proposto pelo BCLC, que incorpora parâmetros clínicos e radiológicos.

A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico. No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no momento do diagnóstico.

Segundo o Protocolo de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde para o Carcinoma Hepatocelular no Adulto, a

quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento da sobrevida de 2 a 3 meses), embora esteja associada ao risco de toxicidade, com incidência maior de neutropenia, trombocitopenia, neuropatia, alopecia, síndrome pé-mão, *rash* cutâneo, diarreia e hipertensão arterial sistêmica. A quimioterapia sistêmica paliativa pode ser indicada para pacientes com:

- Doença avançada ou metastática, sem indicação para terapias locais ou para os portadores de progressão de doença após terapias locais;

- boa capacidade funcional (escores ECOG 0, 1 ou 2); - classificação Child-Pugh Classe A (excepcionalmente, aqueles indivíduos com hepatite B e sem cirrose, independentemente da função hepática);

- classificação cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA) classe I ou II;

- função renal adequada (creatinina sérica menor ou igual a 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal);

- função hemática adequada (contagem de plaquetas menor ou igual a 60×10^9 /L; hemoglobina maior ou igual a 8,5 g/dL; e relação internacional normalizada menor ou igual a 2,3, ou tempo de protrombina menor ou igual a 6 segundos acima de controle); e

- se com comorbidade, expectativa de vida de 12 semanas ou mais.

O protocolo recomenda para a quimioterapia sistêmica paliativa de segunda-linha do CHC avançado ou metastático o emprego de regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Não são candidatos a tal tratamento os pacientes que receberam previamente outros esquemas terapêuticos ou que interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade deste medicamento. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença (definido pela presença de, pelo menos, três dos seguintes achados: comprometimento pelo tumor maior que 50% do fígado, ascite, albumina sérica menor que 3 g/dL e bilirrubina total maior que 3 mg/dL) não devem receber

terapia antineoplásica.¹

As rápidas mudanças no tratamento de primeira linha do CHC avançado revelaram lacunas no conhecimento sobre como sequenciar os medicamentos após o estabelecimento de combinações baseadas em imuno-oncologia. No entanto, todos esses medicamentos demonstraram que, apesar de mecanismos de ação semelhantes, seu uso sequencial foi associado ao aumento da sobrevida nos contextos em que foram estudados. Embora faltem evidências de alto nível para apoiar o uso sequencial dos medicamentos disponíveis após os novos regimes estabelecidos, as sociedades científicas endossam seu uso na progressão da doença, independentemente do tratamento prévio.

É o caso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)², da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)³, da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)³, da *European Society for Medical Oncology* (ESMO)⁴ e das AASLD e EASL (Associações Americana e Europeia para o Estudo do Fígado)⁵.

A associação de nivolumabe e ipilimumabe tem embasamento científico como segunda linha para o Carcinoma Hepatocelular (CHC) avançado. A principal evidência clínica vem do estudo de fase I/II CheckMate 040 publicado em 2020. Foram 148 participantes com acompanhamento mediano de 30,7 meses, em que se avaliou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe em portadores de carcinoma hepatocelular avançado previamente tratados com sorafenibe. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para três diferentes braços de tratamento, a fim de avaliar diferentes regimes de dosagem. **A taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador foi superior a 30% em todos os braços de tratamento, e a combinação de nivolumabe e ipilimumabe (braço A do estudo) resultou em altas taxas de sobrevida global e apresentou um perfil de segurança aceitável. A taxa de resposta foi de 14% e sobrevida global mediana de 22,2 meses com a combinação nivolumabe e ipilimumabe em pacientes que receberam sorafenibe anteriormente.**⁶

Publicado em 2024 o estudo mostrando os resultados de 5 anos do estudo CheckMate 040. A conclusão foi que após 5 anos, a combinação de nivolumabe e ipilimumabe continuou a demonstrar benefício clinicamente significativo em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado tratados com sorafenibe. **A taxa de resposta objetiva (ORR) no braço A [nivolumabe 1 mg/kg + ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas (quatro doses), seguido de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas] foi de 34%. As respostas foram duradouras (duração mediana da resposta de 51,2 meses) e o benefício de sobrevida a longo prazo foi alcançado (taxa de sobrevida global em 5 anos de 29%) no braço A.**⁷

O nivolumabe (nome comercial Opdivo®) tem registro ativo na ANVISA desde 2016. Há, atualmente, na bula do medicamento, indicações para várias condições, incluindo carcinoma hepatocelular. É indicado, em combinação com ipilimumabe, para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe.⁸

O ipilimumabe (nome comercial Yervoy®) tem registro ativo na ANVISA desde 2012. Há, atualmente, na bula do medicamento, indicações para várias condições, incluindo carcinoma hepatocelular. É indicado, em combinação com nivolumabe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe.⁹

Apesar do registro na ANVISA para a finalidade de tratarmento de 2ª linha do carcinoma hepatocelular, a CONITEC ainda não incorporou a associação de nivolumabe e ipilimumabe no SUS para este tratamento. A agência britânica NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), ainda não emitiu uma recomendação final favorável para o uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe especificamente no Carcinoma Hepatocelular (CHC).

O relatório médico acostado aos autos cita, além do Sorafenibe que já foi ministrado ao paciente, outros três medicamentos: Regorafenibe, Cabozantinibe e Ramucirumabe. Não existe ensaio clínico randomizado “head-to-

head” comparando regorafenibe, cabozantinibe e ramucirumabe diretamente com nivolumabe + ipilimumabe em segunda linha de CHC.

As evidências disponíveis são o estudo RESORCE (fase 3, placebo-controlado) em pacientes que toleraram sorafenibe mas progrediram, mostrou sobrevida global mediana de 10,6 meses *versus* 7,8 meses (placebo) e melhora em sobrevida livre de progressão, tempo até progressão e taxa de resposta objetiva. Como o critério de inclusão para este estudo exigiu tolerância prévia ao sorafenibe, há um possível viés de seleção para uma população com melhor prognóstico basal.¹⁰ O estudo CELESTIAL, de Fase 3, comparou cabozantinibe *versus* placebo e mostrou sobrevida global mediana de 10,2 meses *versus* 7,8 meses (placebo). E o estudo REACH-2, também de Fase 3, comparou ramucirumabe *versus* placebo e mostrou sobrevida global mediana de 8,5 meses *versus* 8,0 meses (placebo).¹¹

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se paciente de 75 anos, portador de carcinoma hepatocelular inicialmente tratado com cirurgia e químioembolização com progressão hepática e disseminação metastática, após terapia sistêmica de primeira linha com sorafenibe;

Considerando haver evidências científicas que mostraram que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe em portadores de carcinoma hepatocelular avançado previamente tratados com sorafenibe demonstrou altas taxas de sobrevida global (22,2 meses) e apresentou um perfil de segurança aceitável;

Considerando que as diretrizes nacionais e internacionais endossam a associação de nivolumabe e ipilimumabe como segunda linha de tratamento do carcinoma hepatocelular metastático;

Considerando que os medicamentos regorafenibe, cabozantinibe e ramucirumabe não apresentaram superioridade em sobrevida global com relação ao tratamento prescrito (combinação de nivolumabe e ipilimumabe);

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada com**

ressalvas, pois não há informação quanto à capacidade funcional (*performance status*) do paciente (o tratamento só pode ser considerado imprescindível quando o paciente apresenta bom status funcional e função hepática preservada - Child-Pugh Classe A) e porque trata-se de um tratamento com finalidade paliativa com impacto orçamentário elevado, que mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo indireto à população assistida pelo IPSEMG.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) CONITEC. Relatório de Recomendação N° 756 – **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto**. Brasília, Julho/22. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221024_relatorio_756_ddt_carcinoma_hepatocelular_no_adulto.pdf/@@display-file/file
- 2) SBOC. **Diretrizes de tratamentos oncológicos: Carcinoma hepatocelular**. 2025. <https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/01/Carcinoma-hepatocelular.pdf>
- 3) Cappuyns S, Corbett V, Yarchoan M, Finn RS, Llovet JM. **Critical Appraisal of Guideline Recommendations on Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Review**. JAMA Oncol. 2024 Mar 1;10(3):395-404. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2677. Erratum in: JAMA Oncol. 2024 Mar 1;10(3):411. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.6378. PMID: 37535375; PMCID: PMC10837331. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10837331/>
- 4) EMA **Recommends Extension of Therapeutic Indications for Nivolumab and Ipilimumab to Unresectable or Advanced HCC**. <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-nivolumab-and-ipilimumab-to-unresectable-or-advanced-hcc>
- 5) Shin HP, Lee M. **Navigating the Therapeutic Pathway and Optimal First-Line Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors**. Medicina (Kaunas). 2025 Dec 4;61(12):2164. doi:

10.3390/medicina61122164. PMID: 41470166; PMCID: PMC12735240.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12735240/>

6) Yau T, Kang Y, Kim T, et al. **Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial.** JAMA Oncol. 2020;6(11):e204564. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4564.

https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771012?utm_source=openevidence&utm_medium=referral

7) I. Melero, T. Yau, Y.-K. Kang, T.-Y. Kim, A. Santoro, B. Sangro, M. Kudo, M.-M. Hou, A. Matilla, F. Tovoli, J. Knox, A. R. He, B. El-Rayes, M. Acosta-Rivera, H. Y. Lim, S. Soleymani, J. Yao, J. Neely, M. Tschaika, C. Hsu & A. B. El-Khoueiry. **Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040.** Annals of oncology. Volume 35, Issue 6p537-548 June 2024.

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00082-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00082-6/fulltext)

8) ANVISA. file:///C:/Users/p0108205/Downloads/bula_1785424847835.pdf

9) ANVISA. file:///C:/Users/p0108205/Downloads/bula_1785508407180.pdf

10) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. **Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):36. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32615-0. PMID: 27932229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932229/>

11) Haber PK, Puigvehí M, Castet F, Lourdusamy V, Montal R, Tabrizian P, Buckstein M, Kim E, Villanueva A, Schwartz M, Llovet JM. **Evidence-Based**

Management of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2002-2020). Gastroenterology. 2021 Sep;161(3):879-898. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.008. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34126063; PMCID: PMC12276942. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12276942/>

VI – DATA:

03/08/2026

NATJUS – TJMG