Nota Técnica 367949

Data de conclusão: 26/06/2025 15:31:25

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 367949-A

CID: C22.9 - Neoplasia maligna do fígado, não especificada

Diagnóstico: (C22.9) Neoplasia maligna do fígado, não especificada.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IPILIMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Ipilimumabe 279 mg, a cada 3 semanas, por 4 ciclos

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IPILIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IPILIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IPILIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IPILIMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Custo

Item	Descrição		Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Primeira Etapa (4 ciclos, 12 semanas de duração)	NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	4	R$ 8.780,24	R$ 35.120,96
	IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	24	R$ 19.054,45	R$ 457.306,80
Total da Primeira Etapa		R$ 492.427,76			
Segunda Etapa (estimado 40 semanas de duração)	NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	40	R$ 8.780,24	R$ 351.209,60
		40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	20	R$ 3.512,11	R$ 70.242,20
Total da Segunda Etapa		R$ 421.451,80			
Valor Anual		R$ 913.879,56			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O ipilimumabe e o nivolumabe são produzidos pela empresa Bristol Myers-Squibb, sob os nomes comerciais de Yervoy® e Opdivo®, respectivamente. Em consulta à tabela da CMED, em maio de 2025, no site da ANVISA, e com os dados de prescrição juntada ao processo, foi

elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram localizados estudos econômicos do uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento em segunda linha de carcinoma hepatocelular. Também não foram encontradas avaliações da agência brasileira (CONITEC) ou de agências internacionais como o National Institute for Health Care and Excellence (NICE) do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do governo canadense para a condição clínica em questão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Taxa de resposta objetiva ao tratamento de cerca de 30%, mediana de sobrevida global de 22 meses e sobrevida global em cinco anos de 29%.

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

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento de carcinoma hepatocelular em segunda linha foi avaliado somente em um estudo de fase 2 o qual, por definição, avalia limitado número de participantes. Este estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de cerca de 30%. Tal resultado, apesar de promissor, deve ser visto com cautela, uma vez que o estudo não contava com grupo comparador.
Além do benefício questionável, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é muito elevado. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
2. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of

Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1–20.
3. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):161–73.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386–93.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics. 2010;65(12):1285–90.
6. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. Ultrasound Med Biol. junho de 2011;37(6):854–61.
7. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. outubro de 2011;17 Suppl 2:S34-43.
8. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. janeiro de 2012;13(1):e11-22.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. fevereiro de 2016;113(2):175–80.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711–23.
16. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320–30.
17. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, 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. 1o de novembro de 2020;6(11):e204564.
18. Melero I, Yau T, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. junho de 2024;35(6):537–48.

19. FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma. [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma
20. Parikh ND, Marshall A, Betts KA, Song J, Zhao J, Yuan M, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. J Comp Eff Res. abril de 2021;10(5):343–52.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos (Evento 1, LAUDO3, Evento 1, ATESTMED9 e Evento 1, ATESTMED5), a parte autora, com 58 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia de fígado avançada. Ao diagnóstico, apresentava lesão de 4,7cm associada à oclusão de veia porta no terço médio, sugerindo trombose tumoral, sem possibilidade de ressecção cirúrgica. Apresenta elevação de marcadores tumorais, alfa-fetoproteína = 1207 e aumento de nódulo hepático, atualmente com 7 cm. Não apresenta cirrose. Fez uso de quimioterapia (sem especificar qual) e do medicamento sorafenibe 800 mg de outubro de 2024 a março de 2025, por via judicial, apresentando progressão da doença. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe e ipilimumabe.
As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano [1,2]. A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC [3].
O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos [4]. A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%) [5]. A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer Group” (BCLC) [6]. Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem são inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto [7].
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas [8]. Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC) ou por angioressonância magnética (angioRM) [9].
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico [10]. No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no

momento do diagnóstico. Portanto, o procedimento cirúrgico de ressecção hepática será indicado conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal. Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (classificação Child-Pugh A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal) [11].
A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento de sobrevida de 2 a 3 meses) e está indicada para pacientes com doença avançada ou metastática e com boa capacidade funcional. Nessa situação o sorafenibe é o medicamento atual mais estudado [12].
Para o tratamento em segunda linha pode ser empregado o regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença não devem receber terapia antineoplásica [13].

Tecnologia 367949-B

CID: C22.9 - Neoplasia maligna do fígado, não especificada

Diagnóstico: (C22.9) Neoplasia maligna do fígado, não especificada.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NIVOLUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Nivolumabe 93 mg, EV, a cada 3 semanas, por 4 ciclos;
Após 4 ciclos, manutenção com Nivolumabe 480 mg, EV, a cada 28 dias, continuamente, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NIVOLUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NIVOLUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NIVOLUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O tratamento pleiteado tem como objetivo regular a imunidade anti-tumoral do paciente [14]. Para isso, foram desenvolvidos medicamentos que agem bloqueando duas moléculas imunossupressoras: a proteína 4 citotóxica associada a linfócitos T (do inglês, cytotoxic T

lymphocyte associated protein 4 ou CTLA-4) e a proteína 1 programada para morte celular (do inglês, programmed cell death protein 1 ou PD-1). Nessa linha, o ipilimumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a via CTLA-4 e, com isso, melhora a resposta das células imunes [15] . Enquanto que o nivolumabe é um anticorpo monoclonal que age interrompendo especificamente a interação do receptor PD-1 com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) e, dessa forma, aumenta a ativação e a proliferação de células imunes [16].
O estudo pivotal da combinação específica pleiteada é o CheckMate 040 [17]. Trata-se de um um estudo multicêntrico, aberto, multicoorte, fase 1/2. Foram incluídos pacientes com CHC avançado, previamente tratados com sorafenibe. Os pacientes foram randomizados para três grupos de tratamento: nivolumabe 1 mg/kg mais ipilimumabe 3 mg/kg, administrado a cada 3 semanas (4 doses), seguido de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas (braço A); nivolumabe 3 mg/kg mais ipilimumabe 1 mg/kg, administrado a cada 3 semanas (4 doses), seguido de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas (braço B); ou nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas (braço C). Um total de 148 pacientes foram randomizados (50 para o braço A e 49 cada para os braços B e C). Em um acompanhamento mediano de 63 meses [18], a dosagem de nivolumabe 1 mg/kg mais ipilimumabe 3 mg/kg (braço A) demonstrou maior sobrevida global (SG) (mediana de SG de 22 meses, SG em cinco anos de 29%) em relação a nivolumabe 3 mg/kg mais ipilimumabe 1 mg/kg (mediana de SG de 13 meses, SG em cinco anos de 19%) e nivolumabe a cada duas semanas mais ipilimumabe a cada seis semanas (mediana de SG de 13 meses, SG em cinco anos de 21%), embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Essa combinação também demonstrou uma tendência não estatisticamente significativa para maiores taxas de resposta objetiva (34%) em relação aos outros dois braços de tratamento (27 e 29%, respectivamente). A duração mediana da resposta também foi maior para essa combinação (mediana de 51 meses) em relação aos outros dois braços de tratamento (15 e 22 meses, respectivamente). No entanto, as taxas de toxicidade de grau 3 a 4 foram maiores com esta combinação (55%) em relação aos outros braços de tratamento (31 e 35% respectivamente). Houve 1 morte relacionada ao tratamento (braço A; pneumonite grau 5)[17]. Com base nos resultados deste estudo, o regime terapêutico do braço A (4 doses de nivolumabe 1 mg/kg mais ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas e, após, nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas) recebeu aprovação acelerada nos EUA [19].
Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede objetivou comparar a eficácia de nivolumabe 1 mg/kg + ipilimumabe 3 mg/kg com regorafenibe 160 mg, cabozantinibe 60 mg e nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de segunda linha do CHC avançado [20]. A combinação de nivolumabe e ipilimumabe apresentou taxa de resposta objetiva significativamente maior (mediana de 31,2%; IC95% 19,6 a 44,5%) em relação aos medicamentos cabozantinibe (4,2%; IC95% 2,0 a 6,5%) e regorafenibe (4,8%; IC95% 1,1 a 8,3%) e SG significativamente mais longa (cabozantinibe, hazard ratio (HR) = 0,46, IC95% 0,27 a 0,79); regorafenibe (HR = 0,56; IC95% 0,32 a 0,97). A combinação de nivolumabe e ipilimumabe também apresentou taxa de resposta objetiva significativamente melhor (diferença 21,0%; IC95% 4,5 a 37,5%) e SG (HR = 0,58; IC95% 0,35 a 0,96) do que a monoterapia com nivolumabe.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Primeira Etapa (4 ciclos, 12 semanas de	NIVOLUMABE 100 MG SOL4 INJ CT 1 FA VD INC X 10		R$ 8.780,24	R$ 35.120,96

duração)		ML		
	IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	R$ 19.054,45	R$ 457.306,80
Total da Primeira Etapa	R$ 492.427,76			
Segunda Etapa (estimado 40 semanas de duração)	NIVOLUMABE	100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML	R$ 8.780,24	R$ 351.209,60
		40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML	R$ 3.512,11	R$ 70.242,20
Total da Segunda Etapa	R$ 421.451,80			
Valor Anual	R$ 913.879,56			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O ipilimumabe e o nivolumabe são produzidos pela empresa Bristol Myers-Squibb, sob os nomes comerciais de Yervoy® e Opdivo®, respectivamente. Em consulta à tabela da CMED, em maio de 2025, no site da ANVISA, e com os dados de prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram localizados estudos econômicos do uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento em segunda linha de carcinoma hepatocelular. Também não foram encontradas avaliações da agência brasileira (CONITEC) ou de agências internacionais como o National Institute for Health Care and Excellence (NICE) do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do governo canadense para a condição clínica em questão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Taxa de resposta objetiva ao tratamento de cerca de 30%, mediana de sobrevida global de 22 meses e sobrevida global em cinco anos de 29%.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da associação de nivolumabe e ipilimumabe para o tratamento de carcinoma hepatocelular em segunda linha foi avaliado somente em um estudo de fase 2 o qual, por definição, avalia limitado número de participantes. Este estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de cerca de 30%. Tal resultado, apesar de promissor, deve ser visto com cautela, uma vez que o estudo não contava com grupo comparador.
Além do benefício questionável, a combinação possui um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é muito elevado. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

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

6. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. Ultrasound Med Biol. junho de 2011;37(6):854–61.
7. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. outubro de 2011;17 Suppl 2:S34-43.
8. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. janeiro de 2012;13(1):e11-22.
9. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. abril de 2010;17(2):72–82.
10. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. fevereiro de 2016;113(2):175–80.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
12. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. PloS One. 2014;9(12):e112530.
13. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatol Baltim Md. janeiro de 2013;57(1):112–9.
14. Zhang B, Zhou YL, Chen X, Wang Z, Wang Q, Ju F, et al. Efficacy and safety of CTLA-4 inhibitors combined with PD-1 inhibitors or chemotherapy in patients with advanced melanoma. Int Immunopharmacol. 2019;68:131–6.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711–23.
16. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320–30.
17. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, 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. 1o de novembro de 2020;6(11):e204564.
18. Melero I, Yau T, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. junho de 2024;35(6):537–48.
19. FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma. [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma
20. Parikh ND, Marshall A, Betts KA, Song J, Zhao J, Yuan M, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. J Comp Eff Res. abril de 2021;10(5):343–52.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos (Evento 1, LAUDO3, Evento 1, ATESTMED9 e Evento 1, ATESTMED5), a parte autora, com 58 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia de fígado avançada. Ao diagnóstico, apresentava lesão de 4,7cm associada à oclusão de veia porta no terço médio, sugerindo trombose tumoral, sem possibilidade de ressecção cirúrgica. Apresenta elevação de marcadores tumorais, alfa-fetoproteína = 1207 e aumento de nódulo hepático, atualmente com 7 cm. Não apresenta cirrose. Fez uso de quimioterapia (sem especificar qual) e do medicamento sorafenibe 800 mg de outubro de 2024 a março de 2025, por via judicial, apresentando progressão da doença. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe e ipilimumabe.
As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano [1,2]. A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC [3].
O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos [4]. A cirrose hepática está presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%) [5]. A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C.
O diagnóstico do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer Group” (BCLC) [6]. Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem são inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto [7].
Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RM do abdome e pelve devem ser realizadas [8]. Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC) ou por angioressonância magnética (angioRM) [9].
A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico [10]. No entanto, a minoria dos pacientes (10% a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização deste procedimento cirúrgico no momento do diagnóstico. Portanto, o procedimento cirúrgico de ressecção hepática será indicado conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal. Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (classificação Child-Pugh A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal) [11].
A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (aumento de sobrevida de 2 a 3 meses) e está indicada para pacientes com doença avançada ou metastática e com boa capacidade funcional. Nessa situação o sorafenibe é o medicamento atual mais estudado [12].

Para o tratamento em segunda linha pode ser empregado o regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença não devem receber terapia antineoplásica [13].