# Nota Técnica 393861

Data de conclusão: 23/08/2025 09:27:23

## Paciente

**Idade:** 42 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

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

## Tecnologia 393861-A

**CID:** C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

**Diagnóstico:** C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

**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:** Ipilimumabe 1 mg/kg - administrar 70 mg, por via endovenosa, a cada 3

semanas por 4 aplicações

**Posologia:** Ipilimumabe 1 mg/kg - administrar 70 mg, por via endovenosa, a cada 3 semanas por 4 aplicações.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**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:** sim, há quimioterapia paliativa e outros tratamentos não medicamentosos.

**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:** Os dois fármacos pleiteados são classificados como imunoterapia, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (9). Ambos medicamentos agem bloqueando duas moléculas que inibem a atividade imune antitumor dos linfócitos: 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 (10). 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, aumentando a ativação e a proliferação de células imunes (11).
A eficácia da combinação de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático para tratamento em primeira linha foi avaliada no estudo CheckMate 214 (12). Foram incluídos 1.096 pacientes, sem tratamento prévio e com boa reserva funcional, randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (seguido por nivolumabe) (n = 550) ou sunitinibe (n = 546). Os desfechos primários foram a sobrevida geral, a taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. A mediana de acompanhamento foi de 25,2 meses. A taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 75% (Intervalo de Confiança [IC] 95% 70 a 78) com nivolumabe e ipilimumabe e 60% (IC 95% 55 a 65) com sunitinibe (razão de risco [HR] 0,63; IC 99,8% 0,44 a 0,89; P<0,001) e a mediana da sobrevida global não foi alcançada com nivolumabe e ipilimumabe e foi de 26,0 meses nos pacientes tratados com sunitinibe (razão de risco de morte 0,63; P<0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 42% versus 27% (P<0,001), e a taxa de resposta completa foi de 9% versus 1%. A diferença da mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,2 meses (11,6 meses vs 8,4 meses, respectivamente; razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,82; P=0,03, não significativo pelo limite pré-especificado de 0,009). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 509 de 547 pacientes (93%) no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe e em 521 de 535 pacientes (97%) no grupo de sunitinibe; eventos de grau 3 ou 4 ocorreram em 250 pacientes (46%) e 335 pacientes (63%), respectivamente. Um seguimento deste mesmo estudo demonstrou resultados semelhantes (mediana de 32,4 meses) (11).
No entanto, para o caso em tela, que configura uso de nivolumabe combinado a ipilimumabe em segunda linha de tratamento, não estão disponíveis na literatura estudos clínicos randomizados de fase III. Foram identificados apenas 2 estudos em contexto aproximado (13,14). Gul, 2020 (13), realizou um estudo de coorte retrospectivo que avaliou o uso de nivolumabe + ipilimumabe em linhas subsequentes em pacientes que já haviam utilizado inibidores de checkpoint anteriormente. Foram identificados 45 indivíduos e 7 destes já haviam utilizado sunitinibe em linhas de tratamento anteriores. A taxa de resposta objetiva foi de 20% e a sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 4 meses (0,8 a 19 meses). Em relação a segurança foram relatados eventos adversos relacionados ao sistema imunológico de qualquer grau em 29 (64%) dos 45 pacientes e de grau 3 foram registrados em 6 (13%) dos 45 pacientes.

Outro estudo, de fase II aberto e não comparado, avaliou a eficácia e segurança da monoterapia com nivolumabe e da combinação nivolumabe mais ipilimumabe como um reforço imunoterápico após ausência de resposta à monoterapia com nivolumabe em pacientes com carcinoma de células claras metastático (14). Foram elegíveis indivíduos com carcinoma de células claras metastático de risco intermediário ou alto, que não haviam recebido tratamento anterior (população de primeira linha) ou que haviam sido previamente tratados com uma terapia sistêmica (antiangiogênica ou temsirolimus; população de segunda linha). Os pacientes iniciaram com nivolumabe intravenoso 240 mg a cada 2 semanas. Em caso de progressão precoce (semana 8) ou ausência de resposta na semana 16, os pacientes receberam dois ou quatro reforços intravenosos de nivolumabe (3 mg/kg) e ipilimumabe (1 mg/kg) a cada 3 semanas, enquanto os respondedores continuaram com nivolumabe intravenoso (240 mg, a cada 2 semanas), podendo receber dois a quatro reforços de nivolumabe mais ipilimumabe em caso de progressão subsequente.
Foram incluídos 207 pacientes e todos receberam indução com nivolumabe (109 pacientes no grupo de primeira linha; 98 pacientes no grupo de segunda linha). Após um acompanhamento mediano de 27,6 meses, 36% dos pacientes (39 de 109) no grupo de primeira linha alcançaram resposta objetiva, enquanto no grupo de segunda linha essa taxa foi de 32% (31 de 98).Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes de grau 3–4 foram aumento de lipase (7%), colite (6%) e diarreia (6%). Foram relatadas três mortes possivelmente relacionadas ao tratamento (14)
Custo:

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL IN FA VD INC X 10 ML | 44 | R$ 8.780,24 | R$ 386.330,56 |
| | 40 MG SOL IN FA VD INC X 4 ML | 22 | R$ 3.512,11 | R$ 77.266,42 |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ FA x 10 ML | 8 | R$ 19.054,45 | R$ 152.435,60 |
| Total | R$ 616.032,58 | | | |

* 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 nivolumabe e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. Em consulta à tabela CMED realizada em agosto de 2025 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do primeiro ano de tratamento.

No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada para o contexto em primeira linha, diferente do caso em tela (8). Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira para pessoas com 61,5 anos, sendo esta a idade média dos pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-426. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o nivolumabe/ipilimumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 409.783,35 por QALY ganho. Além disso, foi evidenciado um alto impacto orçamentário. Por fim, a CONITEC concluiu que a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde. Levando-se em conta que o presente caso configura o uso em segunda linha, pode-se estimar que a relação custo-efetividade seria ainda mais desfavorável.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde inglês, e a Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canada's Drug Agency ou CDA) recomendam o uso do nivolumabe com ipilimumabe como uma opção apenas para adultos com carcinoma de células renais avançado não tratado que sejam de risco alto ou intermediário somente mediante desconto no custo dos dois fármacos (15,16).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto devido a falta de robustez dos estudos.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência disponível em relação ao benefício com o uso da combinação nivolumabe + ipilimumabe em segunda linha para carcinoma de células renais avançado ou metastático ainda é limitada.
Mesmo considerando que, em primeira linha, a combinação de nivolumabe + ipilimumabe demonstrou eficácia superior a sunitinibe e pazopanibe, a CONITEC concluiu que a relação de custo-efetividade da combinação foi desfavorável. Ainda, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e limitante da expectativa de vida. No entanto, frente à limitação da evidência, à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; 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. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. UpToDate, Waltham, MA. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
3. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
7. George, D, jonasch, E. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
9. 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.
10. 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.
11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370–85.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;
13. Gul A, Stewart TF, Mantia CM, Shah NJ, Gatof ES, Long Y, et al. Salvage Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol. 20 de setembro de 2020;38(27):3088–94.
14. Grimm MO, Esteban E, Barthélémy P, Schmidinger M, Busch J, Valderrama BP, et al. Tailored immunotherapy approach with nivolumab with or without nivolumab plus ipilimumab as immunotherapeutic boost in patients with metastatic renal cell carcinoma (TITAN-RCC): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. novembro de 2023;24(11):1252–65.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta581
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, OUT15; Evento 1, OUT14), trata-se de paciente de 41 anos, portador de carcinoma de células renais com metástase. Em novembro de 2024, apresentou quadro de hematúria intensa, dor testicular e dor lombar à direita. Exames de tomografia evidenciaram formação expansiva sólido-cística, medindo 7,1 x 5,4 x 10,8 cm, com componente de partes moles localizada no terço médio do rim direito, provavelmente relacionada a neoplasia primária. Em janeiro de 2025, iniciou tratamento com sunitinibe, porém, observou-se progressão da doença. Realizou biópsia renal em fevereiro de 2025 que revelou carcinoma pouco diferenciado com focos de necrose. Em tomografia de abdome e tórax, realizada em maio de 2025 (Evento 1, PRONT13), demonstrou importante aumento da lesão expansiva sólido-cística, com epicentro no rim direito, o qual perdeu sua morfologia habitual (13,0 x 10,0 x 16,1 cm). Foram identificados três nódulos pulmonares, localizados no segmento anterior do lobo superior direito e no lobo inferior esquerdo, suspeitos de implantes secundários. Atualmente, o paciente encontra-se sintomático, em bom estado geral, porém com restrição para atividades extenuantes (PS1). Em seu exame de tomografia (Evento 6, EXMMED2) mais recente, de 11/08/2025, evidenciou aumento tumoral de 3,5 cm em relação ao exame anterior, além do surgimento de dois novos nódulos pulmonares. Neste contexto, pleiteia tratamento em segunda linha paliativa com ipilimumabe combinado com nivolumabe.
O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com incidência maior em homens. Representa cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos e, no Brasil, tem uma incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. O carcinoma de células renais é detectado usualmente de maneira incidental e seus principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos. A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes.
O tratamento da doença localizada é a cirurgia e, caso a ressecção seja completa, tem intenção curativa. A cirurgia pode consistir de nefrectomia parcial para lesões pequenas ou ressecção completa do rim no caso de lesões maiores. Uma avaliação de risco da doença deve ser realizada com os dados da ressecção cirúrgica, presença de comprometimento de linfonodos regionais e doença à distância (3).
A doença à distância deve ser tratada com terapias sistêmicas que consistem de citocinas (interferona alfa e interleucina-2), quimioterapia citotóxica (5-fluorouracil, capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina e vinblastina), antiangiogênicos (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) (3–6). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos sistêmicos disponíveis, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.
O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe. Já para tratamento de segunda linha, atualmente, diferentes medicamentos são

indicados na literatura, incluindo o cabozantinibe e o nivolumabe (5–7).

## Tecnologia 393861-B

**CID:** C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

**Diagnóstico:** C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

**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:** Nivolumabe - administrar 240 mg, por via endovenosa, a cada 3 semanas por 4 aplicações. Após, manute

**Posologia:** Nivolumabe - administrar 240 mg, por via endovenosa, a cada 3 semanas por 4 aplicações. Após, manutenção com nivolumabe 240 mg, por via endovenosa, a cada 14 dias. Manter tratamento até toxicidade ou progressão.

**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:** sim, há quimioterapia paliativa e outros tratamentos não medicamentosos.

**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:** Os dois fármacos pleiteados são classificados como imunoterapia, uma vez que pretendem regular a imunidade anti-tumoral do paciente (9). Ambos medicamentos agem bloqueando duas moléculas que inibem a atividade imune antitumor dos linfócitos: 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 (10). 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, aumentando a ativação e a proliferação de células imunes (11).
A eficácia da combinação de nivolumabe e ipilimumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático para tratamento em primeira linha foi avaliada no estudo CheckMate 214 (12). Foram incluídos 1.096 pacientes, sem tratamento prévio e com boa reserva funcional, randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (seguido por nivolumabe) (n = 550) ou sunitinibe (n = 546). Os desfechos primários foram a sobrevida geral, a taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. A mediana de acompanhamento foi de 25,2 meses. A taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 75% (Intervalo de Confiança [IC] 95% 70 a 78) com nivolumabe e ipilimumabe e 60% (IC

95% 55 a 65) com sunitinibe (razão de risco [HR] 0,63; IC 99,8% 0,44 a 0,89; P<0,001) e a mediana da sobrevida global não foi alcançada com nivolumabe e ipilimumabe e foi de 26,0 meses nos pacientes tratados com sunitinibe (razão de risco de morte 0,63; P<0,001). A taxa de resposta objetiva foi de 42% versus 27% (P<0,001), e a taxa de resposta completa foi de 9% versus 1%. A diferença da mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,2 meses (11,6 meses vs 8,4 meses, respectivamente; razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,82; P=0,03, não significativo pelo limite pré-especificado de 0,009). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 509 de 547 pacientes (93%) no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe e em 521 de 535 pacientes (97%) no grupo de sunitinibe; eventos de grau 3 ou 4 ocorreram em 250 pacientes (46%) e 335 pacientes (63%), respectivamente. Um seguimento deste mesmo estudo demonstrou resultados semelhantes (mediana de 32,4 meses) (11).

No entanto, para o caso em tela, que configura uso de nivolumabe combinado a ipilimumabe em segunda linha de tratamento, não estão disponíveis na literatura estudos clínicos randomizados de fase III. Foram identificados apenas 2 estudos em contexto aproximado (13,14). Gul, 2020 (13), realizou um estudo de coorte retrospectivo que avaliou o uso de nivolumabe + ipilimumabe em linhas subsequentes em pacientes que já haviam utilizado inibidores de checkpoint anteriormente. Foram identificados 45 indivíduos e 7 destes já haviam utilizado sunitinibe em linhas de tratamento anteriores. A taxa de resposta objetiva foi de 20% e a sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 4 meses (0,8 a 19 meses). Em relação a segurança foram relatados eventos adversos relacionados ao sistema imunológico de qualquer grau em 29 (64%) dos 45 pacientes e de grau 3 foram registrados em 6 (13%) dos 45 pacientes.

Outro estudo, de fase II aberto e não comparado, avaliou a eficácia e segurança da monoterapia com nivolumabe e da combinação nivolumabe mais ipilimumabe como um reforço imunoterápico após ausência de resposta à monoterapia com nivolumabe em pacientes com carcinoma de células claras metastático (14). Foram elegíveis indivíduos com carcinoma de células claras metastático de risco intermediário ou alto, que não haviam recebido tratamento anterior (população de primeira linha) ou que haviam sido previamente tratados com uma terapia sistêmica (antiangiogênica ou temsirolimus; população de segunda linha). Os pacientes iniciaram com nivolumabe intravenoso 240 mg a cada 2 semanas. Em caso de progressão precoce (semana 8) ou ausência de resposta na semana 16, os pacientes receberam dois ou quatro reforços intravenosos de nivolumabe (3 mg/kg) e ipilimumabe (1 mg/kg) a cada 3 semanas, enquanto os respondedores continuaram com nivolumabe intravenoso (240 mg, a cada 2 semanas), podendo receber dois a quatro reforços de nivolumabe mais ipilimumabe em caso de progressão subsequente.

Foram incluídos 207 pacientes e todos receberam indução com nivolumabe (109 pacientes no grupo de primeira linha; 98 pacientes no grupo de segunda linha). Após um acompanhamento mediano de 27,6 meses, 36% dos pacientes (39 de 109) no grupo de primeira linha alcançaram resposta objetiva, enquanto no grupo de segunda linha essa taxa foi de 32% (31 de 98).Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes de grau 3–4 foram aumento de lipase (7%), colite (6%) e diarreia (6%). Foram relatadas três mortes possivelmente relacionadas ao tratamento (14

Custo:

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL IN44 FA VD INC X 10 ML | | R$ 8.780,24 | R$ 386.330,56 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 40 MG SOL IN FA22 VD INC X 4 ML | R$ 3.512,11 | R$ 77.266,42 |
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ8 FA x 10 ML | R$ 19.054,45 | R$ 152.435,60 |
| Total | R$ 616.032,58 | | |

* 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 nivolumabe e o ipilimumabe são produzidos pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Opdivo® e Yervoy®, respectivamente. Em consulta à tabela CMED realizada em agosto de 2025 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do primeiro ano de tratamento.
No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada para o contexto em primeira linha, diferente do caso em tela (8). Um modelo de simulação de coorte de sobrevivência particionada (SP) foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos, o que corresponde à expectativa de vida da população brasileira para pessoas com 61,5 anos, sendo esta a idade média dos pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-426. Para todos os pacientes com CCRm, comparado com pazopanibe, o nivolumabe/ipilimumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 409.783,35 por QALY ganho. Além disso, foi evidenciado um alto impacto orçamentário. Por fim, a CONITEC concluiu que a relação de custo-efetividade foi considerada desfavorável e a incorporação resultaria em impacto orçamentário elevado ao sistema de saúde. Levando-se em conta que o presente caso configura o uso em segunda linha, pode-se estimar que a relação custo-efetividade seria ainda mais desfavorável.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do sistema de saúde inglês, e a Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canada's Drug Agency ou CDA) recomendam o uso do nivolumabe com ipilimumabe como uma opção apenas para adultos com carcinoma de células renais avançado não tratado que sejam de risco alto ou intermediário somente mediante desconto no custo dos dois fármacos (15,16).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto devido a falta de robustez dos estudos.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência disponível em relação ao benefício com o uso da combinação nivolumabe + ipilimumabe em segunda linha para carcinoma de células renais avançado ou metastático ainda é limitada.
Mesmo considerando que, em primeira linha, a combinação de nivolumabe + ipilimumabe demonstrou eficácia superior a sunitinibe e pazopanibe, a CONITEC concluiu que a relação de custo-efetividade da combinação foi desfavorável. Ainda, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e limitante da expectativa de vida. No entanto, frente à limitação da evidência, à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; 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. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. UpToDate, Waltham, MA. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Uptodate; 2018.
3. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
7. George, D, jonasch, E. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais. [Internet]. 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292097/20210830_relatorio_660_pembrolizumabe_axitinibe_ipilimumabe_ni_IL6veeQ.pdf
9. 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.
10. 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.

11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370–85.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;
13. Gul A, Stewart TF, Mantia CM, Shah NJ, Gatof ES, Long Y, et al. Salvage Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol. 20 de setembro de 2020;38(27):3088–94.
14. Grimm MO, Esteban E, Barthélémy P, Schmidinger M, Busch J, Valderrama BP, et al. Tailored immunotherapy approach with nivolumab with or without nivolumab plus ipilimumab as immunotherapeutic boost in patients with metastatic renal cell carcinoma (TITAN-RCC): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. novembro de 2023;24(11):1252–65.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta581
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, OUT15; Evento 1, OUT14), trata-se de paciente de 41 anos, portador de carcinoma de células renais com metástase. Em novembro de 2024, apresentou quadro de hematúria intensa, dor testicular e dor lombar à direita. Exames de tomografia evidenciaram formação expansiva sólido-cística, medindo 7,1 x 5,4 x 10,8 cm, com componente de partes moles localizada no terço médio do rim direito, provavelmente relacionada a neoplasia primária. Em janeiro de 2025, iniciou tratamento com sunitinibe, porém, observou-se progressão da doença. Realizou biópsia renal em fevereiro de 2025 que revelou carcinoma pouco diferenciado com focos de necrose. Em tomografia de abdome e tórax, realizada em maio de 2025 (Evento 1, PRONT13), demonstrou importante aumento da lesão expansiva sólido-cística, com epicentro no rim direito, o qual perdeu sua morfologia habitual (13,0 x 10,0 x 16,1 cm). Foram identificados três nódulos pulmonares, localizados no segmento anterior do lobo superior direito e no lobo inferior esquerdo, suspeitos de implantes secundários. Atualmente, o paciente encontra-se sintomático, em bom estado geral, porém com restrição para atividades extenuantes (PS1). Em seu exame de tomografia (Evento 6, EXMMED2) mais recente, de 11/08/2025, evidenciou aumento tumoral de 3,5 cm em relação ao exame anterior, além do surgimento de dois novos nódulos pulmonares. Neste contexto, pleiteia tratamento em segunda linha paliativa com ipilimumabe combinado com nivolumabe.
O carcinoma de células renais é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com incidência maior em homens. Representa cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos e, no Brasil, tem uma incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo,

hipertensão e obesidade. O carcinoma de células renais é detectado usualmente de maneira incidental e seus principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos. A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes.

O tratamento da doença localizada é a cirurgia e, caso a ressecção seja completa, tem intenção curativa. A cirurgia pode consistir de nefrectomia parcial para lesões pequenas ou ressecção completa do rim no caso de lesões maiores. Uma avaliação de risco da doença deve ser realizada com os dados da ressecção cirúrgica, presença de comprometimento de linfonodos regionais e doença à distância (3).

A doença à distância deve ser tratada com terapias sistêmicas que consistem de citocinas (interferona alfa e interleucina-2), quimioterapia citotóxica (5-fluorouracil, capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina e vinblastina), antiangiogênicos (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) (3–6). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos sistêmicos disponíveis, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.

O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe. Já para tratamento de segunda linha, atualmente, diferentes medicamentos são indicados na literatura, incluindo o cabozantinibe e o nivolumabe (5–7).