# Nota Técnica 407412

Data de conclusão: 23/09/2025 15:10:37

## Paciente

**Idade:** 76 anos

**Sexo:** Feminino

**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 407412-A

**CID:** C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do cólon, não especificado (C18.9)

**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:** IV

**Posologia:** Nivolumabe 10 mg/ml. Aplicar 240 mg de 3/3 semanas por 12 semanas e após 480 mg de 4/4 semanas.

**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:** Outras modalidades de tratamento quimioterápico.

**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. 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. 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 (6).
Publicado inicialmente em Novembro de 2024 no New England Journal of Medicine, o CheckMate-8HW foi o estudo pivotal que analisou a tecnologia para a indicação em pauta (6). Um estudo aberto, de fase III, multicêntrico, que recrutou pacientes portadores de câncer colorretal metastático ou irressecável, portadores de deficiência de proteínas do sistema mismatch repair, ou instabilidade de microssatélites, e os randomizou na razão de 2:2:1 para, respectivamente, ipilimumabe + nivolumabe (I+N), nivolumabe isolado (N), ou quimioterapia associada à terapia alvo. Foram incluídos pacientes tanto em linhas posteriores de tratamento quanto em primeira linha. Um total de 303 pacientes que não haviam recebido tratamentos sistêmicos prévios foram randomizados para I+N ou quimioterapia à escolha do investigador. Com um acompanhamento mediano de 31,5 meses (variação de 6,1-48,4), houve um ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão (SLP) para o grupo I+N, quando comparado à quimioterapia. Em 12 meses, 79% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 72-84) do grupo I+N estavam vivos e livres de progressão, versus 21% (IC 95% 11-32) para o grupo quimioterapia. A SLP em 24 meses foi de 72% (IC de 95%, 64 a 79) com nivolumabe mais ipilimumabe, em comparação com 14% (IC95%, 6 a 25) com quimioterapia. Aos 24 meses, o tempo médio de sobrevida restrito foi 10,6 meses (IC 95%, 8,4 a 12,9) maior com nivolumabe mais ipilimumabe do que com quimioterapia, resultado consistente com a análise primária de SLP. Eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 23% do grupo que recebeu I+N, com destaque para diarréia, insuficiência adrenal e elevação de aminotransferases (6).
Em atualização publicada no Lancet, em Janeiro de 2025, com um acompanhamento mediano de 47,0 meses,o tratamento com nivolumabe mais ipilimumabe demonstrou uma melhora significativa e clinicamente relevante na SLP em comparação com o uso isolado de nivolumabe (razão de risco: 0,62; IC 95%: 0,48–0,81; p = 0,0003). A mediana de SLP não foi alcançada no grupo que recebeu nivolumabe mais ipilimumabe (IC 95%: 53,8 até não estimável), enquanto foi de 39,3 meses no grupo tratado apenas com nivolumabe (IC 95%: 22,1 até não estimável). Eventos adversos relacionados ao tratamento, de qualquer grau, ocorreram em 285 (81%) dos 352 pacientes que receberam nivolumabe mais ipilimumabe, e em 249 (71%) dos 351 pacientes tratados com nivolumabe isoladamente; eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 78 (22%) e 50 (14%) pacientes, respectivamente. Houve três óbitos relacionados ao tratamento: um caso de miocardite e um de pneumonite no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, e um caso de pneumonite no grupo nivolumabe (7).
Há um estudo de fase II, aberto, publicado no Journal of Clinical Oncology, em 2021, o Checkmate 142, que também analisou a combinação de I+N em cenário semelhante. Recrutou

pacientes sem tratamentos prévios, portadores de câncer colorretal metastático ou irressecável com instabilidade de microssatélites, que foram então submetido à combinação de I+N em um esquema diferente, com nivolumabe a cada duas semanas e uma dose baixa de ipilimumabe a cada 6 semanas. O acompanhamento mediano foi de 29,0 meses. As taxas de resposta objetiva e controle da doença foram de 69% (IC 95%, 53 a 82) e 84% (IC 95%, 70,5 a 93,5), respectivamente, com taxa de resposta completa de 13%. A duração mediana da resposta não foi alcançada; 74% dos respondedores apresentavam respostas contínuas no momento do corte dos dados. A SLP mediana e a sobrevida global mediana não foram alcançadas com seguimento mínimo de 24,2 meses (taxas em 24 meses, 74% e 79%, respectivamente).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ8 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML | | R$ 19.054,45 | R$ 152.435,60 |
| NIVOLUMABE | 40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML | | R$ 3.512,11 | R$ 91.314,86 |
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML | | R$ 8.780,24 | R$ 456.572,48 |
| Total: | R$ 700.322,94 | | | |

* 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. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos para o primeiro ano de tratamento.

Não foram encontradas análises de custo efetividade do tratamento pleiteado para o cenário brasileiro. Tampouco há análise da CONITEC.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomendou que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe pode ser utilizada como uma opção de tratamento para câncer colorretal metastático ou irressecável com instabilidade de microssatélites, apenas caso a empresa farmacêutica disponibilize o tratamento no contexto de acordo comercial sigiloso (9).

O Canada’s Drug Agency (CDA-AMC), até o presente momento da realização desta nota, não traz uma análise definitiva quanto à custo efetividade para este tratamento, com resultados

previstos para setembro de 2025 (10).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Quando comparado à quimioterapia, um ganho absoluto de 58% de chance de estar vivo e livre de progressão em 2 anos. Quando comparado à nivolumabe, houve redução de 48% na chance de progressão.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** NIVOLUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Há evidência científica advindas de um ensaio clínico randomizado de que o tratamento com ipilimumabe e nivolumabe para o tratamento do câncer colorretal metastático ou irressecável, com instabilidade de microssatélites, é ativo e eficaz, com ganhos em taxas de sobrevida livre de progressão, conforme o estudo Checkmate-8HW, com aproximadamente 72% dos pacientes livres de progressão em 2 anos.
No entanto, a associação medicamentosa pleiteada apresenta potencialmente um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço, e para o cenário de primeira linha de tratamento. O impacto orçamentário da terapia pleiteado, 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, no entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; à indicação off-label (não aprovada em bula no Brasil); e 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. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2025 set 18]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and

panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2013;17(14):1-240.

3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2007.

4. André T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Lenz HJ, Manzano Mozo JL, Tortora G, Garcia-Carbonero R, Dahan L, Chalabi M, Joshi R, Goekkurt E, Braghiroli MI, Cil T, Cela E, Chen T, Lei M, Dixon M, Abdullaev S, Lonardi S; CheckMate 8HW Investigators. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):2014-26. doi: 10.1056/NEJMoa2402141. PMID: 39602630.

5. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Touchefeu Y, Van Cutsem E, Garcia-Carbonero R, Tougeron D, Mendez GA, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Manzano Mozo JL, Dahan L, Tortora G, Chalabi M, Goekkurt E, Braghiroli MI, Joshi R, Cil T, Aubin F, Cela E, Chen T, Lei M, Jin L, Blum SI, Lonardi S. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025 Feb 1;405(10476):383-95. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4. Epub 2025 Jan 25. Erratum in: Lancet. 2025 Mar 1;405(10480):700. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00352-6. PMID: 39874977.

6. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, García-Alfonso P, Neyns B, Luppi G, Cardin DB, Dragovich T, Shah U, Abdullaev S, Gricar J, Ledeine JM, Overman MJ, Lonardi S. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):161-70. doi: 10.1200/JCO.21.01015. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer [Internet]. London: NICE; 2025 [citado 2025 set 18]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1065

8. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Nivolumab and ipilimumab [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; 2025 [citado 2025 set 18]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-ipilimumab-0

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** De acordo com o relatório médico, datado de 04 de julho de 2025, a parte autora teve diagnóstico de adenocarcinoma de ceco (CID10: C18.9) em novembro de 23, submetida a ileocolectomia em 08/11/23, CEA pré-operatório de 245, AP: pT4B, pN1b (? LFN + 3 massas linofonodais). Iniciou quimioterapia com XELOX por 3 ciclos, seguidos por FOLFOX após colocação de portocath, tendo realizado 4 ciclos de março de 24 a setembro de 24. Devido a progressão de doença em anastomose (sem possibilidade de resgate cirúrgico), iniciou tratamento em segunda linha com FOLFIRI. Constatou progressão de doença devido a elevação progressiva de CEA e tomografia demonstrando aumento do espessamento circunferencial e da infiltração da gordura em alça de fundo cego da anastomose localizada no flanco direito em 05/2025. Foi realizada avaliação molecular da amostra da neoplasia sendo constatado deficiência nas enzimas de reparo do DNA (MLH1 e PMS2) (Evento 1, LAUDO8, Página 1). Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe e ipilimumabe.
O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III) (1,2).
Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, o diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. As opções terapêuticas incluem cirurgia e quimioterapia. Para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa, sugerindo esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (3,4). Os pacientes com Câncer Colorretal (CCR) metastático com instabilidade de microssatélites representam uma população de pacientes na qual a doença tem características distintas, condicionada por alta carga de mutação e neoantígenos específicos mediados por MSI e deficiências em reparo do DNA, apresentando-se mais frequentemente com tumores múltiplos e em idade abaixo de 50 anos (5).

## Tecnologia 407412-B

**CID:** C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do cólon, não especificado (C18.9)

**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:** IV

**Posologia:** Ipilimumabe 5 mg/mL. Aplicar 50 mg de 3/3 semanas por 12 semanas até progressão de doença ou toxicidade limitante ao tratamento.

**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:** Outras modalidades de tratamento quimioterápico.

**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. 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. 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 (6).
Publicado inicialmente em Novembro de 2024 no New England Journal of Medicine, o CheckMate-8HW foi o estudo pivotal que analisou a tecnologia para a indicação em pauta (6). Um estudo aberto, de fase III, multicêntrico, que recrutou pacientes portadores de câncer colorretal metastático ou irressecável, portadores de deficiência de proteínas do sistema mismatch repair, ou instabilidade de microssatélites, e os randomizou na razão de 2:2:1 para, respectivamente, ipilimumabe + nivolumabe (I+N), nivolumabe isolado (N), ou quimioterapia associada à terapia alvo. Foram incluídos pacientes tanto em linhas posteriores de tratamento quanto em primeira linha. Um total de 303 pacientes que não haviam recebido tratamentos sistêmicos prévios foram randomizados para I+N ou quimioterapia à escolha do investigador. Com um acompanhamento mediano de 31,5 meses (variação de 6,1-48,4), houve um ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão (SLP) para o grupo I+N, quando comparado à quimioterapia. Em 12 meses, 79% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 72-84) do grupo I+N estavam vivos e livres de progressão, versus 21% (IC 95% 11-32) para o grupo quimioterapia. A SLP em 24 meses foi de 72% (IC de 95%, 64 a 79) com nivolumabe mais ipilimumabe, em comparação com 14% (IC95%, 6 a 25) com quimioterapia. Aos 24 meses, o tempo médio de sobrevida restrito foi 10,6 meses (IC 95%, 8,4 a 12,9) maior com nivolumabe mais ipilimumabe do que com quimioterapia, resultado consistente com a análise primária de SLP. Eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 23% do grupo que recebeu I+N, com destaque para diarréia, insuficiência adrenal e elevação de aminotransferases (6).
Em atualização publicada no Lancet, em Janeiro de 2025, com um acompanhamento mediano de 47,0 meses,o tratamento com nivolumabe mais ipilimumabe demonstrou uma melhora significativa e clinicamente relevante na SLP em comparação com o uso isolado de nivolumabe (razão de risco: 0,62; IC 95%: 0,48–0,81; p = 0,0003). A mediana de SLP não foi alcançada no grupo que recebeu nivolumabe mais ipilimumabe (IC 95%: 53,8 até não estimável), enquanto

foi de 39,3 meses no grupo tratado apenas com nivolumabe (IC 95%: 22,1 até não estimável). Eventos adversos relacionados ao tratamento, de qualquer grau, ocorreram em 285 (81%) dos 352 pacientes que receberam nivolumabe mais ipilimumabe, e em 249 (71%) dos 351 pacientes tratados com nivolumabe isoladamente; eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 78 (22%) e 50 (14%) pacientes, respectivamente. Houve três óbitos relacionados ao tratamento: um caso de miocardite e um de pneumonite no grupo nivolumabe mais ipilimumabe, e um caso de pneumonite no grupo nivolumabe (7).
Há um estudo de fase II, aberto, publicado no Journal of Clinical Oncology, em 2021, o Checkmate 142, que também analisou a combinação de I+N em cenário semelhante. Recrutou pacientes sem tratamentos prévios, portadores de câncer colorretal metastático ou irressecável com instabilidade de microssatélites, que foram então submetido à combinação de I+N em um esquema diferente, com nivolumabe a cada duas semanas e uma dose baixa de ipilimumabe a cada 6 semanas. O acompanhamento mediano foi de 29,0 meses. As taxas de resposta objetiva e controle da doença foram de 69% (IC 95%, 53 a 82) e 84% (IC 95%, 70,5 a 93,5), respectivamente, com taxa de resposta completa de 13%. A duração mediana da resposta não foi alcançada; 74% dos respondedores apresentavam respostas contínuas no momento do corte dos dados. A SLP mediana e a sobrevida global mediana não foram alcançadas com seguimento mínimo de 24,2 meses (taxas em 24 meses, 74% e 79%, respectivamente).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| IPILIMUMABE | 50 MG SOL INJ8 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML | | R$ 19.054,45 | R$ 152.435,60 |
| NIVOLUMABE | 40 MG SOL INJ26 CT 1 FA VD INC X 4 ML | | R$ 3.512,11 | R$ 91.314,86 |
| NIVOLUMABE | 100 MG SOL INJ52 CT 1 FA VD INC X 10 ML | | R$ 8.780,24 | R$ 456.572,48 |
| Total: | R$ 700.322,94 | | | |

* 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. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2025 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo dos medicamentos

para o primeiro ano de tratamento.
Não foram encontradas análises de custo efetividade do tratamento pleiteado para o cenário brasileiro. Tampouco há análise da CONITEC.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomendou que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe pode ser utilizada como uma opção de tratamento para câncer colorretal metastático ou irressecável com instabilidade de microssatélites, apenas caso a empresa farmacêutica disponibilize o tratamento no contexto de acordo comercial sigiloso (9).
O Canada's Drug Agency (CDA-AMC), até o presente momento da realização desta nota, não traz uma análise definitiva quanto à custo efetividade para este tratamento, com resultados previstos para setembro de 2025 (10).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Quando comparado à quimioterapia, um ganho absoluto de 58% de chance de estar vivo e livre de progressão em 2 anos. Quando comparado à nivolumabe, houve redução de 48% na chance de progressão.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** IPILIMUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Há evidência científica advindas de um ensaio clínico randomizado de que o tratamento com ipilimumabe e nivolumabe para o tratamento do câncer colorretal metastático ou irressecável, com instabilidade de microssatélites, é ativo e eficaz, com ganhos em taxas de sobrevida livre de progressão, conforme o estudo Checkmate-8HW, com aproximadamente 72% dos pacientes livres de progressão em 2 anos.
No entanto, a associação medicamentosa pleiteada apresenta potencialmente um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço, e para o cenário de primeira linha de tratamento. O impacto orçamentário da terapia pleiteado, 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, no entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; à indicação off-label (não aprovada em bula no Brasil); e 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. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2025 set 18]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2013;17(14):1-240.

3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2007.

4. André T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Lenz HJ, Manzano Mozo JL, Tortora G, Garcia-Carbonero R, Dahan L, Chalabi M, Joshi R, Goekkurt E, Braghiroli MI, Cil T, Cela E, Chen T, Lei M, Dixon M, Abdullaev S, Lonardi S; CheckMate 8HW Investigators. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):2014-26. doi: 10.1056/NEJMoa2402141. PMID: 39602630.

5. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Touchefeu Y, Van Cutsem E, Garcia-Carbonero R, Tougeron D, Mendez GA, Schenker M, de la Fouchardiere C, Limon ML, Yoshino T, Li J, Manzano Mozo JL, Dahan L, Tortora G, Chalabi M, Goekkurt E, Braghiroli MI, Joshi R, Cil T, Aubin F, Cela E, Chen T, Lei M, Jin L, Blum SI, Lonardi S. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025 Feb 1;405(10476):383-95. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4. Epub 2025 Jan 25. Erratum in: Lancet. 2025 Mar 1;405(10480):700. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00352-6. PMID: 39874977.

6. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, García-Alfonso P, Neyns B, Luppi G, Cardin DB, Dragovich T, Shah U, Abdullaev S, Gricar J, Ledeine JM, Overman MJ, Lonardi S. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):161-70. doi: 10.1200/JCO.21.01015. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer [Internet]. London: NICE; 2025 [citado 2025 set 18]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1065

8. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Nivolumab and ipilimumab [Internet]. Ottawa:

CDA-AMC; 2025 [citado 2025 set 18]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-ipilimumab-0

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** De acordo com o relatório médico, datado de 04 de julho de 2025, a parte autora teve diagnóstico de adenocarcinoma de ceco (CID10: C18.9) em novembro de 23, submetida a ileocolectomia em 08/11/23, CEA pré-operatório de 245, AP: pT4B, pN1b (? LFN + 3 massas linofonodais). Iniciou quimioterapia com XELOX por 3 ciclos, seguidos por FOLFOX após colocação de portocath, tendo realizado 4 ciclos de março de 24 a setembro de 24. Devido a progressão de doença em anastomose (sem possibilidade de resgate cirúrgico), iniciou tratamento em segunda linha com FOLFIRI. Constatou progressão de doença devido a elevação progressiva de CEA e tomografia demonstrando aumento do espessamento circunferencial e da infiltração da gordura em alça de fundo cego da anastomose localizada no flanco direito em 05/2025. Foi realizada avaliação molecular da amostra da neoplasia sendo constatado deficiência nas enzimas de reparo do DNA (MLH1 e PMS2) (Evento 1, LAUDO8, Página 1). Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe e ipilimumabe.
O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III) (1,2).
Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, o diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. As opções terapêuticas incluem cirurgia e quimioterapia. Para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa, sugerindo esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (3,4). Os pacientes com Câncer Colorretal (CCR) metastático com instabilidade de microssatélites representam uma população de pacientes na qual a doença tem características distintas, condicionada por alta carga de mutação e neoantígenos específicos mediados por MSI e deficiências em reparo do DNA, apresentando-se mais frequentemente com tumores múltiplos e em idade abaixo de 50 anos (5).