Nota Técnica 573958

Data de conclusão: 02/10/2026 19:05:17

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão da Canoa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 573958

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Nivolumabe e ipilimumabe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Nivolumabe e ipilimumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Outras modalidades de tratamento quimioterápico.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Nivolumabe e ipilimumabe

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Nivolumabe e 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 3, 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).

Custo:
Item: IPILIMUMABE
Descrição: 50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML
Quantidade: 4
Valor Unitário: R$ 19.503,82
Valor Total: R$ 78.015,28
Item: NIVOLUMABE
Descrição: 40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML
Quantidade: 24
Valor Unitário: R$ 3.512,11
Valor Total: R$ 84.290,64
Item: NIVOLUMABE
Descrição: 100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML
Quantidade: 48
Valor Unitário: R$ 8.780,24
Valor Total: R$ 421.451,52
Total: R$ 583.757,44

* 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 julho de 2026 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), apresentou parecer favorável, recomendando o reembolso para o tratamento do câncer colorretal metastático ou irressecável com instabilidade de microssatélites em primeira linha com ipilimumabe e nivolumabe apenas se o custo da combinação for reduzido (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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: Nivolumabe e 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 e com 58% de chance de estar vivo em comparação ao tratamento com quimioterapia.

No entanto, a combinação 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. Cabe destacar que agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução

de preço.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. [citado 01 de novembro de 2020]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude(2)

2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, 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. 2013;

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. NIHR Journals Library; 2007.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

5. Incorporação de nova indicação medicamento Keytruda. Anvisa 2021. Disponível em: ? ?https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao

6. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):2014-2026.
7. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. 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):383-395.
8. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. 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):161-170.
9. Análise do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) , disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1065
10. Análise do Canada's Drug Agency (CDA-AMC), disponível em: https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-ipilimumab-1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 61 anos de idade, apresenta diagnóstico de adenocarcinoma colorretal localizado no ceco e cólon ascendente, caracterizado molecularmente por instabilidade de microssatélites alta e deficiência no sistema de reparo do DNA, além de mutação no gene BRAF. Em maio de 2025, foi submetida a um procedimento cirúrgico para a retirada de parte do intestino, cujo exame anatomopatológico revelou uma lesão de comportamento agressivo com 11,2 cm de extensão, infiltração da membrana que reveste os órgãos abdominais e metástase em gânglio linfático regional. Como tratamento inicial, realizou quimioterapia adjuvante com cinco ciclos de FOLFOX. Em outubro de 2025, exames de imagem constataram a primeira progressão da enfermidade devido ao surgimento de uma nova massa tumoral medindo 9,6 x 8,5 cm na região inferior direita do abdômen, em contato direto com as alças intestinais. Em decorrência disso, instituiu-se uma segunda linha com FOLFIRI, realizando um total de nove ciclos até fevereiro de 2026. Apesar da intervenção, avaliações radiológicas subsequentes demonstraram progressão de doença, com o crescimento da massa abdominal para 13,3 x 11,3 cm em março de 2026. Diante desse quadro, necessitou de internação hospitalar de urgência, sendo manejada com suporte transfusional de concentrado de hemácias e início de radioterapia paliativa. Diante deste cenário pleiteia tratamento paliativo com nivolumabe e ipilimumabe.

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil (1). Eventualmente, as células cancerígenas podem espalhar-se para linfonodos locais e, a seguir, alcançar outros órgãos do corpo, caracterizando o CCR metastático. Os pulmões e o fígado estão entre os locais mais comumente afetados por metástases do CCR (2). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% (2).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa. Para tal, sugerem-se esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe (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).