Nota Técnica 522350

Data de conclusão: 04/06/2026 11:01:41

Paciente

Idade: 65 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 522350-A

CID: C45.0 - Mesotelioma da pleura

Diagnóstico: C45.0 mesotelioma da pleura

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 70 mg IV a cada 6 semanas. Por tempo indeterminado.

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: quimioterapia, radioterapia, e cuidados clínicos 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: Ambos 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).
O estudo CheckMate 743 consistiu em ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, de fase III, conduzido em 103 centros hospitalares distribuídos em 21 países, que avaliou o uso de nivolumabe associado a ipilimumabe no tratamento de primeira linha do mesotelioma pleural maligno irressecável. Foram incluídos pacientes adultos, sem tratamento sistêmico prévio, com diagnóstico histologicamente confirmado de mesotelioma pleural maligno irressecável e status funcional ECOG de 0 ou 1. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber nivolumabe (3 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) associado a ipilimumabe (1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 semanas), por até 2 anos, ou quimioterapia padrão baseada em platina associada a pemetrexede, administrada por até seis ciclos. O desfecho primário avaliado foi sobrevida global. Entre novembro de 2016 e abril de 2018, 713 pacientes foram recrutados, dos quais 605 foram efetivamente randomizados, sendo 303 alocados para o grupo nivolumabe + ipilimumabe e 302 para o grupo quimioterapia. A mediana de idade foi de 69 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (77%), e apenas um paciente já havia sido submetido à terapias sistêmicas prévias. Na análise interina pré-especificada, com mediana de seguimento de 29,7 meses, observou-se ganho estatisticamente significativo em sobrevida global no grupo tratado com nivolumabe associado a ipilimumabe, com mediana de sobrevida global de 18,1 meses, em comparação a 14,1 meses no grupo tratado com quimioterapia convencional (hazard ratio 0,74; IC 96,6% 0,60–0,91; p=0,0020). A taxa de sobrevida global em 2 anos foi de 41% no grupo imunoterapia, comparada a 27% no grupo quimioterapia (8).
Adicionalmente, identificou-se o estudo MAPS2, ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, de fase II, conduzido em 21 hospitais na França, que avaliou o uso de nivolumabe isoladamente ou em associação com ipilimumabe em pacientes com mesotelioma pleural maligno previamente tratados. Foram incluídos pacientes adultos com status funcional ECOG entre 0 e 1, diagnóstico histologicamente confirmado de mesotelioma pleural maligno, progressão da doença após tratamento prévio com quimioterapia baseada em pemetrexede associada à platina em primeira ou segunda linha, doença mensurável por tomografia computadorizada e expectativa de vida superior a 12 semanas. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber nivolumabe em monoterapia (3 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) ou nivolumabe na mesma posologia associado a ipilimumabe (1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 semanas), mantidos até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre março e agosto de 2016, 125 pacientes foram incluídos, sendo 63 alocados para nivolumabe isolado e 62 para a combinação nivolumabe + ipilimumabe. O

desfecho principal foi controle de doença em 12 semanas. Na população por intenção de tratar, observou-se controle da doença em 40% dos pacientes tratados com nivolumabe isoladamente e em 52% daqueles tratados com a combinação. Eventos adversos graves (graus 3–4) ocorreram em 14% dos pacientes no grupo nivolumabe e em 26% no grupo combinação. Na atualização de seguimento publicada posteriormente, a mediana de sobrevida global foi de 11,9 meses no grupo tratado com nivolumabe isolado e de 15,9 meses no grupo tratado com nivolumabe associado a ipilimumabe. As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos foram, respectivamente, 49,2% e 25,4% no grupo monoterapia, e 58,1% e 31,7% no grupo combinação (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ18 CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 19.054,45	R$ 342.980,10
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$ 890.867,44			

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 maio 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 Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) recomenda essa opção terapêutica para o tratamento do mesotelioma maligno apenas em condições específicas, notadamente para pacientes com status funcional ECOG 0 ou 1, desde que o medicamento seja disponibilizado pela empresa fabricante conforme o acordo comercial estabelecido com o sistema de saúde britânico, cujos termos não são detalhados no documento consultado (10).

O pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) recomenda o

reembolso de nivolumabe em associação com ipilimumabe para o tratamento de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno irressecável apenas mediante condições específicas: [1] ausência de tratamento sistêmico prévio para mesotelioma pleural maligno; [2] bom status funcional; e [3] redução do preço da tecnologia. No tocante à avaliação econômica, o comitê destacou que a combinação nivolumabe + ipilimumabe apresenta custo substancialmente superior ao tratamento padrão com pemetrexede associado à quimioterapia baseada em platina, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimada em US$ 300.921 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Segundo a análise do órgão, seria necessária uma redução de preço de pelo menos 72% para ambos os medicamentos para que a tecnologia pudesse ser considerada custo-efetiva, considerando o limiar de US$ 50.000 por QALY adotado na avaliação (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho de 4 meses em sobrevida global quando comparado à quimioterapia em primeira linha. Incerto em segunda linha, visto ausência de grupo comparador.

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

Conclusão

Tecnologia: IPILIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário.
Existe ensaio clínico randomizado de fase III demonstrando benefício da combinação nivolumabe + ipilimumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com mesotelioma maligno irressecável, com ganho aproximado de quatro meses em sobrevida global quando comparado à quimioterapia convencional. Contudo, essa evidência foi produzida em população selecionada, composta exclusivamente por pacientes com bom status funcional (ECOG 0–1), não tendo sido incluídos pacientes com ECOG 2 , como no caso em análise (EVENTO80, DOC3), o que limita a extrapolação direta dos resultados para o contexto clínico da parte autora.
De forma semelhante, as evidências disponíveis para uso em linhas subsequentes de tratamento derivam de estudo de fase II (MAPS2), também conduzido exclusivamente em pacientes com ECOG 0–1, sem inclusão de pacientes com pior performance funcional. Além disso, trata-se de ensaio não comparativo e sem grupo controle com terapia padrão, o que limita conclusões definitivas acerca de superioridade terapêutica em relação às alternativas disponíveis.
Adicionalmente, cumpre destacar que a utilização da combinação ipilimumabe + nivolumabe no presente contexto configura uso off-label, uma vez que, conforme bula vigente do ipilimumabe (7), a indicação aprovada para mesotelioma pleural maligno irressecável restringe-se ao tratamento de primeira linha. Assim, além da ausência de evidências científicas de elevada qualidade metodológica para o cenário clínico específico, há também divergência em relação à indicação regulatória aprovada.

Além do modesto benefício ou incerto, o esquema terapêutico pleiteado apresenta provável perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais 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 deste tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. 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.
Por fim, compreende-se a legítima intenção da parte autora e da equipe assistente em buscar alternativas terapêuticas diante da complexidade do quadro clínico apresentado. Contudo, diante da ausência de evidências científicas de elevada qualidade metodológica que demonstrem benefício clínico robusto para o contexto clínico específico da parte autora, da magnitude de benefício incerta ou potencialmente modesta, bem como da estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável e do elevado impacto orçamentário associado à incorporação da tecnologia, ainda que em demanda individual, entende-se pelo presente parecer desfavorável.
A respeito do eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído, restam incertezas clínicas. Não há estudos ou evidências científicas sobre tal situação. Infelizmente, o principal risco com a suspensão do tratamento fornecido através de antecipação de tutela é o de progressão da doença. No entanto, este risco é inerente de qualquer tratamento oncológico de intuito paliativo, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que eventual progressão da doença ou período de remissão seja inequivocamente causada pelo tratamento. Por fim, não identificamos necessidade de suspensão gradual da medicação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Sterman DH, Litzky LA, Kaiser LR. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Presentation, initial evaluation, and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/presentation-initial-evaluation-and-prognosis-of-malignant-pleural-mesothelioma
2. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Sceurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. novembro de 2008;17(6):525–34.
3. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol. 1o de fevereiro de 1997;145(3):211–8.
4. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de maio de 2018;36(13):1343–73.
5. Pass HI, Tsao AS, Kenneth Rosenzweig K. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Initial management of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-malignant-pleural-mesothelioma
6. Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. J Cancer Res Ther. 2018;14(6):1167–75.

7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Yervoy® (ipilimumabe): solução para diluição para infusão intravenosa. Brasília, DF: ANVISA, [s.d.]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800402
8. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhouir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670.
9. SCHERPEREEL, Arnaud et al. Second- or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial with final overall survival analysis. Annals of Oncology, Oxford, v. 30, n. 11, p. 1748–1757, 2019. Disponível em: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)59971-9/fulltext
10. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma. London: NICE, 2022. (Technology appraisal guidance, TA818). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta818/resources/nivolumab-with-ipilimumab-for-untreated-unresectable-malignant-pleural-mesothelioma-pdf-82613317073605
11. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CADTH reimbursement recommendation: nivolumab (Opdivo) in combination with ipilimumab (Yervoy): unresectable malignant pleural mesothelioma. Ottawa: CADTH, 2021. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0229%20Opdivo-Yervoy%20%20Final%20Rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente feminina, de 64 anos, acometida por mesotelioma da pleura (CID10: C45). Inicialmente diagnosticada em setembro de 2024 (EVENTO12, DOC2), com doença localmente avançada e não passível de ressecção cirúrgica (EVENTO55, DOC2). Iniciou tratamento paliativo com o esquema quimioterápico de carboplatina e pemetrexede, cursando com progressão de doença 6 meses após o início da terapia. Em segunda linha, foi submetida à tratamento com gemcitabina, mas cursou novamente com progressão de doença. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe em terceira linha Cabe destacar que obteve antecipação de tutela em outubro de 2025 (EVENTO14).
O mesotelioma maligno é uma neoplasia rara e insidiosa com prognóstico desfavorável. Ele se origina das superfícies mesoteliais da cavidade pleural, cavidade peritoneal, túnica vaginalis ou pericárdio. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum e devido ao diagnóstico avançado na maioria dos casos, pode ser difícil de tratar (1). A maioria dos casos de mesotelioma pleural ocorre em pacientes com mais de 60 anos e estima-se aproximadamente 3300 casos por ano nos Estados Unidos (2). Sua incidência está diminuindo desde o ano 2000 devido ao melhor controle de exposição ao asbesto que é seu fator de risco mais importante (3).
Os sintomas mais frequentes são dor torácica, dispneia, tosse e rouquidão. Doença metastática é incomum ao diagnóstico, mas quando ocorre pode acometer ossos, fígado ou sistema

nervoso central (1). Mais raramente a doença pode apresentar sintomas agudos quando a neoplasia acomete estruturas vitais, tais como plexo braquial, medula ou até mesmo o coração. Ao exame físico a maioria dos pacientes apresentam derrame pleural e, no caso de doença avançada, massas torácicas podem ser palpadas.
A partir da suspeita clínica o diagnóstico é realizado com exames de imagem tais como raio-x de tórax e tomografia computadorizada com contraste, que podem apresentar espessamento pleural. Esses achados não são específicos do mesotelioma e podem também estar relacionados a outros cânceres de pulmão. Devido a isso, faz-se necessário a realização de uma biópsia da lesão para a confirmação diagnóstica (4).
O prognóstico de pacientes com mesotelioma pleural maligno é ruim. O tratamento pode ser realizado com cirurgia, principalmente para doença limitada e classificada como ressecável, radioterapia e quimioterapia. Mesmo pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia adjuvante. Para pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico, pode ser indicado o tratamento quimioterápico paliativo e radioterapia, geralmente para tratamento sintomático (5).

Tecnologia 522350-B

CID: C45.0 - Mesotelioma da pleura

Diagnóstico: C45.0 mesotelioma da pleura

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 240 mg IV a cada 15 dias. Por tempo indeterminado.

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: NIVOLUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia, radioterapia, e cuidados clínicos 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: Ambos 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).
O estudo CheckMate 743 consistiu em ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, de fase III, conduzido em 103 centros hospitalares distribuídos em 21 países, que avaliou o uso de nivolumabe associado a ipilimumabe no tratamento de primeira linha do mesotelioma pleural maligno irressecável. Foram incluídos pacientes adultos, sem tratamento sistêmico prévio, com diagnóstico histologicamente confirmado de mesotelioma pleural maligno irressecável e status funcional ECOG de 0 ou 1. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber nivolumabe (3 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) associado a ipilimumabe (1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 semanas), por até 2 anos, ou quimioterapia padrão baseada em platina associada a pemetrexede, administrada por até seis ciclos. O desfecho primário avaliado foi sobrevida global. Entre novembro de 2016 e abril de 2018, 713 pacientes foram recrutados, dos quais 605 foram efetivamente randomizados, sendo 303 alocados para o grupo nivolumabe + ipilimumabe e 302 para o grupo quimioterapia. A mediana de idade foi de 69 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (77%), e apenas um paciente já havia sido submetido à terapias sistêmicas prévias. Na análise interina pré-especificada, com mediana de seguimento de 29,7 meses, observou-se ganho estatisticamente significativo em sobrevida global no grupo tratado com nivolumabe associado a ipilimumabe, com mediana de sobrevida global de 18,1 meses, em comparação a 14,1 meses no grupo tratado com quimioterapia convencional (hazard ratio 0,74; IC 96,6% 0,60–0,91; p=0,0020). A taxa de sobrevida global em 2 anos foi de 41% no grupo imunoterapia, comparada a 27% no grupo quimioterapia (8).
Adicionalmente, identificou-se o estudo MAPS2, ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, de fase II, conduzido em 21 hospitais na França, que avaliou o uso de nivolumabe isoladamente ou em associação com ipilimumabe em pacientes com mesotelioma pleural maligno previamente tratados. Foram incluídos pacientes adultos com status funcional ECOG entre 0 e 1, diagnóstico histologicamente confirmado de mesotelioma pleural maligno, progressão da doença após tratamento prévio com quimioterapia baseada em pemetrexede associada à platina em primeira ou segunda linha, doença mensurável por tomografia computadorizada e expectativa de vida superior a 12 semanas. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber nivolumabe em monoterapia (3 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) ou nivolumabe na mesma posologia associado a ipilimumabe (1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 semanas), mantidos até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre março e agosto de 2016, 125 pacientes foram incluídos, sendo 63 alocados para nivolumabe isolado e 62 para a combinação nivolumabe + ipilimumabe. O desfecho principal foi controle de doença em 12 semanas. Na população por intenção de tratar, observou-se controle da doença em 40% dos pacientes tratados com nivolumabe isoladamente e em 52% daqueles tratados com a combinação. Eventos adversos graves (graus 3–4) ocorreram em 14% dos pacientes no grupo nivolumabe e em 26% no grupo combinação. Na atualização de seguimento publicada posteriormente, a mediana de sobrevida global foi de 11,9 meses no grupo tratado com nivolumabe isolado e de 15,9 meses no grupo tratado com nivolumabe associado a ipilimumabe. As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos foram, respectivamente, 49,2% e 25,4% no grupo monoterapia, e 58,1% e 31,7% no grupo combinação (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
IPILIMUMABE	50 MG SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	18	R$ 19.054,45	R$ 342.980,10

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$ 890.867,44		

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 maio 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 Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) recomenda essa opção terapêutica para o tratamento do mesotelioma maligno apenas em condições específicas, notadamente para pacientes com status funcional ECOG 0 ou 1, desde que o medicamento seja disponibilizado pela empresa fabricante conforme o acordo comercial estabelecido com o sistema de saúde britânico, cujos termos não são detalhados no documento consultado (10).

O pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) recomenda o reembolso de nivolumabe em associação com ipilimumabe para o tratamento de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno irressecável apenas mediante condições específicas: [1] ausência de tratamento sistêmico prévio para mesotelioma pleural maligno; [2] bom status funcional; e [3] redução do preço da tecnologia. No tocante à avaliação econômica, o comitê destacou que a combinação nivolumabe + ipilimumabe apresenta custo substancialmente superior ao tratamento padrão com pemetrexede associado à quimioterapia baseada em platina, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimada em US$ 300.921 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Segundo a análise do órgão, seria necessária uma redução de preço de pelo menos 72% para ambos os medicamentos para que a tecnologia pudesse ser considerada custo-efetiva, considerando o limiar de US$ 50.000 por QALY adotado na avaliação (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho de 4 meses em sobrevida global quando comparado à quimioterapia em primeira linha. Incerto em segunda linha, visto ausência de grupo comparador.

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

Conclusão

Tecnologia: NIVOLUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário.
Existe ensaio clínico randomizado de fase III demonstrando benefício da combinação nivolumabe + ipilimumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com mesotelioma maligno irressecável, com ganho aproximado de quatro meses em sobrevida global quando comparado à quimioterapia convencional. Contudo, essa evidência foi produzida em população selecionada, composta exclusivamente por pacientes com bom status funcional (ECOG 0–1), não tendo sido incluídos pacientes com ECOG 2 , como no caso em análise (EVENTO80, DOC3), o que limita a extrapolação direta dos resultados para o contexto clínico da parte autora.
De forma semelhante, as evidências disponíveis para uso em linhas subsequentes de tratamento derivam de estudo de fase II (MAPS2), também conduzido exclusivamente em pacientes com ECOG 0–1, sem inclusão de pacientes com pior performance funcional. Além disso, trata-se de ensaio não comparativo e sem grupo controle com terapia padrão, o que limita conclusões definitivas acerca de superioridade terapêutica em relação às alternativas disponíveis.
Adicionalmente, cumpre destacar que a utilização da combinação ipilimumabe + nivolumabe no presente contexto configura uso off-label, uma vez que, conforme bula vigente do ipilimumabe (7), a indicação aprovada para mesotelioma pleural maligno irressecável restringe-se ao tratamento de primeira linha. Assim, além da ausência de evidências científicas de elevada qualidade metodológica para o cenário clínico específico, há também divergência em relação à indicação regulatória aprovada.
Além do modesto benefício ou incerto, o esquema terapêutico pleiteado apresenta provável perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais 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 deste tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. 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.
Por fim, compreende-se a legítima intenção da parte autora e da equipe assistente em buscar alternativas terapêuticas diante da complexidade do quadro clínico apresentado. Contudo, diante da ausência de evidências científicas de elevada qualidade metodológica que demonstrem benefício clínico robusto para o contexto clínico específico da parte autora, da

magnitude de benefício incerta ou potencialmente modesta, bem como da estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável e do elevado impacto orçamentário associado à incorporação da tecnologia, ainda que em demanda individual, entende-se pelo presente parecer desfavorável.
A respeito do eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído, restam incertezas clínicas. Não há estudos ou evidências científicas sobre tal situação. Infelizmente, o principal risco com a suspensão do tratamento fornecido através de antecipação de tutela é o de progressão da doença. No entanto, este risco é inerente de qualquer tratamento oncológico de intuito paliativo, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que eventual progressão da doença ou período de remissão seja inequivocamente causada pelo tratamento. Por fim, não identificamos necessidade de suspensão gradual da medicação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Sterman DH, Litzky LA, Kaiser LR. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Presentation, initial evaluation, and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/presentation-initial-evaluation-and-prognosis-of-malignant-pleural-mesothelioma
2. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Sceurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. novembro de 2008;17(6):525–34.
3. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol. 1o de fevereiro de 1997;145(3):211–8.
4. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de maio de 2018;36(13):1343–73.
5. Pass HI, Tsao AS, Kenneth Rosenzweig K. UpToDate, Waltham, MA. 2023. Initial management of malignant pleural mesothelioma. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-malignant-pleural-mesothelioma
6. Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. J Cancer Res Ther. 2018;14(6):1167–75.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Yervoy® (ipilimumabe): solução para diluição para infusão intravenosa. Brasília, DF: ANVISA, [s.d.]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800402
8. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhouir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670.
9. SCHERPEREEL, Arnaud et al. Second- or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial with final overall survival analysis. Annals of Oncology, Oxford, v. 30, n. 11, p. 1748–1757, 2019. Disponível em: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)59971-9/fulltext

10. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma. London: NICE, 2022. (Technology appraisal guidance, TA818). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta818/resources/nivolumab-with-ipilimumab-for-untreated-unresectable-malignant-pleural-mesothelioma-pdf-82613317073605
11. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CADTH reimbursement recommendation: nivolumab (Opdivo) in combination with ipilimumab (Yervoy): unresectable malignant pleural mesothelioma. Ottawa: CADTH, 2021. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0229%20Opdivo-Yervoy%20%20Final%20Rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente feminina, de 64 anos, acometida por mesotelioma da pleura (CID10: C45). Inicialmente diagnosticada em setembro de 2024 (EVENTO12, DOC2), com doença localmente avançada e não passível de ressecção cirúrgica (EVENTO55, DOC2). Iniciou tratamento paliativo com o esquema quimioterápico de carboplatina e pemetrexede, cursando com progressão de doença 6 meses após o início da terapia. Em segunda linha, foi submetida à tratamento com gemcitabina, mas cursou novamente com progressão de doença. Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo com ipilimumabe e nivolumabe em terceira linha Cabe destacar que obteve antecipação de tutela em outubro de 2025 (EVENTO14).
O mesotelioma maligno é uma neoplasia rara e insidiosa com prognóstico desfavorável. Ele se origina das superfícies mesoteliais da cavidade pleural, cavidade peritoneal, túnica vaginalis ou pericárdio. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum e devido ao diagnóstico avançado na maioria dos casos, pode ser difícil de tratar (1). A maioria dos casos de mesotelioma pleural ocorre em pacientes com mais de 60 anos e estima-se aproximadamente 3300 casos por ano nos Estados Unidos (2). Sua incidência está diminuindo desde o ano 2000 devido ao melhor controle de exposição ao asbesto que é seu fator de risco mais importante (3).
Os sintomas mais frequentes são dor torácica, dispneia, tosse e rouquidão. Doença metastática é incomum ao diagnóstico, mas quando ocorre pode acometer ossos, fígado ou sistema nervoso central (1). Mais raramente a doença pode apresentar sintomas agudos quando a neoplasia acomete estruturas vitais, tais como plexo braquial, medula ou até mesmo o coração. Ao exame físico a maioria dos pacientes apresentam derrame pleural e, no caso de doença avançada, massas torácicas podem ser palpadas.
A partir da suspeita clínica o diagnóstico é realizado com exames de imagem tais como raio-x de tórax e tomografia computadorizada com contraste, que podem apresentar espessamento pleural. Esses achados não são específicos do mesotelioma e podem também estar relacionados a outros cânceres de pulmão. Devido a isso, faz-se necessário a realização de uma biópsia da lesão para a confirmação diagnóstica (4).
O prognóstico de pacientes com mesotelioma pleural maligno é ruim. O tratamento pode ser realizado com cirurgia, principalmente para doença limitada e classificada como ressecável, radioterapia e quimioterapia. Mesmo pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante e radioterapia adjuvante. Para pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico, pode ser indicado o tratamento quimioterápico paliativo e radioterapia, geralmente para tratamento sintomático (5).