Nota Técnica 349020

Data de conclusão: 16/05/2025 15:49:19

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cruz Alta/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 349020

CID: C15 - Neoplasia maligna do esôfago

Diagnóstico: Neoplasia maligna do esôfago

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: PEMBROLIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: pembrolizumabe 100 mg/4ml - uso contínuo. Aplicar em ambiente hospitalar 200 mg a cada 21 dias, ou seja, 2 frascos/ampola a cada 21 dias por 35 ciclos

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia convencional.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno) que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral (5). Por esse motivo, é classificado como um imunoterápico “anti-PD-1”.
Os estudos que avaliaram uso de pembrolizumabe em cenários clínicos compatíveis com o caso em tela são limitados. Não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados ou mesmo quaisquer estudos comparados.
O estudo KEYNOTE-158, citado pelo prescritor, é um estudo multicoorte, de braço único, aberto, de fase 2, que avaliou a monoterapia com pembrolizumabe em pacientes com tipos de tumores sólidos de ocorrência menos frequente. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, tinham um tumor sólido incurável avançado (ou seja, irressecável ou metastático, ou ambos), e progressão ou intolerância a uma ou mais linhas de terapia padrão. Os tipos de tumores elegíveis (confirmado histologicamente ou citologicamente) eram anal, biliar, cervical, endometrial, mesotelioma, neuroendócrino, salivar, pulmão de pequenas células, tireoide e vulvar. Entre as publicações derivadas do estudo, está disponível análise focada em 105 pacientes que apresentaram elevada carga de mutação tumoral (TMB-H) (13% dos 805 avaliados para TMB, entre os 1066 pacientes tratados nas diversas coortes). Respostas objetivas foram observadas em 29% (IC95% 21 a 39%) os pacientes no grupo TMB-H e em 6% (IC95% 5 a 8%) dos pacientes no grupo “não TMB-H”. Apenas 5 pacientes no grupo TMB-H e 82 pacientes no grupo “não TMB-H” apresentavam um tumor neuroendócrino (respectivamente, 5% e 12% do total de pacientes de cada grupo; nenhum paciente apresentava tumor neuroendócrino esofágico). A sobrevida global foi similar entre os grupos (mediana de cerca de 12 meses) (6).
Potencialmente de maior aplicabilidade ao caso em tela, está disponível análise derivada do KEYNOTE-158 especificamente sobre os pacientes com tumores neuroendócrinos (como mencionado, nenhum dos 107 pacientes incluídos apresentava tumores esofágicos). A taxa de resposta objetiva foi de 3,7% (IC95% 1,0 a 9,3%) - nenhuma resposta completa e quatro respostas parciais. A sobrevida mediana livre de progressão foi de 4,1 meses (7).
Foi identificada publicação de apresentação em congresso que realizou metanálise de cinco estudos utilizando pembrolizumabe no tratamento de tumores neuroendócrinos (incluindo os dados acima descritos do estudo KEYNOTE-158). A taxa de resposta global combinada foi de 5,27% (IC95% 2,23 a 8,31%) e sobrevida livre de progressão ponderada combinada foi de 4,4 meses (IC95% 3 a 7,8%) (8).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML70 SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML		R$ 15.118,81	R$ 1.058.316,70

* 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. Não foram identificados estudos econômicos sobre o pembrolizumabe para o cenário em tela, seja no contexto nacional ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem dados para estimar efetividade comparada. Espera-se uma taxa de resposta de menos de 5%, com mediana de sobrevida livre de progressão de cerca de 4,1 meses (considerando dados de tumores neuroendócrinos em geral).

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

Conclusão

Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Considerando a esparsa evidência disponível, entendemos que há impossibilidade de estimativa de benefício incremental (ou seja, de estimar o quanto o uso do fármaco pleiteado poderia mudar a história natural da doença, levando a aumento real de sobrevida ou qualidade de vida ao paciente). Ainda, mesmo os dados observados em estudos de braço único apontam para baixa taxa de resposta e sobrevida limitada. Nesse cenário, considerando ainda a ausência de avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e o alto custo da intervenção pleiteada - que não encontra qualquer correlação com demonstração de benefício clínico - 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. Awada H, Hajj Ali A, Bakhshwin A, Daw H. High-grade large cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2023 Apr 7;17(1):144. doi: 10.1186/s13256-023-03879-0. PMID: 37024958; PMCID: PMC10080843.

2. Zhaohai Yang. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system. In UpToDate, https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-

neuroendocrine-neoplasms-arising-in-the-digestive-system

3. Deng HY, Ni PZ, Wang YC, Wang WP, Chen LQ. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinical characteristics and prognostic evaluation of 49 cases with surgical resection. J Thorac Dis. 2016 Jun;8(6):1250-6. doi: 10.21037/jtd.2016.04.21. PMID: 27293844; PMCID: PMC4886019.

4. Tustumi F, Takeda FR, Uema RH, Pereira GL, Sallum RA, Cecconello I. Primary neuroendocrine neoplasm of the esophagus - Report of 14 cases from a single institute and review of the literature. Arq Gastroenterol. 2017 Jan-Mar;54(1):4-10. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-01. PMID: 28079231.

5. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/

6. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32919526.

7. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, Bergsland E, Shah M, Fakih M, Takahashi S, Piha-Paul SA, O'Neil B, Thomas S, Lolkema MP, Chen M, Ibrahim N, Norwood K, Hadoux J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. Clin Cancer Res. 2020 May 1;26(9):2124-2130. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3014. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31980466; PMCID: PMC7811789.

8. Akshit Chitkara et al., Efficacy and safety of pembrolizumab in advanced neuroendocrine tumors (NETs): A meta-analysis of clinical trials.. JCO Glob Oncol 9, 165-165(2023). DOI:10.1200/GO.2023.9.Supplement_1.165

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 62 anos com diagnóstico de neoplasia de esôfago, do tipo carcinoma neuroendócrino (Evento 1, ATESTMED11) (não estão disponíveis em processo laudos de exames anatomopatológicos e imunohistoquímicos), com doença localmente avançada sem possibilidade de tratamento cirúrgico. Há descrição de tratamento com quimioterapia (esquema carboplatina e paclitaxel) e radioterapia, e de novo ciclo de quimioterapia (re-exposição à carboplatina e paclitaxel) após recidiva/progressão da doença.

Laudo descreve que avaliação molecular resultou em carga de mutação tumoral (TMB) de 10,1 mutações por megabase, e nesse cenário foi indicado tratamento com pembrolizumabe, pleiteado em processo.

Tumores do esôfago predominantemente apresentam histologia de células escamosas ou de adenocarcinoma; no entanto, outros tipos, como tumores estromais, leiomiomas, leiomiossarcomas, bem como neoplasias neuroendócrinas existem, embora sua incidência seja rara (1).

As neoplasias neuroendócrinas (neuroendocrine neoplasms, NENs) são definidas como neoplasias epiteliais com diferenciação neuroendócrina predominante e, uma vez que as células neuroendócrinas são amplamente distribuídas por todo o corpo, podem surgir na maioria dos órgãos. Uma das sub categorias de NENS é composta de tumores neuroendócrinos bem diferenciados (neuroendocrine tumors, NETs). Esses tumores eram tradicionalmente chamados de tumores carcinoides (no trato gastrointestinal tubular) e NETs pancreáticos (tumores de células das ilhotas), respectivamente (2). Apenas 0,04% de todos os carcinomas neuroendócrinos apresentam-se como esofágicos, e esses tumores representam apenas 0,4% a 2,0% de todas as malignidades esofágicas (1).

Não há diretrizes de tratamento para essas neoplasias, e de forma geral esses tumores apresentam mau prognóstico, particularmente quando não são candidatos à ressecção cirúrgica (1,3,4).