

NOTA TÉCNICA 10979**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível**COMARCA:** Belo Horizonte**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 39 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Pembrolizumabe, Gencitabina e Cisplatina**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** COLANGIOCARCINOMA IRRESSECÁVEL**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 14463**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2026.0010979**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

DETERMINO a imediata consulta ao Núcleo de Apoio Técnico do Judiciário (NATJUS), instruindo-se o expediente eletrônico com a cópia integral da petição inicial, do relatório médico e da negativa administrativa, para que, no prazo de 72 horas, responda aos seguintes quesitos:

Considerando o diagnóstico clínico de colangiocarcinoma intra-hepático avançado, a terapia combinada com Pembrolizumabe, Gencitabina e Cisplatina é, à luz das evidências científicas atuais (incluindo os dados do estudo KEYNOTE-966), uma abordagem com eficácia e segurança demonstradas para este cenário?

R: Pembrolizumabe associado à gemcitabina e cisplatina é um esquema de primeira linha aprovado pela FDA para colangiocarcinoma irressecável ou metastático

A ausência de definição do sítio primário no laudo de imuno-histoquímica, isoladamente, é suficiente para afastar a indicação terapêutica

quando o diagnóstico clínico é estabelecido por correlação com outros exames (clínicos, radiológicos e anatomopatológicos)?

R: Sem elementos para avaliar, necessário perícia médica com especialista.

Para uma paciente com o diagnóstico e estágio da doença da autora, existem outras alternativas terapêuticas, disponíveis no rol da ANS ou de uso corrente no SUS, que possuam eficácia comparável à da associação pleiteada para controle da doença e aumento da sobrevida?

R: De acordo com literatura consultada o tratamento solicitado é o de primeira linha.

Quais as consequências clínicas esperadas com o adiamento do início do tratamento combinado prescrito? A demora, ainda que por curto período, pode implicar em progressão da doença, perda da janela terapêutica ou redução da expectativa de sobrevida de forma clinicamente significativa, conforme alertado no relatório médico?

R: Trata-se de doença grave e de mal prognóstico.

A associação de Pembrolizumabe à quimioterapia com Gencitabina e Cisplatina já é recomendada em diretrizes clínicas de sociedades de especialidade (como NCCN, ASCO, ESMO, SBOC) para o tratamento de primeira linha do câncer de vias biliares/colangiocarcinoma avançado?

R; Sim.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

DADOS DE LITERATURA (COPILADOS)

Pembrolizumabe associado à gemcitabina e cisplatina é um esquema de primeira linha aprovado pela FDA para colangiocarcinoma irresssecável ou metastático, com base no estudo de fase 3 KEYNOTE-966, que

demonstrou benefício estatisticamente significativo de sobrevida global (SG) em comparação com gencitabina e cisplatina isoladas. [1]

Esquema posológico (KEYNOTE-966)

- ✓ **Pembrolizumabe** 200 mg IV a cada 3 semanas (ou 400 mg IV a cada 6 semanas, conforme bula atual) no Dia 1, por até 35 ciclos (máximo de 2 anos). [1-2]
- ✓ **Gencitabina** 1000 mg/m² IV nos Dias 1 e 8, a cada 3 semanas, sem limite de número de ciclos (mantida a critério médico). [1]
- ✓ **Cisplatina** 25 mg/m² IV nos Dias 1 e 8, a cada 3 semanas, limitada a **8 ciclos**. [1]
- ✓ O pembrolizumabe deve ser administrado antes da quimioterapia quando aplicados no mesmo dia. [2]
- ✓ Resultados de eficácia
- ✓ No KEYNOTE-966 (n=1069, colangiocarcinoma/câncer de trato biliar irresssecável localmente avançado ou metastático, sem tratamento sistêmico prévio), a adição de pembrolizumabe resultou em:
 - ✓ **SG mediana de 12,7 meses vs. 10,9 meses** com placebo + quimioterapia (HR 0,83; IC 95% 0,72–0,95; p=0,0034 unilateral). [1]
 - ✓ Sobrevida em 24 meses de 25% vs. 18%. [1]
 - ✓ Duração mediana de resposta maior (9,7 vs. 6,9 meses na análise interina inicial), embora a taxa de resposta objetiva (29% em ambos os braços) e a sobrevida livre de progressão (6,5 vs. 5,6 meses) não tenham mostrado diferença clinicamente relevante. [3]
 - ✓ Qualidade de vida relacionada à saúde foi preservada com a adição de pembrolizumabe, sem deterioração significativa em comparação ao placebo.

Segurança

Eventos adversos de grau 3–4 ocorreram em 79% (pembrolizumabe) vs. 75% (placebo); óbitos relacionados a evento adverso relacionado ao tratamento foram numericamente maiores no braço pembrolizumabe (2% vs. 1%). [1] Interrupções do pembrolizumabe por eventos adversos ocorreram em 55% dos pacientes, principalmente por citopenias, febre, fadiga, colangite e alterações hepáticas/obstrução biliar. [2]

Esse regime é comparável, em magnitude de benefício, ao durvalumabe + gencitabina/cisplatina (TOPAZ-1), também aprovado pela FDA para a mesma indicação; ambos validam a adição de inibidores de checkpoint (PD-1/PD-L1) à quimioterapia padrão como novo padrão de primeira linha para câncer de trato biliar avançado, incluindo colangiocarcinoma. [5] Uma meta-análise combinando os dois estudos mostrou HR agrupado de 0,82 para SG e 0,81 para SLP, com baixa heterogeneidade entre eles. A seguir, o forest plot dessa análise combinada:

Uma metanálise apresentada no ASCO 2026 sugere que, entre inibidores de checkpoint associados a gencitabina/cisplatina no colangiocarcinoma avançado, **durvalumabe pode oferecer benefício numericamente maior que pembrolizumabe** (SG mediana combinada de 14,1 vs. 12,8 meses, respectivamente, na análise agrupada incluindo estudos observacionais), embora análises restritas a ensaios randomizados confirmem benefício de SG com imunoterapia + quimioterapia versus quimioterapia isolada (12,82 vs. 11,1 meses; HR 0,78) sem diferença significativa em SLP; esses achados de eficácia diferencial entre PD-1 e PD-L1 são hipóteses geradas por dados combinados e requerem confirmação prospectiva. [7]

IV – CONCLUSÃO

- ✓ **Pembrolizumabe associado à gemcitabina e cisplatina é um esquema de primeira linha aprovado pela FDA para colangiocarcinoma irresssecável ou metastático,**
- ✓ **Medicação está bem indicada para doença informada**

V – REFERÊNCIAS:

1.Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin Compared With Gemcitabine and Cisplatin Alone for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (KEYNOTE-966): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial.

 Lancet. 2023. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al.RCT

2.FDA approves pembrolizumab with chemotherapy for biliary tract cancer | FDA.

Food and Drug Administration. 2023.

3.Biliary tract cancer: frontline pembrolizumab hits KEYNOTE.

 Nature Reviews. Clinical Oncology. 2023. Killock D.Opinion

4.Health-Related Quality of Life in Participants With Advanced Biliary Tract Cancer From the Randomized Phase III KEYNOTE-966 Study.

Journal of Hepatology. 2025. Yoo C, Ueno M, Klumpen HJ, et al.

5.FDA Approval Summary: Durvalumab and Pembrolizumab, Immune Checkpoint inhibitors for the Treatment of Biliary Tract Cancer.

Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2024. Casak SJ, Kumar V, Song C, et al.

6.PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as the first line treatment for advanced biliary tract cancer: a pooled analysis of KEYNOTE-966 and TOPAZ-1 trails.

World Journal of Surgical Oncology. 2025. Wang J, Xu Y, Hong B, et al.SR

7. Durvalumab or pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy for advanced cholangiocarcinoma: A meta-analysis.

Journal of Clinical Oncology. 2026. Esmail A, Abdelrahim S, Hamadneh Y, et al.

VI – DATA: 15/09/2026

NATJUS TJMG