



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA®
pembrolizumabe

APRESENTAÇÕES

KEYTRUDA®

Solução injetável de

- 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (veja 1. INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

KEYTRUDA®

Cada frasco-ampola contém 100 mg de pembrolizumabe em 4 mL de solução (25 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

• Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irresssecável.

KEYTRUDA® como monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

• Câncer de pulmão de células não pequenas

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático.

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:

- em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou
- metastático

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com KEYTRUDA®.

• Carcinoma urotelial

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia contendo platina ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina.

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado.

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), com carcinoma *in-situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam inelegíveis ou optaram por não se submeter à cistectomia.

• Câncer gástrico

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1) conforme determinado por exame validado, com progressão da doença em ou após duas ou mais linhas de terapias anteriores incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu.

- Linfoma de Hodgkin Clássico

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado.

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos, com LHc refratário, ou LHc que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia.

- Carcinoma de células renais

KEYTRUDA®, em combinação com axitinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático.

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com RCC com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência após nefrectomia, ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas.

- Câncer de cabeça e pescoço

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente e que possuam expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1).

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia a base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente.

- Câncer esofágico

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia a base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático, em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 .

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica.

- Câncer Colorretal

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA.

- Câncer endometrial

KEYTRUDA®, em combinação com lenvatinibe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado, que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior, em qualquer cenário, e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia.

- Câncer de mama triplo-negativo

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia, é indicado para tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo (TNBC) localmente recorrente irressecável ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática.

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.

- Câncer Cervical

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 , conforme determinado por exame validado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Melanoma

KEYNOTE-006: Estudo controlado em pacientes com melanoma sem tratamento prévio com ipilimumabe

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no KEYNOTE-006, um estudo de Fase III, multicêntrico e controlado do tratamento de melanoma metastático ou irressecável em pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe e que haviam recebido uma ou nenhuma terapia sistêmica prévia. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber KEYTRUDA®, na dose de 10 mg/kg a cada duas (n = 279) ou três (n = 277) semanas, ou ipilimumabe (n = 278). A randomização foi estratificada por linha de terapia, ECOG *performance status* (PS) e *status* de expressão de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou que recebiam imunossupressores; com hipersensibilidade grave prévia a outros anticorpos monoclonais; e com infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C. Não se exigiu que os pacientes com melanoma com mutação BRAF V600E tivessem recebido terapia anterior com um inibidor de BRAF.

Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. A avaliação do *status* do tumor foi realizada em 12 semanas, depois a cada 6 semanas até a semana 48, e, a partir de então, a cada 12 semanas.

Dos 834 pacientes no KEYNOTE-006, 60% eram homens, 44% tinham ≥ 65 anos (a mediana de idade foi de 62 anos [faixa de 18 a 89]) e 98% eram brancos. Sessenta e seis por cento não tinham recebido terapias sistêmicas prévias e, portanto, receberam a terapia do estudo como tratamento de primeira linha, enquanto 34% haviam recebido uma terapia prévia e, portanto, receberam a terapia do estudo como tratamento de segunda linha. Trinta e um por cento tinham um ECOG PS de 1 e 69% tinham um ECOG PS de 0. Oitenta por cento dos pacientes tiveram resultado positivo para PD-L1 (expressão de PD-L1 de membrana por $\geq 1\%$ das células tumorais, conforme avaliado prospectivamente por um ensaio de pesquisa para imuno-histoquímica com o anticorpo anti-PD-L1 22C3) e 18% tiveram resultado negativo para PD-L1. Sessenta e cinco por cento dos pacientes eram estágio M1c, 32% apresentavam LDH elevada e 9% tinham metástases cerebrais. As mutações do BRAF foram relatadas em 302 (36%) dos pacientes. Entre os pacientes com tumor com mutação BRAF, 139 (46%) haviam sido tratados previamente com um inibidor de BRAF. As características basais foram bem equilibradas entre os braços de tratamento.

As medidas do desfecho primário de eficácia foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP; conforme avaliado por revisão da Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) utilizando o Response Evaluation Criteria in Solid Tumor [RECIST 1.1]). As medidas do desfecho secundário de eficácia foram taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta. A Tabela 1 resume as principais medidas de eficácia.

Tabela 1: Resposta a KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada duas ou três semanas em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio com ipilimumabe no KEYNOTE-006

Desfecho	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas n = 277	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 2 semanas n = 279	Ipilimumabe n = 278
SG*			
Número (%) de pacientes com evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor de p^{\ddagger}	0,00358	0,00052	---
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (ND; ND)	Não alcançado (ND; ND)	Não alcançado (13; ND)
SLP[§] por IRO[¶]			
Número (%) de pacientes com evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Valor de p^{\ddagger}	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediana em meses (IC 95%)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Melhor resposta global[§] por IRO[¶]			
TRO% (IC 95%)	33% (27; 39)	34% (28; 40)	12% (8; 16)
Resposta completa %	6%	5%	1%
Resposta parcial %	27%	29%	10%
Duração da resposta[§] por IRO[¶]			
Mediana em meses (faixa)	Não alcançado (2,0+; 22,8+)	Não alcançado (1,8+; 22,8)	Não alcançado (1,1+; 23,8+)
% em andamento em 12 meses ^b	79%	75%	79%

* Baseada em uma segunda análise interina.

[†] Razão de risco (KEYTRUDA® comparado ao ipilimumabe) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

[‡] Baseado no teste log-rank estratificado.

[§] Baseada em uma primeira análise interina.

[¶] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1.

^a Baseada nos pacientes com uma melhor resposta global, como resposta parcial ou completa confirmada na análise final.

^b Baseada em estimativas de Kaplan-Meier.

ND = não disponível.

A análise final foi realizada após todos os pacientes terem concluído, pelo menos, 21 meses de acompanhamento. A análise final da SG foi realizada após a ocorrência de eventos com 383 pacientes, sendo 119 no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, 122 no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e 142 no do ipilimumabe. A razão de risco (RR) da SG, *versus* a com o ipilimumabe, foi de 0,68 (IC 95%: 0,53, 0,86; $p < 0,001$) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, e de 0,68 (IC 95%: 0,53, 0,87; $p < 0,001$) entre os tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas. As taxas de SG em 18 e 24 meses foram de 62% e 55%, respectivamente, com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas; de 60% e 55%, respectivamente, com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e de 47% e 43%, respectivamente, com o ipilimumabe. Na análise final, realizou-se uma avaliação de longa duração da SLP a partir de eventos com 566 pacientes, sendo 183 no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, 181 no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e 202 no do ipilimumabe. A RR da SLP, *versus* a com o ipilimumabe, foi de 0,61 (IC 95%: 0,50, 0,75) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, e de 0,61 (IC 95%: 0,50, 0,75) entre os tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas (veja as figuras 1 e 2). A porcentagem de respondedores com duração da resposta em 18 meses foi de 68% no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, de 71% no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e de 70% no do ipilimumabe.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população intenção de tratar)

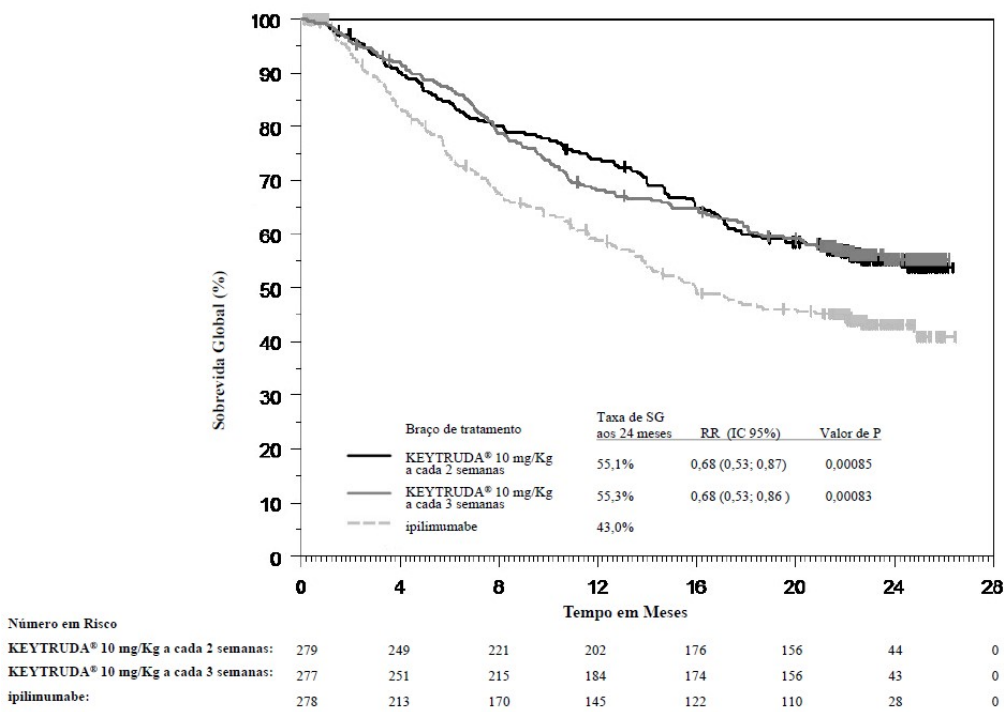
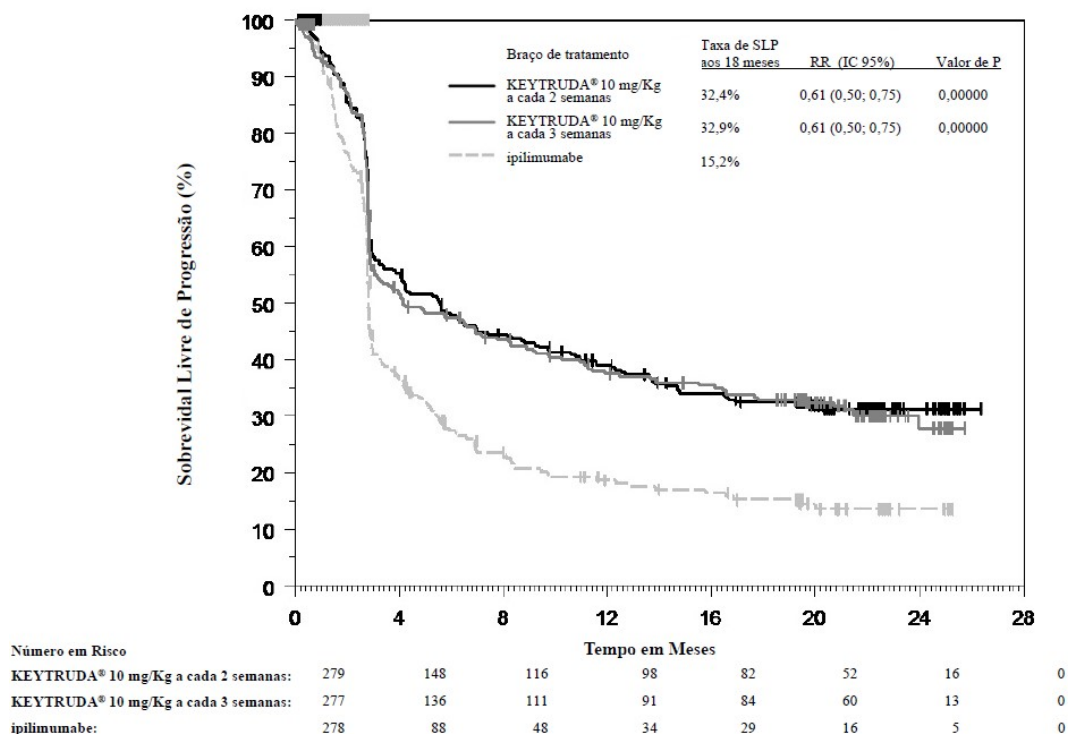


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (baseada no IRO) por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população intenção de tratar)



Análise de subpopulação por status de mutação BRAF

Realizou-se uma análise de subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-006 entre os pacientes com BRAF do tipo selvagem, os com mutação BRAF sem tratamento prévio com um inibidor de BRAF e os com mutação BRAF e tratamento prévio com um inibidor de BRAF. As razões de risco (RRs) de SLP (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/kg a cada duas ou três semanas] *versus* ipilimumabe) foram de 0,61 (IC 95%: 0,49; 0,76) para BRAF do tipo selvagem, 0,52 (IC 95%: 0,35; 0,78) para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 0,76 (IC 95%: 0,51; 1,14) para mutação BRAF com tratamento prévio com um inibidor de BRAF. As RRs de SG com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foram de 0,68 (IC 95%: 0,52; 0,88) para BRAF do tipo selvagem, 0,70 (IC 95%: 0,40; 1,22) para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 0,66 (IC 95%: 0,41; 1,04) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. A TRO com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foi de 38% *versus* 14% para BRAF do tipo selvagem, 41% *versus* 15% para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 24% *versus* 10% para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF.

Análise de subpopulação por status PD-L1

Realizou-se uma análise de subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-006 em pacientes que eram PD-L1 positivo *versus* pacientes que eram PD-L1 negativo. As RRs de SLP (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/kg a cada duas ou três semanas] *versus* ipilimumabe) foram de 0,53 (IC 95%: 0,44; 0,65) para pacientes que eram PD-L1 positivo e 0,87 (IC 95%: 0,58; 1,30) para pacientes que eram PD-L1 negativo. As RRs de SG com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foram de 0,63 (IC 95%: 0,50; 0,80) para pacientes que eram PD-L1 positivo e 0,76 (IC 95%: 0,48; 1,19) para pacientes que eram PD-L1 negativo.

KEYNOTE-002: Estudo controlado de pacientes com melanoma previamente tratados com ipilimumabe

A eficácia de KEYTRUDA® foi analisada no KEYNOTE-002, um estudo multicêntrico e controlado do tratamento de melanoma metastático ou irrecsectável em pacientes previamente tratados com ipilimumabe e, se houvesse mutação BRAF V600 positiva, com um inibidor de BRAF ou MEK. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg (n = 180) ou 10 mg/kg (n = 181) a cada três semanas ou quimioterapia (n = 179; incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel). O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou que recebiam imunossuppressores; pacientes com histórico de reações adversas imunomediadas graves ou com risco de morte com o tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou Grau 3 que requeira tratamento com corticosteroide (dose superior a 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas; hipersensibilidade grave prévia a outros anticorpos monoclonais; histórico de pneumonia ou doença pulmonar intersticial; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C.

Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. A avaliação do status do tumor foi realizada em 12 semanas, depois a cada 6 semanas até a semana 48, e, a partir de então, a cada 12 semanas. Pacientes em quimioterapia que tiveram progressão da doença verificada independentemente após a primeira avaliação agendada estavam aptos para participar da análise cruzada e receber 2 mg/kg ou 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada 3 semanas de forma duplo-cega.

Dos 540 pacientes no KEYNOTE-002, 61% eram homens, 43% tinham ≥ 65 anos (a mediana de idade foi de 62 anos [faixa de 15 a 89]) e 98% eram brancos. Oitenta e dois por cento dos pacientes eram estágio M1c, 73% tinham recebido, no mínimo, duas e 32% tinham recebido três ou mais terapias sistêmicas prévias para melanoma avançado. Quarenta e cinco por cento tinham um ECOG PS de 1, 40% apresentavam LDH elevada e 23% tinham um tumor com mutação BRAF. As características basais foram bem equilibradas entre os braços de tratamento.

As medidas do desfecho primário de eficácia foram SLP (conforme avaliado por revisão IRO utilizando RECIST 1.1) e SG. As medidas do desfecho secundário de eficácia foram SLP (de acordo com o avaliado pelo pesquisador utilizando RECIST 1.1), TRO e duração da resposta. A Tabela 2 resume as principais medidas de eficácia em pacientes previamente tratados com ipilimumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e a quimioterapia na análise final da SG, que não foi ajustada para potenciais efeitos de confusão da análise cruzada. Dos pacientes distribuídos randomicamente para o braço de quimioterapia, 55% passaram por análise cruzada e receberam tratamento subsequente com KEYTRUDA®.

Tabela 2: Resposta a KEYTRUDA® 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada três semanas em pacientes com melanoma metastático ou irressuscável no KEYNOTE-002

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas n = 180	KEYTRUDA® 10 mg/kg cada 3 semanas n = 181	Quimioterapia n = 179
SG*			
Número (%) de pacientes com evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor de p [‡]	0,117	0,011 [§]	---
Mediana em meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
SLP[§] por IRO[†]			
Número (%) de pacientes com evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
Valor de p [‡]	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana em meses (IC 95%)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Média em meses (IC 95%) [#]	5,4 (4,7; 6,0)	5,8 (5,1; 6,4)	3,6 (3,2; 4,1)
SLP[§] por INV^b			
Número (%) de pacientes com evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,62)	0,41 (0,32; 0,52)	---
Valor de p [‡]	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,7 (2,9; 5,4)	5,4 (3,8; 6,8)	2,6 (2,4; 2,8)
Média em meses (IC 95%) [#]	5,8 (5,2; 6,4)	6,5 (5,8; 7,1)	3,7 (3,2; 4,1)
Melhor resposta global por IRO*			
TRO% (IC 95%)	21% (15; 28)	25% (19; 32)	4% (2; 9)
Resposta completa %	2%	3%	0%
Resposta parcial %	19%	23%	4%
Duração de resposta^{b, #} por IRO[†]			
Mediana em meses (faixa)	22,8(1,4+; 25,3+)	Não alcançada (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8+; 11,3)
% em andamento em 12 meses ^â	73%	79%	Não alcançada ^â

*Baseada na análise final

[†] Razão de risco (KEYTRUDA® comparado à quimioterapia) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

[‡] Baseada no teste log-rank estratificado.

[§] Baseada na segunda análise interina [†] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1.

[#] Tempo médio de sobrevida livre de progressão restrito com base no acompanhamento de 12 meses.

^b INV = avaliação do pesquisador utilizando o RECIST 1.1.

^â Baseada nos pacientes com uma melhor resposta global, como resposta parcial ou completa confirmada na análise final.

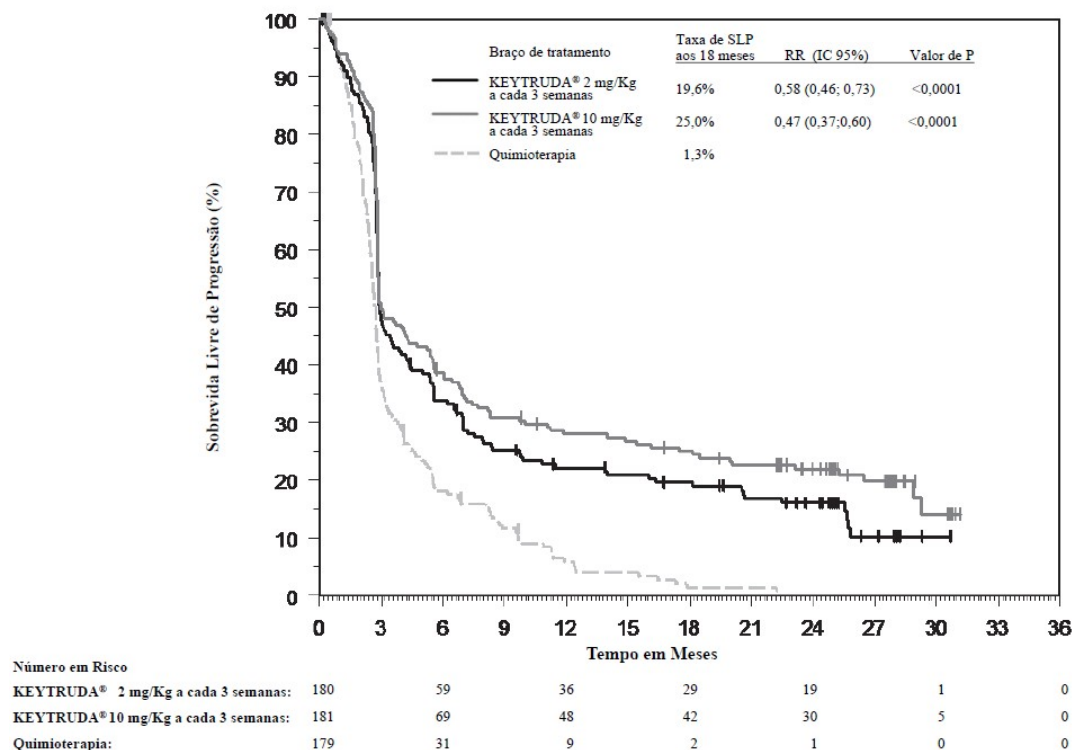
^â Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.

^ê Estatisticamente insignificante após o ajuste para multiplicidade

^â O tempo máximo de acompanhamento dos pacientes que seguiam em tratamento no braço da quimioterapia foi de 11,3 meses; Esses pacientes continuam sob acompanhamento.

Na análise final, realizou-se uma avaliação de longa duração da SLP a partir de 466 eventos, sendo 150 com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas, 144 com KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas e 172 com a quimioterapia. A RR da SLP, *versus* quimioterapia, foi de 0,58 (IC 95%: 0,46, 0,73) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas e 0,47 (IC 95%: 0,37, 0,60) para pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas (Figura 3).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (baseada no IRO) por braço de tratamento no KEYNOTE-002 (população intenção de tratar)



Status de mutação BRAF

Realizou-se uma análise de subgrupo do KEYNOTE-002 em pacientes com BRAF do tipo selvagem (n = 415; 77%) ou mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF (n = 125; 23%). As razões de risco (RRs) de SLP (pembrolizumabe agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada três semanas] *versus* quimioterapia) foram de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65) para BRAF do tipo selvagem e de 0,56 (IC 95%: 0,37; 0,85) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SLP para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,51 (IC 95%: 0,39; 0,67) para BRAF do tipo selvagem e 0,74 (IC 95%: 0,46; 1,18) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SG para pembrolizumabe agrupado *versus* quimioterapia foram de 0,83 (IC 95%: 0,60; 1,15) para BRAF do tipo selvagem e 0,82 (IC 95%: 0,47; 1,43) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SG para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,80 (IC 95%: 0,55; 1,18) para BRAF do tipo selvagem e 1,03 (IC 95%: 0,55; 1,91) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. A TRO para pembrolizumabe agrupado e pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foi de 27% e 25% *versus* 6% para BRAF do tipo selvagem e 12% e 9% *versus* 0% para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF.

Status de PD-L1

Realizou-se uma análise de subgrupo do KEYNOTE-002 em pacientes que eram PD-L1 positivo (escore de proporção Allred ≥ 2 , representando expressão de membrana de PD-L1 em $\geq 1\%$ das células tumorais) *versus* pacientes que eram PD-L1 negativo (escore de proporção Allred de 0 ou 1). A expressão de PD-L1 foi testada retrospectivamente por ensaio de pesquisa imuno-histoquímica com o anticorpo 22C3 anti-PD-L1. Entre os pacientes que eram avaliáveis para expressão de PD-L1 (78%), 69% (n = 291) eram PD-L1 positivo e 31% (n = 130) eram PD-L1 negativo. As RRs de SLP (pembrolizumabe agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas] *versus* quimioterapia) foram de 0,52 (IC 95%: 0,39; 0,68) para pacientes PD-L1 positivo e 0,60 (IC 95%: 0,38; 0,94) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SLP para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,54 (IC 95%: 0,39; 0,75) para pacientes PD-L1 positivo e 0,89 (IC 95%: 0,53; 1,50) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SG para pembrolizumabe agrupado *versus* quimioterapia foram de 0,82 (IC 95%: 0,55; 1,23) para pacientes PD-L1 positivo e 0,77 (IC 95%: 0,43; 1,37) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SG para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,93 (IC 95%: 0,58; 1,49) para pacientes PD-L1 positivo e 1,19 (IC 95%: 0,58; 2,46) para pacientes PD-L1 negativo. As TROs para pembrolizumabe agrupado e para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 26% e 23% *versus* 4% para pacientes PD-L1 positivo e 15% e 11% *versus* 8% para pacientes PD-L1 negativo.

KEYNOTE-001: Estudo aberto em pacientes com melanoma

A eficácia de KEYTRUDA® foi também avaliada em um estudo aberto não controlado do tratamento de melanoma metastático ou irrissecável. A eficácia foi avaliada em 276 pacientes de duas coortes definidas do KEYNOTE-001, uma das quais incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe (e, se houvesse mutação BRAF V600 positiva, com um inibidor de BRAF ou de MEK) e a outra que incluiu pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada três semanas. Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os critérios de exclusão foram semelhantes aos do KEYNOTE-002.

Dos 89 pacientes recebendo 2 mg/kg de KEYTRUDA® que haviam sido previamente tratados com ipilimumabe, 53% eram homens e 33% tinham ≥ 65 anos de idade. A mediana de idade foi de 59 anos (faixa de 18 a 88). Todos, com exceção de dois pacientes, eram brancos. Oitenta e quatro por cento dos pacientes eram estágio M1c e 8% tinham histórico de metástases cerebrais. Setenta e oito por cento dos pacientes haviam recebido, no mínimo, duas e 35% haviam recebido três ou mais terapias sistêmicas prévia para melanoma avançado. As mutações do BRAF foram relatadas em 13% da população do estudo.

Dos 51 pacientes recebendo 2 mg/kg de KEYTRUDA® sem tratamento prévio com ipilimumabe, 63% eram homens e 35% tinham ≥ 65 anos de idade. A mediana de idade foi de 60 anos (faixa de 35 a 80). Todos, com exceção de um paciente, eram brancos. Sessenta e três por cento dos pacientes eram estágio M1c e 2% tinham histórico de metástases cerebrais. Quarenta e cinco por cento não haviam recebido terapias anteriores para melanoma avançado. As mutações do BRAF foram relatadas em 39% da população do estudo.

A medida do desfecho primário de eficácia foi TRO, conforme avaliada por revisão independente que utilizou respostas confirmadas e o RECIST 1.1. As medidas do desfecho secundário de eficácia foram taxa de controle de doença (TCD; incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável), duração da resposta, SLP e SG. A resposta tumoral foi avaliada em intervalos de 12 semanas. A Tabela 3 resume as principais medidas de eficácia em pacientes previamente tratados ou sem tratamento prévio com ipilimumabe que receberam KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg com base em um período mínimo de acompanhamento de 30 meses para todos os pacientes.

Tabela 3: Resposta a KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada três semanas em pacientes com melanoma metastático ou irressecável no KEYNOTE-001

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes previamente tratados com ipilimumabe n = 89	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe n = 51
Melhor resposta global[†] por IRO[†]		
TRO% (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Taxa de controle da doença [‡]	48%	49%
Resposta completa	7%	12%
Resposta parcial	19%	24%
Doença estável	20%	14%
Duração da resposta[§]		
Mediana em meses (faixa)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% em andamento em 24 meses [¶]	75% [¶]	71% [¶]
SLP		
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Taxa de SLP em 12 meses	34%	38%
SG		
Mediana em meses (IC 95%)	18,9 (11; não disponível)	28,0 (14; não disponível)
Taxa de SG em 24 meses	44%	56%

* Inclui pacientes sem doença mensurável por radiologia independente no período basal

[†] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1

[‡] Baseada na melhor resposta da doença estável ou em uma resposta superior

[§] Baseada em pacientes com uma resposta confirmada pela revisão independente a partir da data em que houve o primeiro registro de resposta; n = 23 para pacientes previamente tratados com ipilimumabe; n = 18 para pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe.

[¶] Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

Os resultados para os pacientes previamente tratados com ipilimumabe (n = 84) e os sem tratamento prévio com ipilimumabe (n = 52) que receberam 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada três semanas foram semelhantes aos observados em pacientes que receberam 2 mg/kg de KEYTRUDA® a cada três semanas.

Melanoma ocular

Existem dados limitados sobre a segurança e a eficácia de KEYTRUDA® em pacientes com melanoma ocular.

Em 20 indivíduos com melanoma ocular incluídos no KEYNOTE-001, não foram relatadas respostas objetivas; doença estável foi relatada em 6 pacientes.

KEYNOTE-054: Estudo controlado para terapia adjuvante de pacientes com melanoma completamente ressecado

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-054, um estudo de Fase 3 randomizado, duplo cego, controlado por placebo, internacional, para avaliar prospectivamente a eficácia e segurança da terapia adjuvante (pós-operatória) com pembrolizumabe em pacientes de alto risco, com ressecção completa de melanoma de estágio IIIA (>1mm de metástase no linfonodo), IIIB e IIIC (7ª edição do American Joint Committee on Cancer 7th Edition - AJCC). A ressecção cirúrgica completa da lesão primária do melanoma deveria incluir uma margem de excisão ampla seguida de Dissecção Linfonodal Completa (DLNC) da bacia nodal envolvida (e à discrição do investigador, radioterapia).

A fase de tratamento do estudo consistiu em 2 partes: - Parte 1 (Terapia Adjuvante): pembrolizumabe ou placebo foi administrado Q3W (a cada 3 semanas) para um total de 18 administrações (~1 ano) ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. - Parte 2: Crossover ou Re-challenge: o pembrolizumabe foi administrado em Q3W até progressão ou recidiva por até 2 anos.

Um total de 1019 pacientes foram randomizados em dois grupos de tratamento duplo-cego, de tamanho similar, para receber KEYTRUDA® 200 mg IV a cada 3 semanas (n=514) ou placebo (n=505) por no máximo 1 ano, até a recorrência da doença ou até toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo estágio da doença e região geográfica (América do Norte, países

européus, Austrália e outros países designados). A classificação de estágio da doença seguiu os critérios do AJCC 7th Edition, com estratificação para os estágios – IIIA (metástase linfonodal > 1mm) (limitada a um máximo de 20% da população total), IIIB, IIIC (1-3 LN+) ou IIIC (\geq 4 LN+). Os pacientes deveriam ter sido submetidos a ressecção do linfonodo e, se indicado, radioterapia nas últimas 13 semanas antes do início do tratamento.

Pelos critérios de exclusão deste estudo, foram considerados inelegíveis os pacientes com melanoma mucoso ou ocular e pacientes com doença autoimune ativa ou alguma condição médica que requeresse imunossupressão. Pacientes foram submetidos à exame de imagem a cada 12 semanas após a primeira dose de KEYTRUDA® pelos primeiros dois anos; depois a cada 6 meses do 3º ao 5º ano e em seguida anualmente.

Entre os 1019 pacientes, as características basais foram: idade mediana 54 anos (25% com 65 anos ou mais); 62% homens, ECOG PS de 0 (94%) e 1 (6%). Dezesesseis por cento tinham estágio IIIA; 46% tinham estágio IIIB; 18% tinham estágio IIIC (1-3 linfonodos positivos), e 20% tinham estágio IIIC (> 4 linfonodos positivos); 50% eram positivos para mutação BRAF V600 e 44% eram BRAF do tipo selvagem; 84% tinham melanoma PD-L1 positivo com pontuação de proporção de tumor (PPT > 1%) de acordo com o ensaio para uso apenas investigacional (IUO).

Os desfechos primários de medidas de eficácia foram sobrevida livre de recorrência (SLR) avaliada pelo investigador em toda a população e na população com tumor PD-L1 positivo, onde SLR foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data para a primeira recorrência (local, regional ou metástase distante) ou morte, o que ocorresse primeiro. As medidas de desfechos secundários foram Sobrevida Livre de Metástases à Distância (SLMD) e SG em toda população e na população com tumores PD-L1 positivo. SG não foi avaliada formalmente no momento dessas análises. O tratamento com pembrolizumabe resultou em SLR estatisticamente significativamente mais longa que o placebo (RR = 0,57; 98,4% IC: 0,43, 0,74; p <0,0001) na análise interina pré-especificada. A SLR mediana ainda não foi alcançada no grupo pembrolizumabe e foi de 20,4 meses (95% IC: 16,2, - NA) no grupo placebo. Atualização dos resultados de eficácia com mediana de acompanhamento de 45,5 meses estão resumidos na tabela 4 e figuras 4 e 5.

Tabela 4: Resultados de Eficácia do estudo KEYNOTE-054

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
SLR em 6 meses		
Número (%) de pacientes com evento	135 (26%)	216 (43%)
Taxa de SLR (IC 95%)	82% (78,6; 85,3)	73% (69,2; 77,0)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	20,4 (16,2; NA)
Razão de risco* (IC 98%)	0,57 (0,43; 0,74)	
Valor de p (log-rank estratificado)	<0,0001	
SLR em 12 meses		
Taxa de SLR (IC 95%)	75% (71,3; 78,9)	61% (56,5; 65,1)
SLR em 18 meses		
Taxa de SLR (IC 95%)	71% (66,8; 75,4)	53% (47,9; 58,2)
SLMD		
Número de pacientes com o evento (%)	173 (34%)	245 (49%)
Taxa de SLMD em 42 meses	65%	49%
Mediana em meses (IC 95%)	NR	40,0 (27,7; NR)
Razão de risco* (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
Valor de p (log-rank estratificado)	< 0,0001	

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

NA = não atingida

Ambas as curvas de Kaplan-Meier declinaram entre a randomização e o Mês 3 (primeiro ponto de tempo de avaliação de imagem), indicativo de indivíduos que experimentaram recorrência precoce da doença [Figura 4]. Após o Mês 3, as curvas separaram-se e permanecem separadas durante o restante do período de avaliação, embora houvesse um número limitado de indivíduos em risco para um evento SLR em > 18 meses.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recorrência no estudo KEYNOTE-054 (população intenção de tratar)

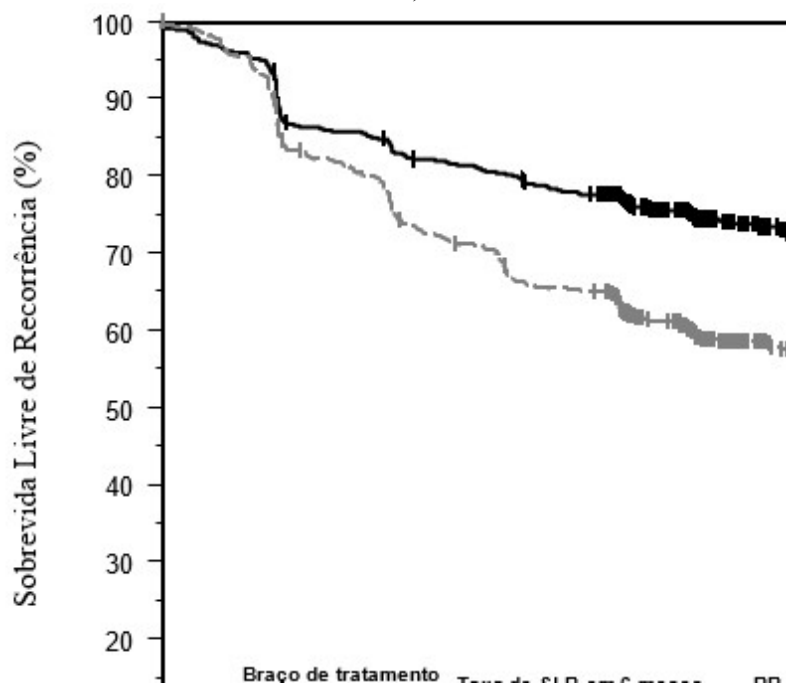
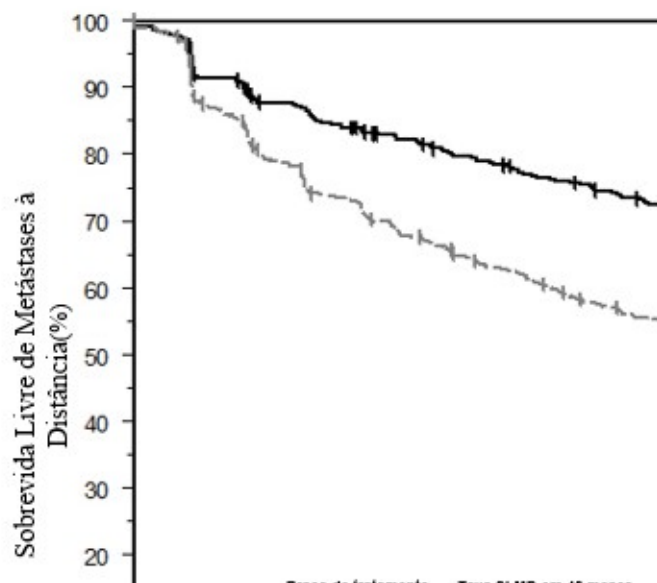


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recorrência no estudo KEYNOTE-054 (população intenção de tratar)



A taxa de SLR em doze meses foi de 75,4% (95% IC: 71,3, 78,9) no grupo do pembrolizumabe *versus* 61,0% (95% IC: 56,5, 65,1) no grupo do placebo.

Para toda a população de pacientes, a taxa de SLR em 42 meses foi 60% no braço de KEYTRUDA® e 41% no braço placebo (RR foi 0,59 [IC 95%: 0,49; 0,70]).

Para os pacientes com tumores PD-L1 positivos, os desfechos foram similares aos da população geral, com a taxa de SLR em 42 meses em 61% para o braço KEYTRUDA® e 44% para o braço placebo [RR foi 0,59 (95% IC: 0,49; 0,73)]. Adicionalmente, uma análise em subgrupo predefinido foi realizada nos pacientes com tumores PD-L1 negativos, mutação para BRAF positiva ou mutação para BRAF negativa. O benefício de SLR comparado ao placebo foi observado independente do *status* de expressão de PD-

L1 ou mutação BRAF. A RR da SLR para KEYTRUDA® foi 0,46 (IC 95%: 0,27; 0,77) para pacientes com tumores PD-L1 negativos. A RR da SLR foi 0,52 (IC 95%: 0,40; 0,66) para pacientes com tumores positivos para mutação BRAF, e 0,67 (IC 95%: 0,51; 0,88) para pacientes com tumores negativos para mutação BRAF.

Para pacientes com tumores PD-L1 positivos, a taxa SLMD em 42 meses foi de 67% no braço de KEYTRUDA® e 52% no braço placebo (RR foi 0,61 (IC 95%: 0,49; 0,76); $p < 0.0001$). Adicionalmente, uma análise em subgrupo predefinido foi realizada nos pacientes com tumores PD-L1 negativos, mutação para BRAF positiva, ou mutação para BRAF negativa. O benefício da SLMD para KEYTRUDA® comparado ao placebo foi observada independente do *status* de expressão de PD-L1 ou mutação para BRAF no tumor. A RR da SLMD para KEYTRUDA® foi 0,49 (IC 95%: 0,28; 0,83) para pacientes com tumores PD-L1 negativos. A RR SLMD foi 0,51 (IC 95%: 0,39; 0,68) para pacientes com tumores positivos para mutação BRAF, e 0,73 (IC 95%: 0,55; 0,98) para pacientes com tumores negativos para mutação BRAF.

Câncer de pulmão de células não pequenas

KEYNOTE-189: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com CPCNP não-escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia com platina foi investigada em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego – KEYNOTE-189. O critério de elegibilidade chave era o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP metastático e sem alterações genômicas tumorais EGFR e ALK. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistêmica dentro de dois anos de tratamento, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas eram inelegíveis. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes de tratamento:

- KEYTRUDA® 200mg com pemetrexede 500mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75mg/m² ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA® 200mg e pemetrexede 500mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.
- Placebo com pemetrexede 500mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75mg/m² ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de placebo e pemetrexede 500mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST pelo BICR ou além da descontinuação do pemetrexede se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. Para os pacientes que completaram 24 meses de terapia ou resposta completa, o tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* do tumor era realizada na semana 6 e semana 12 e, na sequência, a cada 9 semanas. KEYTRUDA® em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia que tiveram progressão da doença independentemente verificada.

Entre os 616 pacientes no KEYNOTE-189 (410 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 206 no braço placebo mais quimioterapia), as características basais eram: idade mediana 64 anos (49% com 65 anos ou mais); 59% homens, 94% brancos e 3% asiáticos; 43% e 56% ECOG *performance status* de 0 e 1, respectivamente; 31% com PD-L1 PPT <1; e 18% com metástase cerebral tratada ou não tratada na linha de base. Um total de 67 pacientes no braço placebo mais quimioterapia fizeram o *cross over* para receber KEYTRUDA® em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 pacientes adicionais receberam um inibidor de checkpoint como terapia subsequente.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1). As medidas de desfecho secundárias de eficácia foram TRO e duração da resposta, conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento foi 10,5 meses (faixa: 0,2 – 20,4 meses). A tabela 5 resume as medidas chave de eficácia.

Tabela 5: Resposta à KEYTRUDA®, pemetrexede e quimioterapia á base de platina em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso no KEYNOTE-189

Desfecho	KEYTRUDA® + pemetrexede + Quimioterapia com Platina n=410	Placebo + pemetrexede + Quimioterapia com Platina n=206
SG		
Número (%) de pacientes com evento	127 (31%)	108 (52%)
Razão de risco* (95% IC)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor de p [†]	<0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançado (ND, ND)	11,3 (8,7; 15,1)
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	245 (60%)	166 (81%)
Razão de risco* (95% IC)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor de p [†]	<0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [‡] % (95% IC)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
% Resposta Completa	0,5%	0,5%
% Resposta Parcial	47%	18%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana em meses (faixa)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)
% com duração ≥6 meses [¶]	81%	63%
% com duração ≥9 meses [¶]	59%	44%

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste log-rank estratificado

‡ Baseado nos pacientes com a melhor resposta geral confirmada completa ou parcial

§ Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por *status* de PD-L1, quimioterapia com platina e *status* de tabagismo

¶ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

ND = Não disponível

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 18,8 meses, após 421 pacientes com evento (258 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 163 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana de SG foi de 22 meses (95% IC: 19,5; 24,5) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 10,6 meses (95% IC: 8,7; 13,6) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,56 (95% IC: 0,46; 0,69; p<0,00001). Na análise final, SLP foi realizada baseada em 534 pacientes com evento (337 para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 197 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana da SLP foi 9 meses (95% IC: 8,1; 10,4) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 4,9 meses (95% IC: 4,7; 5,5) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco da SLP foi 0,49 (95% IC: 0,41; 0,59, p<0,00001). Veja as figuras 6 e 7.

Na análise final a TRO foi 48% para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 20% no braço placebo mais quimioterapia. A mediana de duração da resposta foi 12,5 meses (faixa 1,1+; 34,9+) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 7,1 meses (faixa 2,4; 27,8+) no braço placebo mais quimioterapia. A porcentagem de pacientes com resposta em andamento baseado na estimativa Kaplan-Meier foi 53% nos 12 meses ou mais, em pacientes que receberam a terapia de combinação com KEYTRUDA®, versus 27% nos paciente que receberam placebo mais quimioterapia.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)

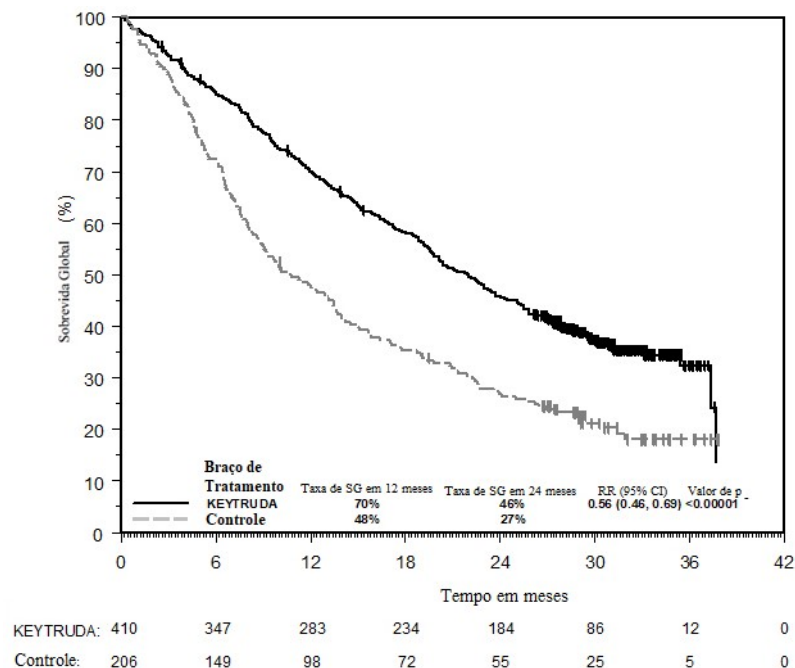
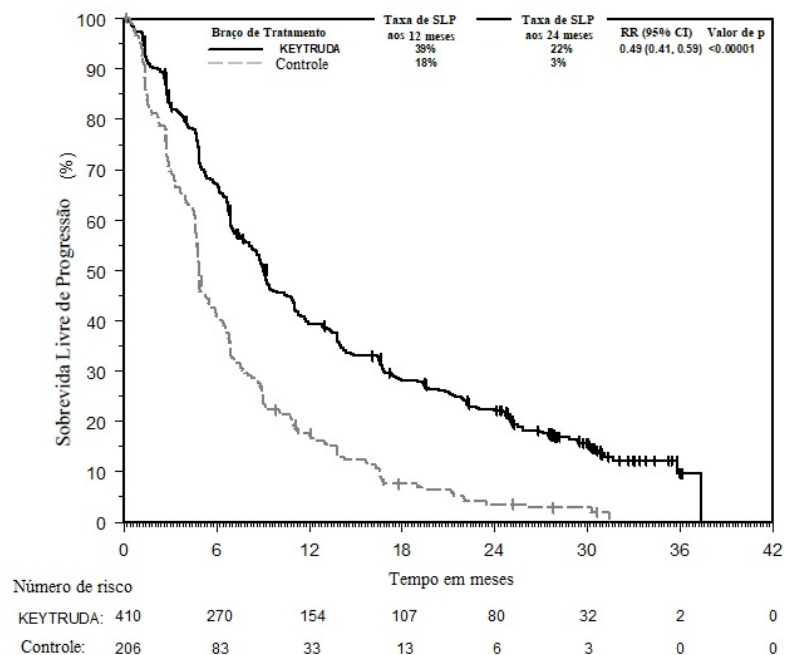


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)



Os desfechos reportados pelos pacientes eram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. Análises exploratórias dos pacientes recebendo a terapia de combinação com pembrolizumabe demonstraram *status* de saúde global estável pelo EORTC QLQ-C30 na semana 12 e semana 21 *versus* declínio nos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia. Houve uma tendência no tempo prolongado para deterioração no EORTC QLQ-LC13/QLQ-C30 desfecho de tosse, dispneia ou dores no peito observado em pacientes recebendo terapia combinada com pembrolizumabe.

KEYNOTE-407: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com CPCNP escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel foi investigada no estudo KEYNOTE-407, um estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico e com controle ativo. Os critérios principais de elegibilidade do estudo foram a presença de CPCNP escamoso e metastático, independente do status de expressão de PD-L1 do tumor, e sem tratamento prévio. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas foram inelegíveis. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor (PPT <1% [negativo] *versus* PPT ≥ 1%), escolha do investigador para paclitaxel ou nab-paclitaxel, e a região geográfica (Ásia oriental *versus* Ásia não-oriental). Os pacientes foram randomizados (1:1) para receberem um dos seguintes regimes de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados via infusão intravenosa.

- KEYTRUDA® 200 mg e carboplatina AUC 6 mg/mL/min no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas. KEYTRUDA® foi administrado antes da quimioterapia no dia 1.
- Placebo e carboplatina AUC 6 mg/mL/min no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, seguido de placebo a cada 3 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo BICR - Blinded Independent Central Review, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional.

KEYTRUDA® em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo no momento da progressão da doença.

A avaliação do *status* do tumor foi realizada a cada 6 semanas até a semana 18, a cada 9 semanas até a semana 45 e na sequência, a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SLP e TRO, conforme avaliado pelo BICR com uso do RECIST 1.1 e SG. Uma medida de desfecho adicional de eficácia foi a duração da resposta conforme avaliado pelo BICR com uso do RECIST 1.1.

Um total de 559 pacientes foram randomizados: 278 no braço que recebeu KEYTRUDA® e 281 no braço placebo. As características da população do estudo foram: mediana de idade 65 anos (faixa: 29 à 88); 55% com 65 anos ou mais; 81% homens; 77% brancos; ECOG *status* de 0 (29%) e 1 (71%); e 8% com metástase cerebral tratada na linha de base. Trinta e cinco por cento tinham tumor com expressão de PDL-1 com PPT <1% [negativo]; 19% eram da região da Ásia oriental; e 60% recebeu paclitaxel.

No estudo KEYNOTE-407, houve um aumento estatisticamente significativo na SG, SLP e TRO em pacientes randomizados na combinação de KEYTRUDA® com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel comparado aos pacientes randomizados para receber a combinação de placebo com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel.

Tabela 6: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-407

Desfecho	KEYTRUDA® Carboplatina Paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatina Paclitaxel/nab-paclitaxel n=281
SG		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,9 (13,2; ND)	11,3 (9,5; 14,8)
Razão de risco* (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor de p (log rank estratificado)	0,0008	
SLP		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,2; 5,7)
Razão de risco* (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	
Valor de p (log rank estratificado)	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO† (IC 95%)	58% (52; 64)	38% (33; 44)
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	86%	75%
Resposta completa (RC)	1%	2%
Resposta parcial (RP)	56%	36%
Doença estável (DE)	28%	37%
Doença progressiva (DP)	6%	14%
Não avaliável (NA)	2%	2%
Sem avaliação	6%	8%
Duração da Resposta		
Duração mediana da resposta em meses (faixa)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% com duração ≥ 6 meses‡	62%	40%

* baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Na análise interina inicial (n=101 para terapia com KEYTRUDA® em combinação, n=102 para placebo), uma diferença estatisticamente significativa foi observada; TRO foi 58% [IC 95% (48; 68)] e 35% [IC 95% (26; 45)] para placebo, p=0,0004

‡ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

ND = não disponível

NA = avaliação pós-linha basal disponível entretanto não sendo avaliável (isto, é, avaliações após linha de base não avaliável ou RC/RP/DE < 6 semanas da randomização)

Sem avaliação = não há avaliação após a linha de base disponível para análise da resposta

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 14,3 meses, após 365 pacientes com evento (168 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 197 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana de SG foi de 17,1 meses (95% IC: 14,4; 19,9) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 11,6 meses (95% IC: 10,1; 13,7) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,71 (95% IC: 0,58; 0,88; p=0,0006). Na análise final, SLP foi realizada baseada em 469 pacientes com evento (217 para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 252 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana da SLP foi 8 meses (95% IC: 6,3; 8,4) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 5,1 meses (95% IC: 4,3; 6,0) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco da SLP foi 0,57 (95% IC: 0,47; 0,69, p<0,0001). Veja as figuras 8 e 9.

Na análise final a TRO foi 63% para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 38% no braço placebo mais quimioterapia. A mediana de duração da resposta foi 8,8 meses (faixa 1,3+; 28,4+) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 4,9 meses (faixa 1,3; 28,3+) no braço placebo mais quimioterapia. A porcentagem de pacientes com resposta em andamento baseado na estimativa Kaplan-Meier foi 64% e 38% em 6 e 12 meses ou mais, em pacientes que receberam a terapia de combinação com KEYTRUDA®, versus 44% e 25% nos paciente que receberam placebo mais quimioterapia.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no estudo KEYNOTE-407

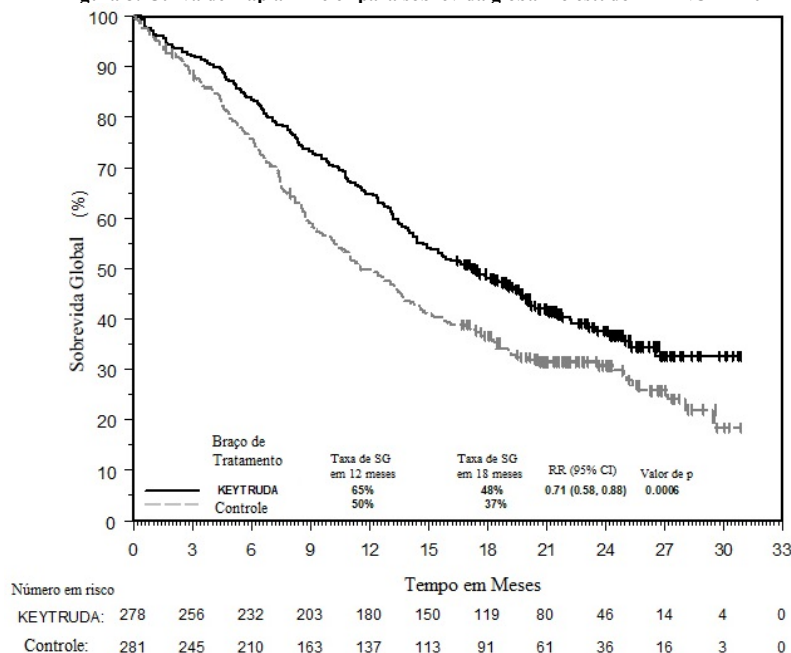
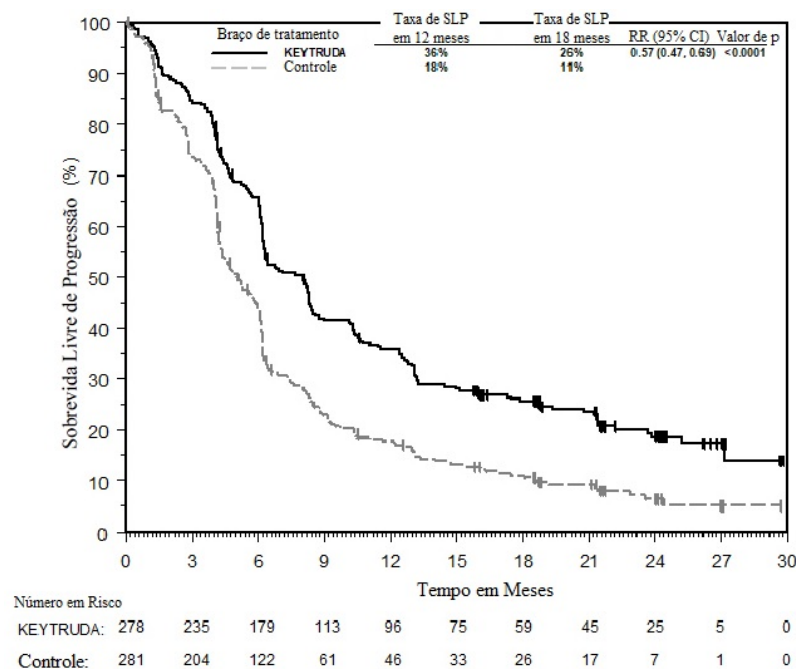


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão no estudo KEYNOTE-407



KEYNOTE-042: Estudo controlado em pacientes com CPCNP sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, conduzido em 1274 pacientes com CPCNP estágio III que não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia definitiva, ou pacientes com metástase. Apenas pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com PPT de 1% ou mais, conforme kit de ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ e que não receberam tratamento sistêmico prévio para CPCNP metastático foram elegíveis. Não foram elegíveis para participar do estudo pacientes com: alterações genômicas tumorais EGFR ou ALK; doença autoimune que requeresse terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento; alguma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que haviam recebido mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. Os indivíduos foram estratificados por status de desempenho ECOG (0 vs 1), histologia (escamosa vs não escamosa), região geográfica do local de registro (Ásia Oriental vs não Ásia Oriental) e estado de expressão PD-L1 (PPT $\geq 50\%$ vs PPT 1-49%), antes da randomização. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg (n=637) a cada três semanas ou a quimioterapia a base de platina escolhida

pelo investigador (n=637; incluindo pemetrexede + carboplatina, paclitaxel + carboplatina. Pacientes com CPCNP de histologia não escamosa poderiam receber doses de manutenção de pemetrexede). Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento poderia continuar além da progressão da doença, caso o paciente se encontrasse clinicamente estável e se o investigador considerasse que o mesmo estava obtendo benefício clínico. Pacientes sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão subsequente da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação da resposta tumoral foi realizada a cada 9 semanas para as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas a partir de então.

O principal desfecho de eficácia foi a SG nos subgrupos de pacientes com CPCNP PPT ≥ 50% , subgrupo de pacientes com CPCNP PPT ≥ 20% e na população total com CPCNP PPT ≥ 1%. Medidas de desfechos de eficácia adicionais foram SLP e TRO no subgrupo de pacientes com CPCNP PPT ≥ 50%, subgrupo de pacientes com CPCNP PPT ≥ 20% e na população geral com CPCNP PPT ≥ 1% avaliada por BICR de acordo com RECIST v1. 1, modificado para seguir um máximo de 10 lesões-alvo e um máximo de 5 lesões-alvo por órgão.

As características da população do estudo foram: idade mediana 63 anos (faixa: 25 a 90), 45% com 65 anos ou mais; 71% homens; 64% brancos, 30% asiáticos e 2% negros. Dezenove por cento eram hispânicos ou latinos. Sessenta e nove por cento (69%) apresentavam performance status ECOG de 1,39% com histologia escamosa e 61% não-escamosa; 87% em estágio M1; 13% Estágio IIIA (2%) ou Estágio IIIB (11%) e não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva por avaliação do investigador; e 5% apresentavam metástases cerebrais tratadas no início do estudo. Quarenta e sete por cento dos pacientes tinham PPT ≥ 50%; e 53% tinham PPT entre 1 e 49%.

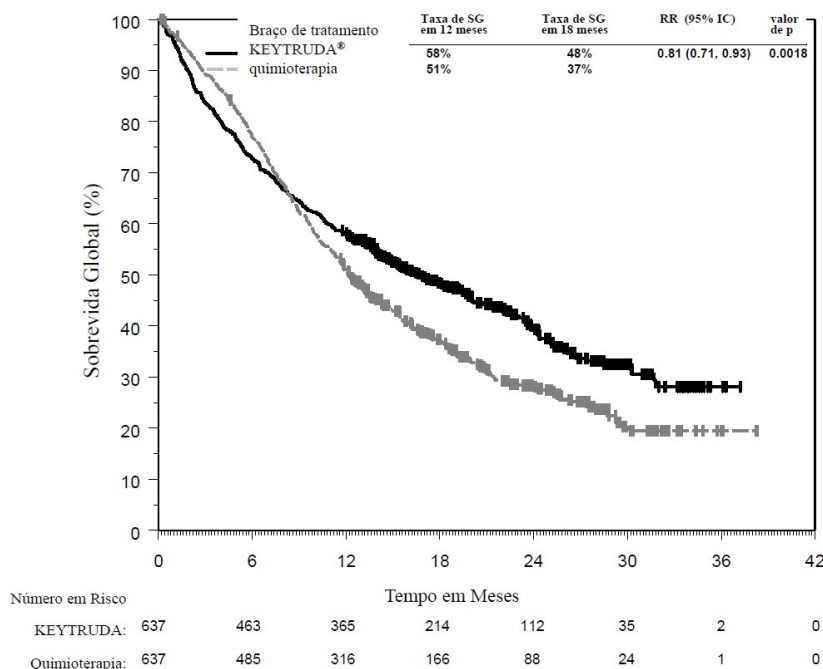
O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG para os pacientes (PD-L1 com PPT ≥ 50%, PPT ≥ 20%, PPT ≥ 1%) randomizados para KEYTRUDA® em comparação com quimioterapia. A tabela 7 e figura 10 resumem as principais medidas de eficácia no subgrupo com PPT ≥ 50% e em todos os pacientes randomizados com PPT ≥ 1%.

Tabela 7: Resultados de Eficácia para todos os pacientes randomizados (PPT ≥1% e PPT ≥ 50%) do KEYNOTE-042

	PPT ≥1%		PPT ≥ 50%	
Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=637)	Quimioterapia (n=637)	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=299)	Quimioterapia (n=300)
SG				
Número (%) de pacientes com eventos	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,7 (13,9; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	20,0 (15,4; 24,9)	12,2 (10,4; 14,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,81 (0,71; 0,93)		0,69 (0,56; 0,85)	
Valor de p [†]	0,0036		0,0006	
SLP				
Número (%) de pacientes com eventos	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana em meses (IC 95%)	5,4 (4,3; 6,2)	6,5 (6,3; 7,0)	7,1 (5,9; 9,0)	6,4 (6,1; 6,9)
Razão de risco* [‡] (IC 95%)	1,07 (0,94; 1,21)		0,81 (0,67; 0,99)	
Valor de p [†]	‡		NS [§]	
Taxa de resposta objetiva				
TRO % [‡] (IC 95%)	27% (24; 31)	27% (23; 30)	39% (33,9; 45,3)	32% (26,8; 37,6)
Resposta Completa %	0,5%	0,5%	0,7%	0,3%
Resposta Parcial %	27%	26%	39%	32%
Duração da resposta				
% com duração ≥ 12 meses [¶]	47%	16%	42%	17%
% com duração ≥ 18 meses [¶]	26%	6%	25%	5%
* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado				
† Baseado no teste <i>log-rank</i> estratificado; comparado a um valor de p limite de 0,0291				
‡ Não avaliado para significância estatística como um resultado de procedimento de teste sequencial para desfechos secundários				
§ Não significativo comparado a um valor de p limite de 0,0291				
¶ Com base na duração de resposta observada				

Os resultados de todas as medidas de desfecho de eficácia para o subgrupo de pacientes com CPCNP PD-L1 PPT ≥ 20% foram intermediários entre os resultados daqueles com PD-L1 PPT ≥ 1% e aqueles com PD-L1 PPT ≥ 50%. Em uma análise de subgrupo exploratória pré-especificada para os pacientes com CPCNP PPT 1-49%, a mediana de SG foi de 13,4 meses (IC 95%: 10,7; 18,2) para o grupo pembrolizumabe e 12,1 meses (IC 95%: 11,0; 14,0) no grupo quimioterapia, com RR de 0,92 (IC 95%: 0,77; 1,11).

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (PPT ≥ 1%, população intenção de tratar)



KEYNOTE-024: Estudo controlado em pacientes com CPCNP sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em pacientes sem tratamento prévio para CPCNP foi também avaliada no estudo KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado. O desenho deste estudo é similar ao estudo KEYNOTE-042 exceto que somente pacientes com CPCNP metastático cuja expressão de PD-L1 PPT de 50% ou mais, conforme kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ eram elegíveis. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1) para receber 200 mg (n=154) de KEYTRUDA® a cada três semanas ou a quimioterapia a base de platina escolhida pelo investigador (n=151; incluindo pemetrexede + carboplatina, pemetrexede + cisplatina, gencitabina + cisplatina, gencitabina + carboplatina, ou paclitaxel + carboplatina. Pacientes com histologia não escamosa poderiam receber doses de manutenção de pemetrexede). À pacientes em quimioterapia que apresentaram progressão da doença, verificada de forma independente, foi permitida a troca para receber KEYTRUDA®. A avaliação da resposta tumoral foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 305 pacientes no KEYNOTE-024, as características basais eram: idade mediana de 65 anos (54% com 65 anos ou mais); 61% do sexo masculino; 82% de caucasianos e 15% de asiáticos; e 35% e 65% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa (18%) e não escamosa (82%); M1 (99%); metástases cerebrais (9%).

As medidas de resultado primário de eficácia foram SLP, conforme avaliado por um comitê independente de revisão (BICR – *Blinded Independent Central Review*), com utilização de RECIST 1.1. As medidas de resultado secundário de eficácia foram SG e TRO (conforme avaliado pelo BICR com utilização do RECIST 1.1). A Tabela 8 resume as principais medidas de eficácia de toda a população intenção de tratar:

Tabela 8: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-024

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n = 154	Quimioterapia n = 151
SLP*		
Número (%) de pacientes com evento	73 (47%)	116 (77%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor de p [‡]	<0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
SG		
Número (%) de pacientes com evento	44 (29%)	64 (42%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,60 (0,41; 0,89)	
Valor de p [‡]	0,005	
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (NA; NA)	Não alcançado (9,4; NA)
Taxa de resposta objetiva*		
TRO % (95% IC)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Resposta completa %	4%	1%
Resposta parcial %	41%	27%
Duração de Resposta[§]		

Mediana em meses (variação)	Não alcançado (1,9+; 14,5+)	6.3 (2,1+; 12,6+)
% com duração ≥ 6 meses	88%	59%

* Avaliado por BICR usando RECIST 1.1

† Razão de risco (KEYTRUDA® comparado com quimioterapia) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Baseado no teste Log-Rank estratificado

§ Baseado em pacientes com uma melhor resposta global confirmada como resposta completa or parcial

¶ Baseado em estimativas Kaplan-Meier

NA = não disponível.

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 25 meses, após 169 pacientes com evento (73 para KEYTRUDA® e 96 para quimioterapia). A mediana de SG foi de 30 meses (95% IC: 18,3; NA) para KEYTRUDA® e 14,2 meses (95% IC: 9,8; 19,0) para quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,63 (95% IC: 0,47; 0,86; p =0,002). Veja figura 11.

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população intenção de tratar)

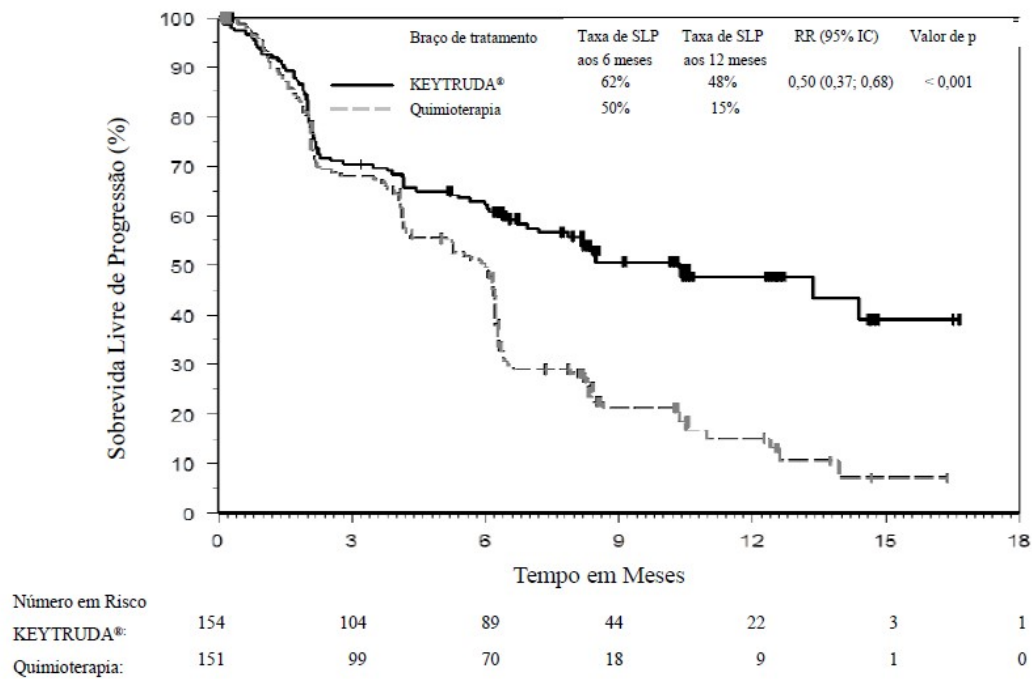
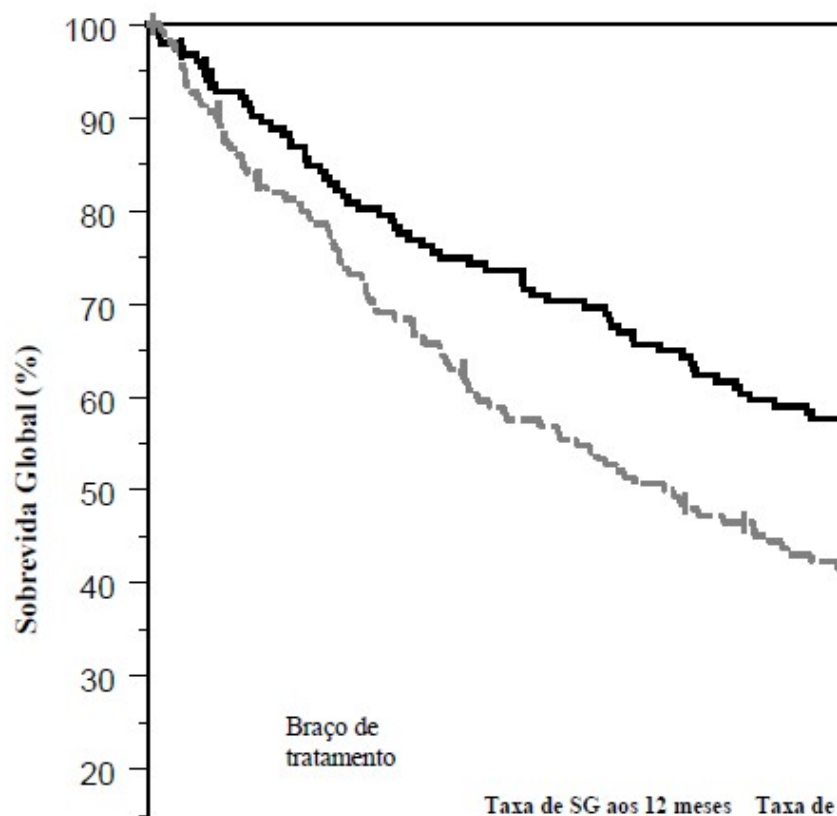


Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população intenção de tratar)



O benefício de melhora conforme avaliado pela SLP, SG, TRO, e a duração de resposta de KEYTRUDA® quando comparado à quimioterapia na população estudada foi associado a melhoras na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). A mudança do basal para a Semana 15 mostrou uma melhora significativa no Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) pontuação C30 no status de saúde global/QoL para pacientes que receberam KEYTRUDA® comparados à quimioterapia (diferença em LS significa = 7,82; 95% IC; *two sided* p=0,002). O tempo para deterioração no EORTC QLQ-LC13 desfecho composto de tosse, dispneia, e dores no peito foi prolongado para pacientes recebendo KEYTRUDA® comparado a quimioterapia (RR = 0,66; 95% IC: 0,44, 0,97; *two-sided* p=0,029), onde a deterioração é definida como diminuição confirmada de 10 pontos ou mais em relação ao basal em qualquer um destes três sintomas.

KEYNOTE-010: Estudo controlado em pacientes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-010, um estudo multicêntrico, randômico e controlado. Os principais critérios de elegibilidade foram CPCNP avançado com progressão após quimioterapia à base de platina e, se adequado, tratamento direcionado para mutações ALK e EGFR, além de PPT de 1% ou mais, conforme kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacientes com doença autoimune; uma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que haviam recebido mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores não eram elegíveis para participar do estudo. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber 2 mg/kg (n = 344) ou 10 mg/kg (n = 346) de KEYTRUDA® a cada três semanas ou 75 mg/m² de docetaxel a cada três semanas (n = 343). Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A avaliação de *status* do tumor foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 1.033 pacientes no KEYNOTE-010, as características basais eram: idade mediana de 63 anos (42% com 65 anos ou mais); 61% do sexo masculino; 72% de caucasianos e 21% de asiáticos; e 34% e 66% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa (21%) e não escamosa (79%); M1 (91%); metástases cerebrais (15%); e a incidência de alterações genômicas era EGFR (8%) ou ALK (1%). O tratamento prévio incluiu esquema duplo à base de platina (100%); pacientes tratados com uma (69%), ou duas ou mais (29%) terapias prévias.

As medidas de resultado primário de eficácia foram SG e SLP, conforme avaliado por um comitê independente de revisão, com utilização de RECIST 1.1. As medidas de resultado secundário de eficácia foram TRO e duração da resposta. A Tabela 9 resume as principais medidas de eficácia de toda a população intenção de tratar (PPT ≥ 1%) e do subgrupo de pacientes com PPT ≥ 50%. As curvas de Kaplan-Meier de SG (PPT ≥ 1% e PPT ≥ 50%) são mostradas nas Figuras 13 e 14.

Tabela 9: Resposta a KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes com CPCNP tratados anteriormente no KEYNOTE-010

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas
PPT ≥ 1%			
Número de pacientes	344	346	343
SG			
Número (%) de pacientes com evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
Valor de p^{\dagger}	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes com evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
Valor de p^{\dagger}	0,068	0,005	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
TRO % [§] (IC 95%)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duração da resposta^{†,¶,§}			
Mediana em meses (variação)	Não atingida (0,7+, 20,1+)	Não atingida (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+, 8,8+)
% em andamento	73%	72%	34%
PPT ≥ 50%			
Número de pacientes	139	151	152
SG			
Número (%) de pacientes com evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
Valor de p^{\dagger}	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes com evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
Valor de p^{\dagger}	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
TRO % [§] (IC 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duração da resposta^{†,¶,§}			
Mediana em meses (variação)	Não atingida (0,7+, 16,8+)	Não atingida (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)
% em andamento	76%	75%	33%

* Razão de risco (KEYTRUDA® em comparação ao docetaxel) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste *log-rank* estratificado

‡ Avaliado por BICR com uso de RECIST 1.1

§ Todas as respostas foram parciais

¶ Com base em pacientes com a melhor resposta global, conforme confirmação de resposta parcial ou completa

Inclui 30, 31, e 2 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais nos grupos de KEYTRUDA® 2 mg/kg, KEYTRUDA® 10 mg/kg, e docetaxel, respectivamente

Inclui 22, 24, e 1 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais nos grupos de KEYTRUDA® 2 mg/kg, KEYTRUDA® 10 mg/kg, e docetaxel, respectivamente

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-010 (PPT \geq 1%, população intenção de tratar)

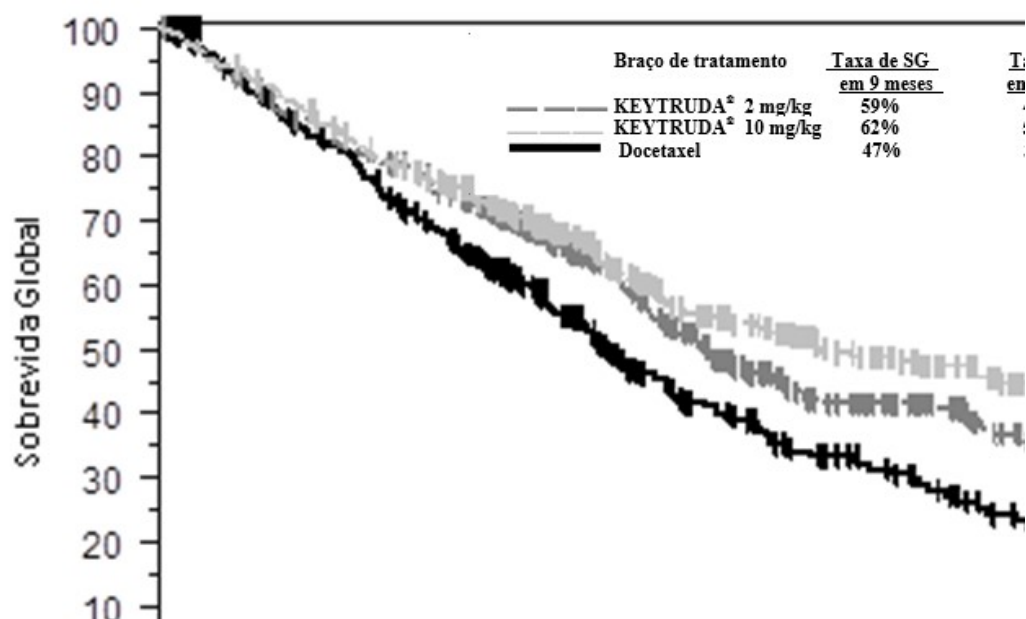
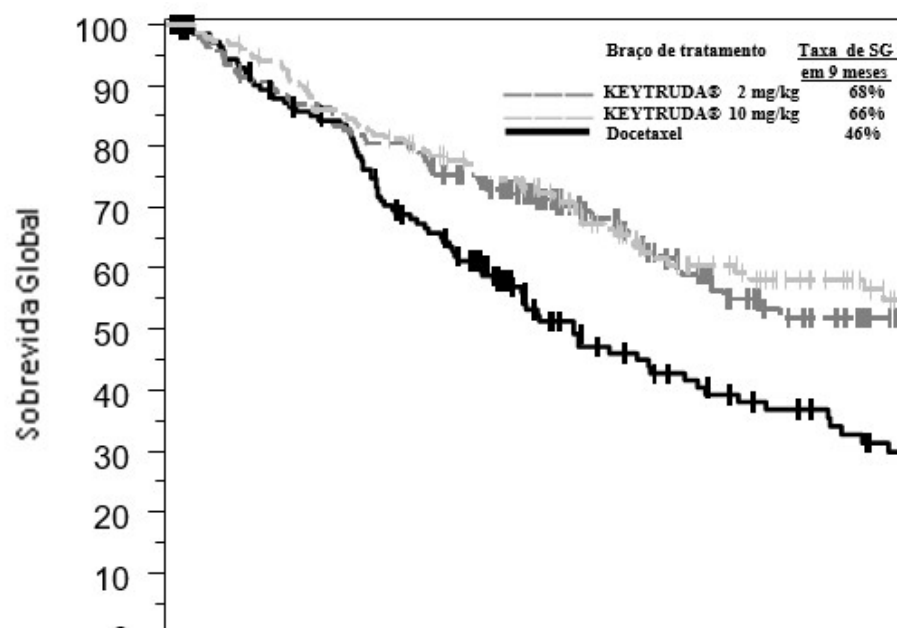


Figura 14: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-010 (PPT \geq 50%, população intenção de tratar)



Os resultados de eficácia foram semelhantes nos braços de tratamento com 2 mg/kg e 10 mg/kg de KEYTRUDA[®]. Os resultados de eficácia para SG foram consistentes, independentemente da idade do espécime de tumor (novo *versus* de arquivo).

KEYNOTE-001: Estudo aberto em pacientes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® também foi avaliada em um estudo multicêntrico, aberto, randômico, com coorte de comparação de dose do estudo KEYNOTE-001. Os pacientes tinham CPCNP avançado e eram positivos para PD-L1, com progressão da doença após tratamento quimioterápico contendo platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK tinham progressão da doença durante o tratamento aprovado para essas alterações antes de receber KEYTRUDA®. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune; uma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que receberam mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada 2 (n = 69) ou 3 (n = 87) semanas, até que ocorresse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A avaliação do *status* do tumor foi realizada a cada 9 semanas. As medidas de resultado de eficácia principal foram TRO (de acordo com RECIST 1.1, conforme avaliação de revisão central independente e cego) e duração da resposta.

A prevalência de pacientes com PPT de expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%, dentre os pacientes recrutados com CPCNP, conforme apurado de forma retrospectiva pelo teste diagnóstico auxiliar realizado com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, foi de 26%. Dentre os pacientes com amostras de tumor avaliáveis quanto à expressão de PD-L1 distribuídos de forma randômica, 61 tinham PPT maior ou igual a 50%. As características dessa população incluíam: idade mediana de 60 anos (34% com 65 anos ou mais); 61% homens; 79% caucasianos; e 34% e 64% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa e não escamosa (21% e 75%, respectivamente); M1 (98%); metástases cerebrais (11%); e uma (25%), duas (31%), ou três ou mais (44%) terapias prévias. O *status* de mutação entre pacientes era EGFR (10%), ALK (0%), ou KRAS (16%).

Os resultados de eficácia de pacientes com CPCNP tratados com 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas no estudo KEYNOTE-001 são resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Resposta a KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas em pacientes com CPCNP previamente tratados, com expressão de PD-L1 PPT ≥ 50% (n = 61)

Desfecho	
Melhor resposta global*	
TRO %, (IC 95%)	43% (30, 56)
Resposta completa	2%
Resposta parcial	41%
Duração da resposta†	
Mediana em meses (variação)	Não atingida (2,1+, 13,4+)
% em andamento	65%‡
Tempo até a resposta†	
Mediana em meses (variação)	2,1 (1,4; 6,2)
SLP§	
Mediana em meses (IC 95%)	6,3 (2,1; 10,7)
Taxa de SLP em 6 meses	53%
SG§	
Taxa de SG em 12 meses	60%

* Com base em todos os pacientes tratados (n = 61), com avaliação de revisão independente e RECIST 1.1

† Com base em pacientes (n = 26) com resposta confirmada por revisão independente

‡ Inclui 17 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais

§ Com base em todos os pacientes tratados (n = 61)

NA = não disponível

Resultados semelhantes de TRO foram observados em outro grupo de pacientes (n = 25) com PPT maior ou igual a 50% tratado com KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg a cada três semanas no estudo KEYNOTE-001.

Carcinoma urotelial**KEYNOTE-045: Estudo controlado em pacientes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia à base de platina**

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-045, um estudo multicêntrico, randômico (1:1), com controle ativo, que incluiu pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de compostos de platina. Pacientes com doença autoimune ou qualquer condição clínica com necessidade de imunossupressão não foram considerados elegíveis para este estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber KEYTRUDA® na dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=270) ou, conforme o critério do pesquisador, uma das seguintes opções de esquema de quimioterapia, todas administradas por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel em dose de 175 mg/m² (n=84), docetaxel em dose de 75 mg/m² (n=84), ou vinflunina em dose de 320 mg/m² (n=87). Os pacientes receberam KEYTRUDA® até a ocorrência de toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença poderiam ser tratados por até 24 meses. A avaliação de *status* do tumor foi realizada 9 semanas após a randomização e, a partir de então, a cada 6 semanas ao longo do primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas. Os principais resultados de eficácia foram SG e SLP, conforme avaliado por BICR, conforme RECIST v1.1. As medidas adicionais de resultado de eficácia foram TRO, conforme avaliado via BICR, de acordo com RECIST v1.1, além da duração da resposta.

Dentre os 542 pacientes distribuídos de forma randômica, as características da população do estudo eram: idade mediana de 66 anos (variação: 26 a 88), 58% com idade a partir de 65 anos; 74% do sexo masculino; 72% brancos, 23% asiáticos; 42% com performance status no ECOG de 0 e 56% com performance status no ECOG de 1; e 96% com doença em M1 e 4% com doença

em M0. Oitenta e sete por cento dos pacientes apresentavam metástases viscerais, incluindo 34% com metástase hepática. Oitenta e seis por cento apresentavam tumor primário do trato inferior e 14% apresentavam tumor primário do trato superior. Quinze por cento dos pacientes apresentaram progressão da doença após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à base de platina, como linha de tratamento mais recente. Vinte e um por cento deles receberam 2 ou mais esquemas sistêmicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos pacientes receberam cisplatina previamente, 23% receberam anteriormente carboplatina e 1% foi tratado com outros esquemas à base de platina.

A Tabela 11 resume as principais medidas de eficácia. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa de SG e TRO em pacientes distribuídos de forma randômica para receber KEYTRUDA®, em comparação à quimioterapia (Tabela 11). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao SLP entre KEYTRUDA® e quimioterapia. Na análise interina pré-especificada, o período mediano de acompanhamento deste estudo foi de 9,0 meses (intervalo: 0,2 a 20,8 meses).

Tabela 11: Resultados de Eficácia em Pacientes com Carcinoma Urotelial Previamente Tratados com Quimioterapia

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
SG		
Número (%) de pacientes com o evento (mortes)	155 (57%)	179 (66%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p [†]	0,002	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
SLP [‡]		
Número (%) de pacientes com o evento	218 (81%)	219 (81%)
Razão de risco (IC 95%)	0,98 (0,81; 1,19)	
Valor de p [†]	0,416	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Taxa de Resposta Objetiva [‡]		
TRO % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
Resposta Completa	7%	3%
Resposta Parcial	14%	8%
Valor de p [§]	0,001	
Duração da resposta ^{¶§}		
Mediana da duração da resposta em meses (variação)	Não atingida (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Número (%) de pacientes com duração ≥6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%) de pacientes com duração ≥12 meses	14 (68%)	3 (35%)

* Razão de risco (KEYTRUDA® em comparação à quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Com base no teste de *Log rank* estratificado

‡ Avaliado por BICR com uso de RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

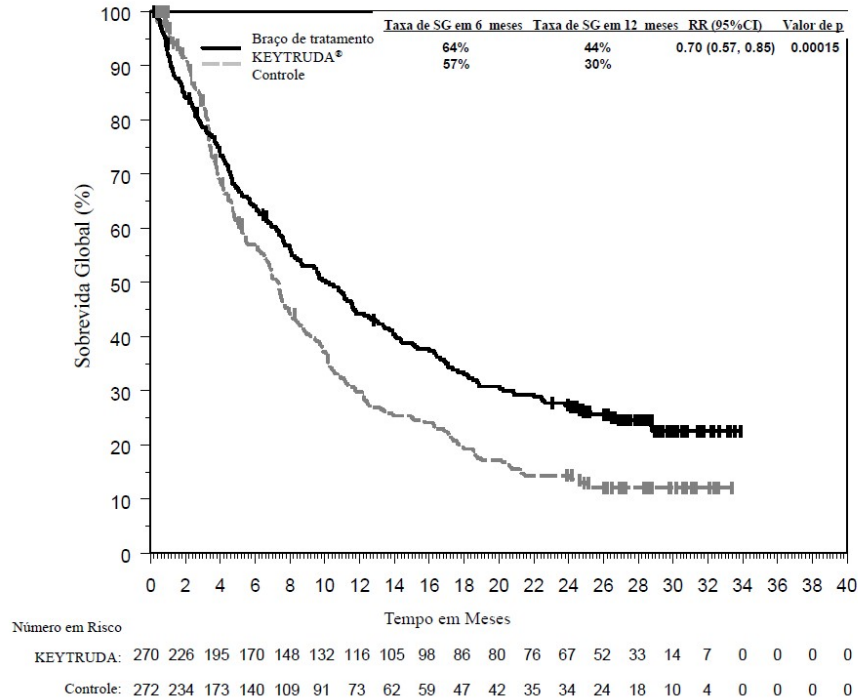
¶ Com base em pacientes com uma resposta global melhor, conforme resposta parcial ou completa

Com base na estimativa de Kaplan-Meier

A análise final de SG foi realizada 13,6 meses após a análise interina com eventos de 419 pacientes (200 para KEYTRUDA® e 219 para quimioterapia). A mediana de SG foi de 10,1 meses (IC 95%: 8,0; 12,3) para KEYTRUDA® e 7,3 meses (IC 95%: 6,1; 8,1) para quimioterapia. A RR da SG foi de 0,70 (IC 95%: 0,57; 0,85; p<0.001). Vide figura 15. Na análise final não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e quimioterapia em relação a SLP.

Na análise final, entre os 57 pacientes com resposta e que receberam KEYTRUDA® versus 30 pacientes com resposta e que receberam quimioterapia, a duração de resposta mediana não foi atingida (faixa 1,6+ a 30,0+ meses) em pacientes que receberam KEYTRUDA® versus 4,4 meses (faixa 1,4+ à 29,9+ meses) em pacientes que receberam quimioterapia. Em pacientes que receberam KEYTRUDA®, 84 % tiveram resposta de 6 meses ou mais e 68% tiveram respostas de 12 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) versus 47% que tiveram resposta de 6 meses ou mais e 35% que tiveram resposta de 12 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) em pacientes que receberam quimioterapia. As taxas de resposta completa e parcial foram 9% e 12%, respectivamente em pacientes que receberam KEYTRUDA® versus 3% e 8%, respectivamente em pacientes que receberam quimioterapia.

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no Estudo KEYNOTE-045 (População de Intenção de Tratar)



Os resultados relatados por pacientes (PROs) foram avaliados utilizando o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30). Um tempo prolongado até deterioração status de saúde global no EORTC QLQ-C30/score QoL foi observado em pacientes tratados com pembrolizumabe comparados à quimioterapia de escolha do investigador (RR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Durante 15 semanas de acompanhamento, pacientes tratados com pembrolizumabe tiveram um status de saúde global/QoL estável enquanto aqueles tratados com a quimioterapia de escolha do investigador tiveram um declínio no status de saúde global/QoL. Esses resultados devem ser interpretados no contexto de um desenho de estudo aberto e portanto, levados cautelosamente.

KEYNOTE-052: Estudo aberto em pacientes com carcinoma urotelial ineligíveis à quimioterapia à base de cisplatina

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-052, um estudo multicêntrico, aberto, que incluiu pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina. Este estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou qualquer condição clínica com necessidade de imunossupressão.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® na dose de 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com pembrolizumabe poderia ser reiniciado para progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação de *status* do tumor foi realizada 9 semanas após a primeira dose e, a partir de então, a cada 6 semanas ao longo do primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas. O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi TRO avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram duração de resposta, SLP e SG.

Entre os 370 doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina, as características basais foram: idade mediana 74 anos (82% com 65 anos ou mais); 77% homens; e 89% caucasianos e 7% asiáticos. Oitenta e oito por cento tiveram doença em M1, 12% com doença em M0. Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais, incluindo 21% com metástases hepáticas. As razões para ineligibilidade da cisplatina incluíram: depuração de creatinina basal <60 mL/min (50%), performance status no ECOG de 2 (32%), performance status no ECOG de 2 e depuração de creatinina basal <60 mL/min (9%), e outros (insuficiência cardíaca Classe III, neuropatia periférica Grau 2 ou superior, perda auditiva Grau 2 ou superior; 9%). Noventa por cento dos pacientes não tiveram tratamento prévio, e 10% receberam tratamento prévio adjuvante ou neoadjuvante com quimioterapia à base de platina. Oitenta e um por cento tiveram tumor primário no trato inferior e 19% dos pacientes tiveram tumor primário no trato superior.

Entre os 370 pacientes, 30% (n=110) apresentaram tumores que expressaram PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) maior ou igual a 10. O status de PD-L1 foi determinado pelo kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais destes 110 pacientes foram: idade mediana 73 anos, 68% homens e 87% brancos. Oitenta e dois por cento apresentaram doença em M1, e 18% apresentaram doença em M0. Oitenta e um por cento apresentaram tumor primário no trato inferior, e 18% dos pacientes apresentaram tumor primário no trato superior. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais, incluindo 11% com metástase hepática. As razões para ineligibilidade da cisplatina incluíram: depuração de creatinina basal <60 mL/min (45%), performance status no ECOG de 2 (37%), performance status no ECOG de 2 e depuração de creatinina basal <60 mL/min (10%), e 8% devido outras razões (insuficiência cardíaca Classe III, neuropatia periférica Grau 2 ou superior,

perda auditiva Grau 2 ou superior). Noventa por cento dos pacientes não tiveram tratamento prévio, e 10% receberam tratamento prévio adjuvante ou neoadjuvante com quimioterapia à base de platina.

Em uma análise interina pré-especificada, o período mediano de acompanhamento para 370 pacientes tratados com KEYTRUDA® foi de 11,5 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 12 abaixo. Os dados apresentados para pacientes com PD-L1 PPC ≥10 são baseados em uma análise de subgrupo de um estudo de braço único. Um estudo clínico controlado, randomizado confirmatório está em andamento.

Tabela 12: Resultados de Eficácia em Pacientes com Carcinoma Urotelial Inelegíveis à Quimioterapia à Base de Cisplatina

Desfecho	Todos os indivíduos n=370	PD-L1 PPC ≥10 N=110
Taxa de Resposta Objetiva*		
TRO %, (IC 95%)	29% (24; 34)	47% (38; 57)
Taxa de controle da doença†	47%	67%
Resposta completa	8%	19%
Resposta parcial	21%	28%
Doença estável	18%	20%
Duração da Resposta		
Mediana em meses (variação)	Não atingida (1,4+; 27,9+)	Não atingida (1,4+; 26,5+)
% com duração ≥ 6 meses	82%‡	82%
Tempo até a resposta		
Mediana em meses (variação)	2,1 (1,3;9,0)	2.1 (1,3; 4,7)
SLP*		
Mediana em meses (IC 95%)	2,3 (2,1; 3,4)	4.9 (3,8;10,8)
Taxa de SLP em 6 meses	34%	49%
SG*		
Mediana em meses (IC 95%)	11,5 (10,0; 13,3)	18.5 (12,2; ND§)
Taxa de SG em 6 meses	67%	76

* Avaliado por BICR usando RECIST 1.1

† Baseada na melhor resposta da doença estável ou em uma resposta superior

‡ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 85 pacientes com respostas a partir de 6 meses

§ ND = Não disponível

Uma análise foi realizada no estudo KEYNOTE-052 em pacientes que apresentaram PPC PD-L1 < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n =110; 30%). Vide tabela 13 abaixo.

Tabela 13: TRO por expressão de PD-L1

	% TRO por expressão de PD-L1* (IC 95%)
Expressão de PD-L1	Pembrolizumabe
<10	21 (16,2; 26,7)
≥10	47 (37,7; 57,0)

* BICR – RECIST 1.1

A análise final de TRO foi realizada 9,9 meses após a análise interina com 106 eventos de TRO para todos os pacientes [mediana de acompanhamento de 11,4 meses (intervalo: 0,1, 41,2 meses)]. TRO foi de 29% (IC 95%: 24, 34) e 47% (IC 95%: 38, 57), respectivamente, para todos os indivíduos e indivíduos com PPC ≥10. As taxas de resposta completa e parcial foram 9% e 20%, respectivamente, em todos os indivíduos e 20% e 27%, respectivamente, em indivíduos com PPC ≥10. Na análise final entre os pacientes que responderam, a mediana de duração da resposta foi de 30,1 meses (intervalo 1,4+ a 35,9+ meses) em todos os indivíduos (n = 106) e não atingidos (intervalo 1,4+ a 35,4+ meses) em indivíduos com PPC ≥ 10 (n = 52). As respostas de 6 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) foram de 81% e 82%, respectivamente, para todos os indivíduos e indivíduos com PPC ≥10.

KEYNOTE-057: Câncer de bexiga não músculo-invasivo, não responsivo ao BCG e de alto risco

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no KEYNOTE-057, um estudo multicêntrico, aberto, de braço único em 96 pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), com carcinoma *in-situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam ineligíveis ou optaram por não se submeter à cistectomia. O CBNMI de alto risco e não responsivo ao BCG é definido como a persistência da doença apesar da terapia adequada com BCG, recorrência da doença após um estado inicial livre de tumor após a terapia adequada com BCG, ou doença T1 após curso único de indução de BCG. Antes do tratamento, todos os pacientes receberam terapia adequada de BCG, submeteram-se ao(s) procedimento(s) recente(s) de cistoscopia e ressecção trans-uretral do tumor da bexiga (TURBT) para remover toda doença ressecável (Ta e componentes T1) e assegurar a ausência de doença músculo-invasiva. O CIS residual (componentes Tis) não passível de ressecção completa era aceitável. O estudo excluiu pacientes com doença músculo-invasiva (isto é, T2, T3 e T4) localmente avançada e não ressecável ou carcinoma urotelial metastático, carcinoma de células transicionais não-músculo invasivo

do urotelio extra-vesical concomitante (isto é, uretra, ureter ou pélvis renal), doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável, persistência ou recorrência do CBNMI, ou progressão da doença. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 12 semanas, e pacientes sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. As principais medidas de desfecho de eficácia foram Resposta Completa (definido como resultado negativo para cistoscopia [com TURBT/biopsias se aplicável], citologia de urina, e uro-tomografia computadorizada (uro-TC) e duração da resposta.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 73 anos (69% com 65 anos ou mais); 84% homens; 67% brancos; e 73% e 27% com ECOG PS de 0 ou 1, respectivamente. O padrão do tumor no início do estudo foi CIS com T1 (13%), CIS com TA de alto grau (25%) e CIS (63%). O *status* na linha de base da doença CBNMI de alto risco foi de 27% persistente e 73% recorrente. O número mediano de instilações anteriores de BCG foi de 12.

A mediana de acompanhamento foi de 28 meses (faixa: 4,6 a 40,5 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14: Resultados de Eficácia para pacientes com CBNMI de alto risco e não responsivo a BCG

Desfecho	n=96
Taxa de Resposta Completa*	41%
Duração da Resposta†	
Mediana em meses (faixa)	16,2 (0,0+; 30,4+)
% com duração ≥ 6 meses	78%‡
% com duração ≥ 12 meses	57%§

* Baseado em cistoscopia negativa (com TURBT/biopsias se aplicável), citologia de urina e uro-tomografia computadorizada (uro-TC).

† A duração reflete o período a partir do momento em que resposta completa foi atingida.

‡ Baseado em estimativas Kaplan-Meier; inclui 27 pacientes com respostas de 6 meses ou mais.

§ Baseado em estimativas Kaplan-Meier; inclui 12 pacientes com respostas de 12 meses ou mais.

No momento da análise, entre os 96 pacientes, não houve ocorrência de progressão para doença músculo-invasiva (T2) ou câncer de bexiga metastático enquanto tratados com KEYTRUDA®.

Pacientes que tiveram resposta completa ao pembrolizumabe no KEYNOTE-057 mantiveram a sua saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL), conforme avaliado pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer* (FACT-BI), o *Core Lower Urinary Tract Symptom Score* (CLSS), e o *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire* (EQ-5D).

Câncer gástrico

KEYNOTE-059: Estudo aberto em pacientes com câncer gástrico previamente tratados com quimioterapia.

Esta indicação foi aprovada com base em um estudo de fase II (KEYNOTE-059), multicêntrico, não-randomizado, aberto, multicorte que avaliou a eficácia de KEYTRUDA® em 259 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (GEJ) que apresentaram progressão em pelo menos dois tratamentos sistêmicos para a doença avançada. Os tratamentos anteriores deveriam incluir a combinação fluoropirimidina e platina. Pacientes HER2/neu positivos deveriam ter recebido tratamento com terapias-alvo HER2/neu aprovadas. Pacientes com doença autoimune ativa ou condições médicas que requeriam imunossupressão ou ascite clínica evidenciada por exame físico eram ineligíveis.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença que tenha sido sintomática, rápida, necessitou de intervenção urgente, ocorreu com declínio do desempenho ou foi confirmada pelo menos 4 semanas depois com repetição de imagem. Pacientes sem progressão da doença foram tratados até 24 meses. A avaliação do *status* tumor foi realizada a cada 6 a 9 semanas. A medida primária de desfecho de eficácia foi Taxa de Resposta Objetiva avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de desfecho de eficácia foram Duração da Resposta, Sobrevida Livre de Progressão, Taxa de Controle de Doença e Sobrevida Global.

Entre os 259 pacientes, 57% (n=148) tiveram tumores que expressaram PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) maior ou igual à 1. O *status* de PD-L1 foi determinado pelo kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais destes 148 pacientes foram: idade mediana de 64 anos (47% com 65 anos ou mais); 77% do sexo masculino; 82% brancos, 12% asiáticos; e ECOG PS de 0 (43%) e 1 (57%). Oitenta cinco por cento dos pacientes eram estágio M1 e 7% eram estágio M0. Cinquenta e um por cento dos pacientes receberam duas e 49% receberam 3 ou mais linhas de terapias anteriores na recorrência ou metástase.

A mediana de acompanhamento dos pacientes no KEYNOTE-059 foi de 5,6 meses (faixa: 0,5 à 24,7). Os resultados de eficácia são resumidos na tabela 15.

Tabela 15: Resultados de Eficácia em Pacientes com câncer gástrico com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 , tratados com pembrolizumabe (monoterapia), em terceira linha ou mais

Desfecho	n	% (95% IC)
Números de pacientes	148	
Taxa objetiva de resposta (TRO)* (RC + RP)		
TRO %, (95% IC)	24	16 (11; 23)
Taxa de Controle da Doença [†] (RC + RP + DE ≥ 2 meses)	50	34 (26; 42)
Resposta Completa (RC)	5	3 (1; 8)
Resposta Parcial (RP)	19	13 (8; 19)
Doença estável (DE)	26	18 (12; 25)
Sem Avaliação (SA)	17	12 (7; 18)
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	14,2 (2,8+, 19,4+)	
% com duração ≥ 6 -meses	72% [‡]	
Tempo para resposta		
Mediana em meses (faixa)	2,1 (1,7; 6,6)	
SLP*		
Mediana em meses (95% IC) [§]	2,1 (2,0; 2,1)	
Taxa de SLP em 6 meses [§]	18%	
SG[§]		
Mediana em meses (95% CI) [§]	5,8 (4,4; 7,8)	
Taxa de SG em 6 meses [§]	48%	

* Avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1

[†] Baseado na melhor resposta de doença estável ou melhor

[‡] Baseado nas estimativas Kaplan-Meier; inclui 15 pacientes com resposta de 6 meses ou mais

[§] Baseado nas estimativas Kaplan-Meier

Sem avaliação (SA) conta os indivíduos que tiveram avaliação na linha de base mas sem avaliação pós-linha de base na data de corte incluindo, perda de acompanhamento, descontinuação ou morte antes da primeira varredura pós-linha de base.

Linfoma de Hodgkin clássico

KEYNOTE-204: Estudo controlado em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) recidivado ou refratário

O KEYNOTE-204 foi um estudo randomizado, aberto e com controle ativo conduzido em 304 pacientes com LHc recidivado ou refratário. Pacientes com pneumonite não infecciosa ativa, um TCTH alogênico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos, mas com sintomas de DECH), doença autoimune ativa, uma condição médica que necessitasse de imunossupressão ou infecção ativa que requer terapia sistêmica não eram elegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por transplante autólogo de células-tronco (TACT) anterior (sim vs. não) e condição da doença após terapia de primeira linha (refratária primária vs. recidiva em menos de 12 meses após a conclusão vs. recidiva em 12 meses ou mais após a conclusão). Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes grupos de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas;
- Brentuximabe vedotina (BV) 1,8 mg/kg intravenoso a cada 3 semanas.

Pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. A avaliação da doença foi realizada a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SLP e TRO conforme avaliado pelo BICR de acordo com o critério revisado 2007 do *International Working Group* (IWG).

Entre os pacientes do KEYNOTE-204, as características basais foram idade mediana 35 anos (16% com 65 anos ou mais); 57% homens, 77% brancos; e 61% e 38% com ECOG *status* 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc foi de 2 (faixa 1 a 11). Quarenta e dois por cento eram refratários à última terapia anterior e 29% tiveram doença refratária primária. Trinta e sete por cento foram submetidos a auto-TCTH, 5% receberam BV anteriormente, e 39% receberam radioterapia anterior.

A mediana de tempo de acompanhamento dos 151 pacientes tratados com KEYTRUDA® foi de 24,9 meses (faixa: 1,8 - 42,0 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 16.

Tabela 16: Resultados de eficácia em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico recidivado ou refratário

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=151	Brentuximabe vedotina 1,8 mg/kg a cada 3 semanas n=153
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	81 (54%)	88 (58%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,2 (10,9; 19,4)	8,3 (5,7; 8,8)
Razão de risco* (IC 95%)	0,65 (0,48; 0,88)	
Valor de p†	0,0027	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO‡ (IC 95%)	66% (57,4; 73,1)	54% (46,0; 62,3)
Resposta completa	25%	24%
Resposta parcial	41%	30%
Valor de p§	0,0225	
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	20,7 (0,0+; 33,2+)	13,8 (0,0+; 33,9+)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 6 meses	66 (80%)	34 (60%)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 12 meses	48 (62%)	23 (50%)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 24 meses	11 (47%)	7 (43%)

* Baseado no modelo de risco proporcionais de Cox estratificado

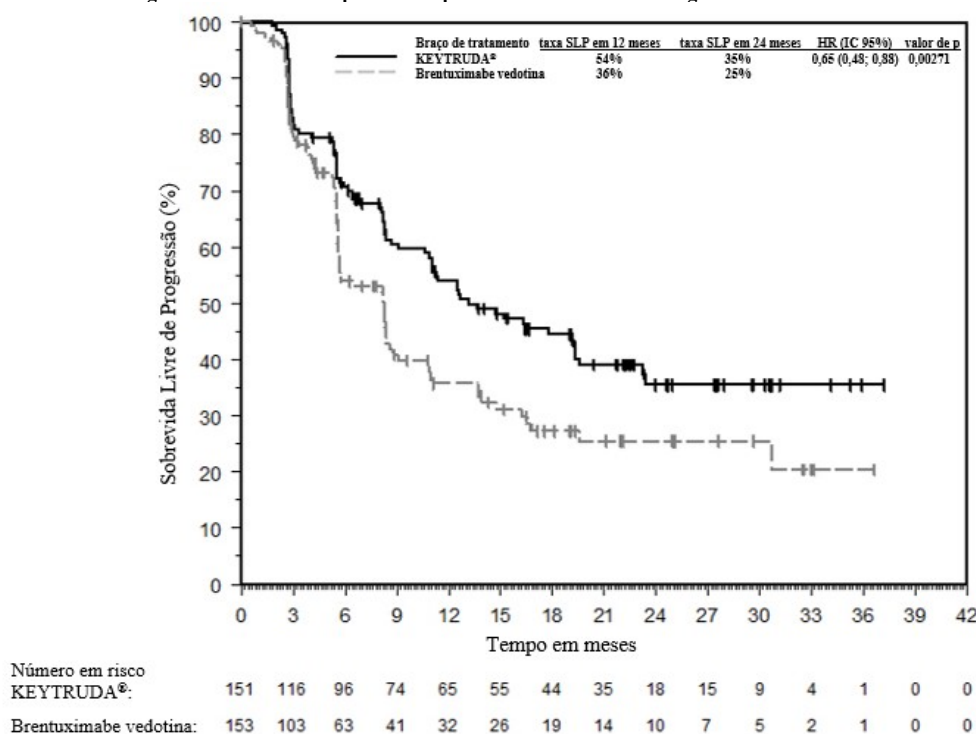
† Baseado no teste *log-rank* estratificado

‡ Baseado em pacientes com melhor resposta global de acordo com confirmação de resposta completa ou parcial

§ Baseado no método de Miettinen and Nurminen estratificado por transplante autólogo de células-tronco (TACT) e condição da doença anterior

¶ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 16: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-204



Os resultados relatados por pacientes (PROs) foram avaliados utilizando o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30). Um tempo prolongado até deterioração no status de saúde global EORTC QLQ-C30/QoL foi observado em pacientes tratados com pembrolizumabe comparados com BV (RR 0,40; IC 95%: 0,22-0,74). Durante 24 semanas de acompanhamento, pacientes tratados com pembrolizumabe tiveram uma melhora no status de saúde global/QoL comparado com BV que mostrou um declínio (diferença em *Least Square* (LS) significativa = 8,60; IC 95%: 3,89,

13,31; nominal bilateral $p=0,0004$). Esses resultados devem ser interpretados no contexto do desenho de estudo aberto e portanto, levados cautelosamente.

KEYNOTE-087 (Fase II) e KEYNOTE-013 (Fase Ib): Estudos abertos em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores.

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada em 241 pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores, incluídos em dois estudos multicêntricos, não-randomizados e abertos (KEYNOTE 087 e KEYNOTE-013). Estes estudos recrutaram pacientes que falham em responder terapias com transplante autólogo de células tronco (TACT) e BV (brentuximabe vedotina), pacientes que eram ineligíveis para a terapia com TACT porque foram incapazes de alcançar uma remissão completa ou parcial com a quimioterapia de resgate e falharam no tratamento com BV, ou que falharam no TACT e não receberam BV. Cinco pacientes do estudo foram ineligíveis para TACT devido a outras razões que não a falha na quimioterapia de resgate. Os dois estudos incluíram pacientes independentemente da expressão de PD-L1. Pacientes com pneumonite não-infecciosa ativa, Transplante alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) dentro dos últimos 5 anos (ou mais do que 5 anos mas com doença do enxerto contra hospedeiro), doença autoimune ativa ou condição médica que necessitasse imunossupressão não foram elegíveis aos estudos. Os pacientes receberam KEYTRUDA® 10mg/kg a cada 2 semanas ($n=31$) ou 200 mg a cada 3 semanas ($n=210$) até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. A resposta foi avaliada utilizando o critério revisado para linfoma através de PET-CT scan, com a primeira avaliação pós-linha basal planejada na semana 12. Entre os pacientes do KEYNOTE-087, as características basais eram idade mediana de 35 anos (9% com 65 anos ou mais); 54% homens; 88% brancos; e 49% e 51% com ECOG PS 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc era de 4 (faixa 1 à 12). Oitenta e um por cento eram refratários à pelo menos uma terapia anterior, incluindo 34% refratários a primeira linha de terapia. Sessenta e um por cento dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT), 38% eram ineligíveis ao transplante; 17% não utilizaram brentuximabe vedotina anteriormente; e 37% receberam radioterapia anterior. Os subtipos de doença foram esclerose nodular a 81%, 11% celularidade mista, 4% rica em linfócitos e 2% de depleção linfocitária. Entre os pacientes do KEYNOTE-013, as características basais eram idade mediana de 32 anos (6% com 65 anos ou mais); 58% homens; 94% brancos; e 45% e 55% com ECOG PS 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc era de 5 (faixa 2 à 15). Oitenta e sete por cento eram refratários à pelo menos uma terapia anterior, incluindo 39% refratários a primeira linha de terapia. Setenta e quatro por cento dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT), 26% eram ineligíveis ao transplante, e 42% receberam radioterapia anterior. Os subtipos de doença foram 97% esclerose nodular e 3% celularidade mista.

As medidas principais de desfecho de eficácia (taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de remissão completa (TRC) e duração da resposta (DR)) foram avaliadas por uma central de revisão independente de acordo com o critério revisado 2007 do International Working Group (IWG). As medidas secundárias de desfecho de eficácia foram SLP e SG.

Os dados de eficácia estão resumidos na tabela 17.

Tabela 17: Resultados de eficácia em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado

Desfecho	KEYNOTE-087 ^a	KEYNOTE-013 ^b
	n=210	n=31
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)* (RC + RP)		
TRO% (95% IC)	71% (64; 77)	58% (39,1; 75,5)
Remissão Completa (RC)	28%	19%
Remissão Parcial (RP)	43%	39%
Duração da Resposta*		
Mediana em meses (faixa)	16,6 (0,0+; 39,1) [‡]	não atingida (0,0+; 26,1+) [†]
% com duração ≥ 6 meses	74% [¶]	80% [§]
% com duração ≥ 12 meses	59% ^b	70% [#]
Tempo para resposta		
Mediana em meses (faixa)	2,8 (2,1; 16,5) [‡]	2,8 (2,4; 8,6) [†]
SLP*		
Número (%) de pacientes com evento	70 (33%)	18 (58%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,6 (11,1; 16,7)	11,4 (4,9; 27,8)
Taxa de SLP em 6 meses	72%	66%
Taxa de SLP em 9 meses	61%	---
Taxa de SLP em 12 meses	52%	48%
SG		
Número (%) de pacientes com evento	4 (2%)	4 (13%)
Taxa de SG em 6 meses	99,5%	100%
Taxa de SG em 12 meses	96,1%	87,1%

a Mediana de tempo de acompanhamento de 39,5 meses

b Mediana de tempo de acompanhamento de 28,7 meses

* Avaliado pela Central de Revisão Independente de acordo com o critério revisado do IWG

† Baseado em pacientes ($n=18$) com resposta pela revisão independente.

‡ Baseado em pacientes ($n=149$) com resposta pela revisão independente.

§ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 9 pacientes com resposta de 6 meses ou mais.

¶ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 84 pacientes com resposta de 6 meses ou mais.

Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 7 pacientes com resposta de 12 meses ou mais.

^b Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 60 pacientes com resposta de 12 meses ou mais.

O benefício clínico conforme avaliado por TRO, TRC e duração da resposta na população do KEYNOTE-087 foi acompanhado por melhoria geral da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) conforme avaliado pelo questionário *European Organization for*

Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) e o questionário *European Quality of Life Five Dimensions* (QD-5D). Em relação aos pacientes com a doença estável ou progressiva, os pacientes com resposta completa ou parcial tiveram a maior melhoria e a maior proporção, com aumento de 10 pontos ou mais na sua performance geral de saúde/pontuação QoL dos formulários EORTC QLQ-C30, assim como, tiveram a maior melhoria na pontuação de EQ-5D e VAS da linha de base à semana 12.

Carcinoma de células renais

KEYNOTE-426: Estudo controlado de terapia combinada em RCC avançado em pacientes sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com axitinibe foi investigada no estudo KEYNOTE-426, um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, controlado ativamente e conduzido em pacientes com RCC avançado, independentemente do status de PD-L1 e categorias de grupos de risco do International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão. A randomização foi estratificada pela categoria de risco (favorável *versus* intermediário *versus* desfavorável) e região geográfica (América do Norte *versus* Europa ocidental *versus* “restante do mundo”). Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas em combinação com axitinibe 5 mg oral, duas vezes ao dia. Para os pacientes que toleravam axitinibe 5 mg duas vezes ao dia por 2 ciclos consecutivos de tratamento (isto é, 6 semanas) sem reações adversas relacionadas ao tratamento com axitinibe > grau 2 e pressão arterial bem controlada para ≤ 150/90 mm Hg foram permitidos escalonamentos de dose de axitinibe para 7 mg duas vezes ao dia. O escalonamento de dose de axitinibe para 10 mg duas vezes ao dia foi permitido utilizando o mesmo critério. O axitinibe poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes ao dia e subsequentemente para 2 mg duas vezes ao dia para manejo de toxicidade.
- Sunitinibe 50 mg oral, uma vez ao dia, por 4 semanas e depois sem tratamento por 2 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® e axitinibe continuou até progressão da doença definido pelo RECIST 1.1 conforme verificado por BICR ou confirmado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou, para KEYTRUDA®, máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® e axitinibe além da progressão da doença definida pelo RECIST foi permitida se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico considerado pelo investigador. A avaliação do *status* tumoral foi realizada na linha de base, após a randomização na semana 12, e em seguida, a cada 6 semanas até a semana 54 e posteriormente a cada 12 semanas. Testes laboratoriais químicos e hematológicos foram realizados a cada ciclo.

Entre os 861 pacientes no KEYNOTE-426 (432 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 429 no braço de sunitinibe), as características basais eram: idade mediana de 62 anos (faixa: 26 a 90); 38% com 65 anos ou mais; 73% homens, 79% brancos e 16% asiáticos; 99,9% tinham pontuação de desempenho de Karnofsky (KPS) ≥70%; a distribuição dos pacientes pelas categorias de risco IMDC foram 31% favoráveis, 56% intermediários e 16% desfavoráveis.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1). As medidas de desfecho de eficácia secundárias foram TRO e duração de resposta, conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento dos 432 pacientes tratados com KEYTRUDA® e axitinibe foi de 13,2 meses (faixa: 0,1 – 21,5 meses). A tabela 18 resume as principais medidas de eficácia. Melhoras em SG, SLP e TRO foram consistentemente apresentadas em todos os subgrupos testados, incluindo subgrupos por categoria de risco IMDC e *status* de expressão tumoral de PD-L1.

Tabela 18: Respostas de KEYTRUDA® e axitinibe em pacientes com RCC avançado no estudo KEYNOTE-426

Desfecho	KEYTRUDA® com axitinibe n=432	Sunitinibe n=429
SG		
Número de pacientes com evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana em meses (95% IC)	Não atingida (NA; NA)	Não atingida (NA; NA)
Razão de risco* (95% IC)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor de p [†]	0,00005	
Taxa de SG em 12 meses (95% IC)	90% (86; 92)	78% (74; 82)
Taxa de SG em 18 meses (95% IC)	82% (77; 86)	72% (66; 77)
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana em meses (95% IC)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Razão de risco* (95% IC)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor de p [†]	0,00012	
TRO		
Taxa de Resposta Objetiva [‡] (95% IC)	59% (54; 64)	36% (31; 40)
Resposta completa	6%	2%
Resposta parcial	53%	34%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duração de resposta		
Mediana em meses (faixa)	Não atingida (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 12 meses	58 (71%)	26 (62%)

* baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste *log-rank* estratificado

‡ Baseado em pacientes com a melhor resposta global de acordo com confirmação de resposta completa ou parcial

§ Baseado no método estratificado de Miettinen e Nurminen para estratificação de grupo de risco IMDC e região geográfica

¶ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

NA = Não disponível

O protocolo da análise final da SG especificada foi realizado com mediana de duração de acompanhamento de 37,7 meses após 418 pacientes com evento (193 no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 225 no braço sunitinibe). A mediana da SG foi 45,7 meses (95% IC: 43,6, NA) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 40,1 meses (95% IC: 34,3, 44,2) no braço sunitinibe. A razão de risco de SG foi 0,73 (95% IC: 0,60, 0,88). As taxas de SG em 12 meses foram 90% (95% IC: 86, 92) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 79% (95% IC: 75, 83) no braço sunitinibe. As taxas de SG em 24 meses foram 74% (95% IC: 70, 78) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 66% (95% IC: 61, 70) no braço sunitinibe. As taxas de SG em 36 meses foram 63% (95% IC: 58, 67) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 54% (95% IC: 49, 58) no braço sunitinibe. As taxas da SG em 42 meses foram 58% (95% IC: 53, 62) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 49% (95% IC: 44, 53) no braço sunitinibe. Na análise final, a análise da SLP foi realizada com base em 587 pacientes com eventos (286 no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 301 no braço sunitinibe). A mediana da SLP foi 15,7 meses (95% IC: 13,6, 20,2) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 11,1 meses (95% IC: 8,9, 12,5) no braço sunitinibe. A razão de risco da SLP foi 0,68 (95% IC: 0,58, 0,80).

A análise final da TRO foi 60% no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 40% no braço sunitinibe. A mediana de duração de resposta foi 23,6 meses (faixa: 1,4+ para 43,4+) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 15,3 meses (faixa: 2,3 para 42,8+) no braço sunitinibe. A porcentagem de pacientes com repostas em andamento com base na estimativa de Kaplan-Meier foram 71%, 59%, 49%, e 45% em 12, 18, 24, e 30 meses, respectivamente, em pacientes com resposta confirmada no braço KEYTRUDA® e axitinibe, versus 62%, 46%, 37%, e 32% em pacientes com resposta confirmada no braço sunitinibe.

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (População Intenção de Tratar)

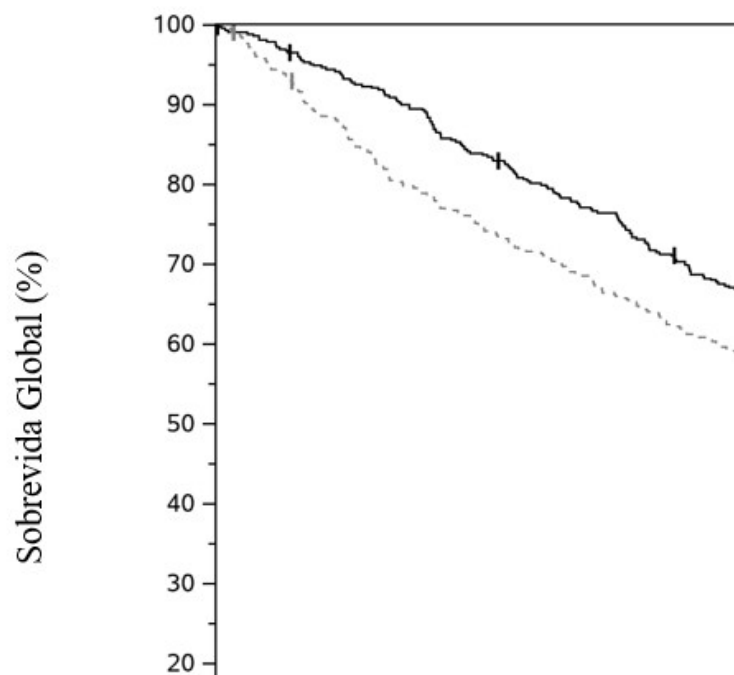
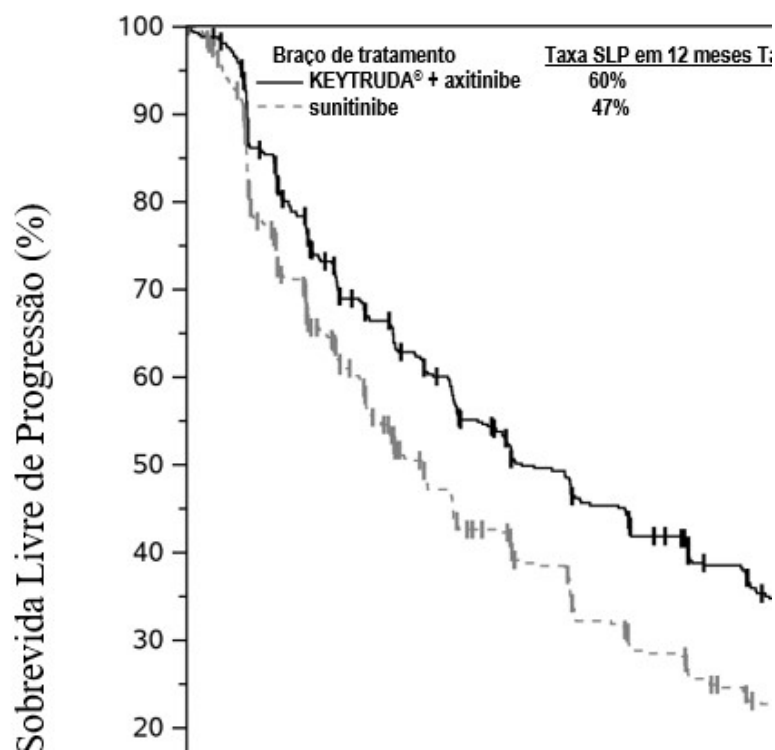


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (População Intenção de Tratar)



KEYNOTE-564: Estudo controlado para o tratamento adjuvante de pacientes com ressecção de RCC

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-564 como terapia adjuvante para RCC, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado em 994 pacientes com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência de RCC, ou sem

evidência M1 de doença (SED). A categoria de risco intermediário-alto incluiu: pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatoides; pT3, qualquer Grau sem envolvimento nodal (N0) ou metástases distantes (M0). A categoria de risco alto incluiu: pT4, qualquer Grau N0 e M0; qualquer pT, qualquer Grau com envolvimento nodal e M0. A categoria M1 SED incluiu pacientes com doença metastática que foram submetidos à ressecção completa das lesões primárias e metastáticas. Pacientes devem ter sido submetidos a uma nefrectomia parcial nefroprotetora ou radical completa (e ressecção completa de lesão(ões) metastática(s) sólida(s), isolada(s), de tecido mole em participantes M1 SED) com margens cirúrgicas negativas por ≥ 4 semanas antes do momento da triagem. Pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que requeresse imunossupressão foram considerados inelegíveis. Pacientes com RCC com componente de células claras foram randomizados para receber KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=496) ou placebo (n=498) por até 1 ano até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Randomização foi estratificada por status de metástase (M0, M1 SED); o grupo M0 também foi estratificada por ECOG PS (0,1), e regiões geográficas (EUA, não-EUA). Os pacientes foram submetidos a exames de imagem a cada 12 semanas pelos primeiros 2 anos após a primeira dose, e depois a cada 16 semanas do ano 3 ao 4, e depois a cada 24 semanas anualmente.

Dentre os 994 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 60 anos (faixa: 25 a 84), 33% com idade de 65 anos ou superior; 71% homens; 75% brancos, 14% asiáticos, 9% desconhecidos, 1% negros ou afro-americanos, 1% índios americano ou nativos do Alasca, 1% multirracial; 13% hispânicos ou latinos, 78% não hispânicos ou latinos, 8% desconhecidos e 85% ECOG PS de 0 e 15% ECOG PS de 1. Noventa e quatro por cento dos pacientes inscritos tinham doença N0; 11% tinham características sarcomatóides; 86% eram de risco intermediário-alto; 8% eram de alto risco; e 6% eram M1 NED. Noventa e dois por cento dos pacientes foram submetidos a nefrectomia radical e 8% a nefrectomia parcial. Características basais e demográficas foram em geral comparáveis entre os braços de KEYTRUDA® e placebo.

A medida de desfecho de eficácia primária avaliada pelo investigador foi SLD, definida como tempo para a recorrência, metástase ou óbito. O desfecho secundário foi SG. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLD para pacientes randomizados no braço de KEYTRUDA® comparado ao placebo. Resultados consistentes foram observados em subgrupos pré-especificados. No momento da análise, resultados de SG ainda não estavam maduros com 18 mortes de 496 pacientes no braço de KEYTRUDA® e 33 mortes de 498 pacientes no braço de placebo. O tempo mediano de acompanhamento foi de 23,9 meses (intervalo de 2,5 a 41,5 meses). Resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 19 e Figura 19.

Tabela 19: Resultados de Eficácia no KEYNOTE-564

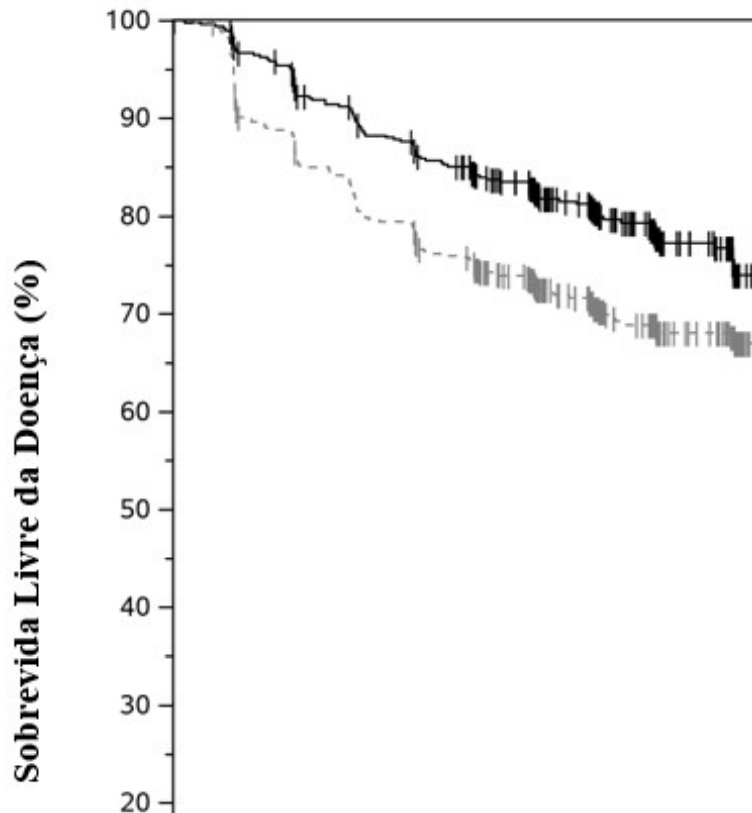
Desfecho	KEYTRUDA 200 mg a cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
SLD		
Número de pacientes com evento (%)	109 (22%)	151 (30%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	NA
Razão de risco* (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor de p	0,0010 [†]	
Taxa SLD após 12 meses (IC 95%)	86% (82, 89)	76% (72, 80)
Taxa SLD após 18 meses (IC 95%)	82% (78, 85)	72% (68, 76)
Taxa SLD após 24 meses (IC 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)

* Baseado no modelo de risco proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste *log-rank* estratificado

NA = não alcançado

Figura 19: Curva Kaplan-Meier para Sobrevida Livre da Doença por Braço de Tratamento no KEYNOTE-564



Câncer de cabeça de pescoço

KEYNOTE-048: Estudo controlado de monoterapia ou terapia combinada para primeira linha de HNSCC

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-048, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, conduzido em 882 pacientes com HNSCC metastático e que não tenham recebido terapia sistêmica prévia para a doença metastática ou doença recorrente e que foram considerados incuráveis por terapias locais. Pacientes com doença autoimune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos de tratamento ou uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor (PPT ≥ 50% ou < 50%), de acordo com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, status para HPV (positivo ou negativo), e ECOG PS (0 vs 1). Os pacientes foram randomizados 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas
- KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas, carboplatina AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m² a cada 3 semanas, e 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dias contínuos a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU).
- Dose inicial de Cetuximabe 400 mg/m², seguido de 250 mg/m² uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m² a cada 3 semanas, e 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dias contínuos a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU).

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada na semana 9; depois a cada 6 semanas no primeiro ano, e na sequência, a cada 9 semanas até os 24 meses. Uma reclassificação retrospectiva do status tumoral de PD-L1 dos pacientes de acordo com o PPT, utilizando o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ foi realizada usando amostras do tumor utilizadas para randomização.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP conforme avaliado pelo BICR de acordo com o RECIST v1.1 (modificado para seguir um máximo de 10 lesões-alvo e um máximo de 5 lesões-alvo por órgão) subsequentemente testadas no subgrupo de pacientes com PPC ≥ 20, subgrupo de pacientes com PPC ≥ 1, e população geral.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 61 anos (faixa: 20 a 94); 36% com 65 anos ou mais; 83% homens; 73% brancos e 20% asiáticos; 61% com ECOG PS de 1; e 79% eram fumantes ativos ou ex-fumantes. Vinte e dois por cento dos tumores dos pacientes eram HPV positivos, 23% tinham expressão de PD-L1 PPT ≥ 50%, e 95% tinham a doença no estágio IV (estágio IVa 19%, estágio IVb 6% e estágio IVc 70%). Oitenta e cinco por cento dos tumores dos pacientes tinham expressão de PPC ≥ 1% e 43% tinham PPC ≥ 20%.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia comparado aqueles randomizados para cetuximabe em combinação com quimioterapia em uma

análise interina pré-especificada na população geral. A tabela 20 e figura 20 descrevem os principais resultados de eficácia para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia.

Tabela 20: Resultados de eficácia* para KEYTRUDA® combinado à quimioterapia no estudo KEYNOTE-048

Desfecho	KEYTRUDA® Quimioterapia com platina 5-FU n=281	cetuximabe, platina, e 5-FU n=278
SG		
Número (%) de pacientes com evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,0 (10,9; 14,7)	10,7 (9,3; 11,7)
Razão de risco† (IC 95%)	0,77 (0,63; 0,93)	
Valor de p‡	0,0067	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	244 (87%)	253 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (4,7; 6,0)	5,1 (4,9; 6,0)
Razão de risco† (IC 95%)	0,92 (0,77; 1,10)	
Valor de p‡	0,3394	
Taxa de resposta objetiva		
TRO [§] (IC 95%)	36% (30,0; 41,5)	36% (30,7; 42,3)
Resposta Completa	6%	3%
Resposta Parcial	30%	33%
Valor de p [¶]	0,5740	
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	6,7 (1,6+; 30,4+)	4,3 (1,2+; 27,9+)
% com duração ≥6 meses	54%	37%

* Resultados da análise interina pré-especificada

† Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

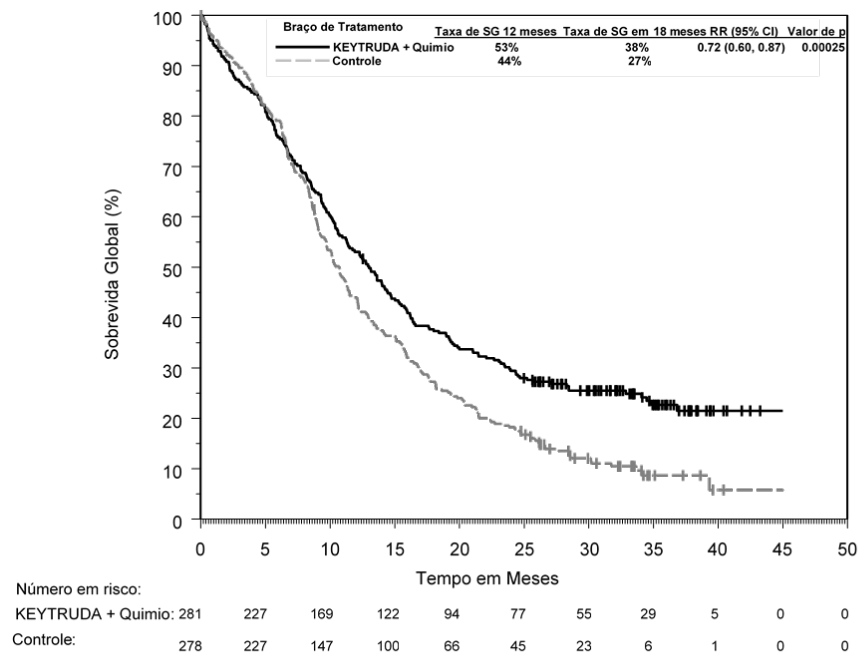
‡ Baseado no teste log-rank estratificado

§ Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

¶ Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), status para HPV (positivo vs. negativo), and status de PD-L1 (altamente positivo vs. não altamente positivo)

Na análise final pré-especificada, da SG para população intenção de tratar, a razão de risco foi 0,72 (95% IC: 0,60, 0,87). Adicionalmente, KEYNOTE-048 demonstrou um aumento estatisticamente significativo na SG para o subgrupo de pacientes com PD-L1 PPC ≥ 1% (RR=0,65; IC 95%: 0,53; 0,80) e PPC ≥ 20 % (RR=0,60; IC 95%: 0,45; 0,82).

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para KEYTRUDA® combinado à quimioterapia no KEYNOTE-048*



* No momento do protocolo da análise final especificada

O estudo também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para o subgrupo de pacientes com PD-L1 PPC ≥ 1 randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia comparado aqueles randomizados para cetuximabe em combinação com quimioterapia na análise interina pré-especificada. No momento da análise interina e análise final, não houve diferença significativa de SG entre o braço de KEYTRUDA® em monoterapia e o braço controle para a população geral.

A tabela 21 resume os resultados de eficácia de KEYTRUDA® em monoterapia para o subgrupo de pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 . A figura 21 resume os resultados de SG para o subgrupo de pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 .

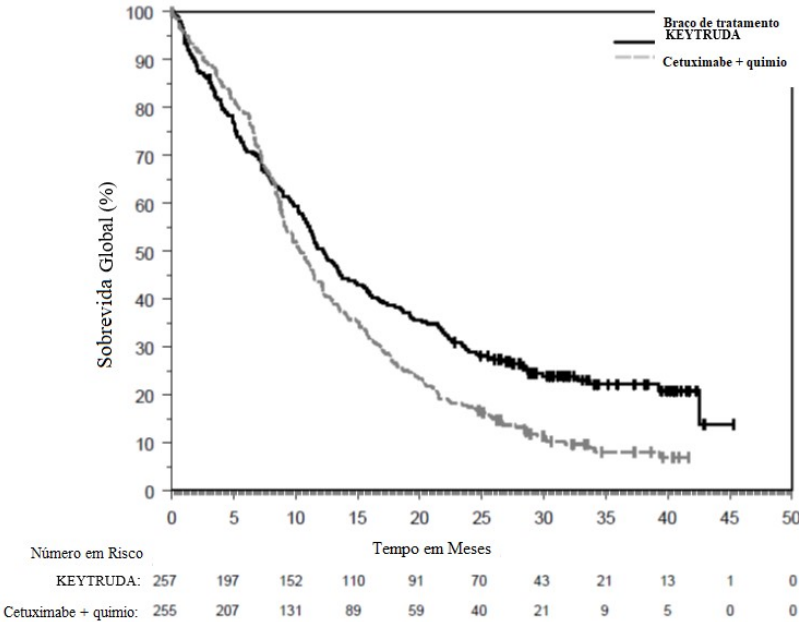
Tabela 21: Resultados de eficácia* para KEYTRUDA® em monoterapia no estudo KEYNOTE-048 (PPC ≥ 1)

Desfecho	KEYTRUDA® n=257	cetuximabe, platina, e 5-FU n=255
SG		
Número (%) de pacientes com evento	177 (69%)	206 (81%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,9)	10,3 (9,0; 11,5)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)	
Valor de p [‡]	0,071	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	255 (88%)	231 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 5,8)
Razão de risco [†] (IC 95%)	1,15 (0,95; 1,38)	
Taxa de resposta objetiva		
TRO [§] (IC 95%)	19% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta Completa	5%	3%
Resposta Parcial	14%	32%
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	20,9 (1,5+; 34,8+)	4,5 (1,2+; 30,6+)

* Resultados da análise interina pré-especificada
[†] Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado
[‡] Baseado no teste log-rank estratificado
[§] Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

Na análise final pré-especificada da SG comparando KEYTRUDA® como monoterapia com cetuximabe em combinação com quimioterapia, a razão de risco para o subgrupo de pacientes com PPC ≥ 1 foi 0,74 (95% IC: 0,61; 0,90).

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para KEYTRUDA® em monoterapia no KEYNOTE-048 (PPC ≥ 1)



* No momento do protocolo da análise final especificada

Análises adicionais de SG baseadas na expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1 e PPC ≥ 20) foram realizadas no KEYNOTE-048. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa de SG para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia

comparado ao tratamento padrão para expressão de PD-L1 com $PPC \geq 1$ e $PPC \geq 20$. A SG para os pacientes que tinham PD-L1 $PPC \geq 1$ e $PPC \geq 20$ para KEYTRUDA® em monoterapia comparado ao tratamento padrão está resumida na tabela 22.

Tabela 22: SG por expressão de PD-L1

	PPC ≥ 1		PPC ≥ 20	
	KEYTRUDA® n=257	Tratamento padrão* n=255	KEYTRUDA® n=133	Tratamento padrão* n=122
Número de eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8;14,9)	10,3 (9,0; 11,5)	14,9 (11,6; 21,5)	10,7 (8,8; 12,8)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)		0,61 (0,45; 0,83)	
Valor de p [‡]	0,0085		0,0007	

* cetuximabe, platina, e 5-FU

† Razão de risco (comparado ao tratamento padrão) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Baseado no teste log-rank estratificado

A análise final da SG foi realizada para pacientes com $PPC \geq 1$ com uma mediana de acompanhamento de 11,4 meses a partir da análise interina pré-especificada. A mediana da SG foi 12,3 meses (IC 95%:10,8; 14,3) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,3 meses (IC 95%: 9,0; 11,5) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com uma razão de risco de 0,74 (95% IC: 0,61; 0,90).

A análise final da SG foi realizada para pacientes com $PPC \geq 20$ com uma mediana de acompanhamento de 12,2 meses a partir da análise interina pré-especificada. A mediana da SG foi 14,8 meses (IC 95%:11,5; 20,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,7 meses (IC 95%: 8,8; 12,8) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com uma razão de risco de 0,58 (95% IC: 0,44; 0,78).

Numa análise exploratória para subgrupo de pacientes com PPC 1-19 HNSCC, a mediana da SG foi 10,8 meses (IC 95%: 9,0; 12,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,1 meses (IC 95%: 8,7; 12,1) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, a razão de risco de 0,90 (IC 95%: 0,68; 1,18). A análise final da SG foi realizada para pacientes com PPC 1-19 com uma mediana de acompanhamento de 10,3 meses. Na análise final, a mediana da SG foi 10,8 meses (IC 95%: 9,0; 12,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,1 meses (IC 95%: 8,7; 12,1) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com razão de risco de 0,86 (IC 95%: 0,66; 1,12).

Câncer esofágico

KEYNOTE-590: Tratamento de primeira linha para câncer esofágico ou da junção gastroesofágica irresssecável localmente avançado ou metastático

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-590, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado em pacientes com carcinoma do esôfago ou carcinoma da junção gastroesofágica irresssecável localmente avançado ou metastático Siewert Tipo 1 (tumores com epicentro de 1 a 5 centímetros acima da JGE) que não foram candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva. Pacientes com doença autoimune ativa, com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão, com adenocarcinoma conhecido com HER-2 positivo JGE, ou pacientes com metástases ativas do sistema nervoso central e/ou meningite carcinomatosa foram considerados inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por histologia do tumor (carcinoma de células escamosas vs. adenocarcinoma), região geográfica (Ásia vs. ex-Ásia), e status de performance ECOG (0 vs. 1).

Pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200mg no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas em combinação com cisplatina IV 80mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até 6 ciclos e 5-FU IV 800mg/m² por dia no Dia 1 ao Dia 5 de cada ciclo de 3 semanas, ou por padrão local para administração 5-FU.
- Placebo no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas em combinação com cisplatina IV 80mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até 6 ciclos e 5-FU IV 800mg/m² por dia no Dia 1 ao Dia 5 de cada ciclo de 3 semanas, ou por padrão local para administração 5-FU.

O tratamento com KEYTRUDA® ou quimioterapia continuou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou até no máximo 24 meses. Pacientes randomizados para KEYTRUDA® foram permitidos continuar o tratamento até definição da progressão definido por RECIST v1.1- até confirmação da progressão da doença evidenciada como clinicamente estável por evidência radiográfica da progressão da doença repetida com pelo menos 4 semanas após a primeira imagem. A avaliação do status tumoral foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 749 pacientes do KEYNOTE-590, 383 (51%) tiveram tumores de expressão PD-L1 com $PPC \geq 10$ com base no kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ e 46% tiveram $PPC < 10$; Três por cento dos tumores dos pacientes não eram avaliáveis ou faltava o status de PD-L1. As características basais desses 383 pacientes foram: idade média de 63 anos (faixa: 28 a 89), 41% com idade igual ou superior a 65 anos; 82% homens; 34% brancos e 56% asiáticos; 43% e 57% tiveram um ECOG PS de 0 e 1, respectivamente. Noventa e três por cento tiveram doença M1. Setenta e cinco por cento tiveram tumor com histologia de carcinoma de células escamosas, e 25% tiveram adenocarcinoma.

As medidas de desfechos primários de eficácia foram SG e SLP avaliados pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 em histologia de célula escamosa, $PPC \geq 10$, e em todos os pacientes. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP para todas as populações pré-especificadas do estudo. Em todos os pacientes randomizados com KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia, em comparação à quimioterapia, a RR de SG foi de 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e a RR de SLP foi de 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). As medidas de desfechos secundários foram TRO e DR, de acordo com RECIST 1.1 avaliada pelo investigador.

A Tabela 23 resume as medidas de eficácia chave da análise pré-especificada de pacientes com tumores de expressão PD-L1 com PPC ≥ 10 para o KEYNOTE-590, realizado em um acompanhamento mediano de tempo de 13,5 meses (faixa: 0,5 a 32,7 meses). As curvas Kaplan-Meier para SG e SLP estão demonstradas nas Figuras 22 e 23.

Tabela 23: Resultados de Eficácia para KEYTRUDA® com quimioterapia no KEYNOTE-590 com expressão PD-L1 (PPC ≥ 10)

Desfecho	KEYTRUDA® Quimioterapia Cisplatina 5-FU n=186	Tratamento Padrão* n=197
SG		
Número (%) de pacientes com evento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana em meses* (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Razão de risco† (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor de p§	<0,0001	
SLP‡		
Número (%) de pacientes com evento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana em meses* (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Razão de risco† (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
Valor de p§	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva‡		
Taxa de Resposta Objetiva§ (IC 95%)	51,1% (43,7; 58,5)	26,9% (20,8; 33,7)
Resposta completa	5,9%	2,5%
Resposta parcial	45,2%	24,4%
Valor de p¶	<0,0001	
Duração de resposta¶,ⓑ		
Mediana de duração de resposta em meses (faixa)	10,4 (1,9+, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% com duração ≥ 6 meses†	80,2%	47,7%
% com duração ≥ 12 meses†	43,7%	23,2%
% com duração ≥ 18 meses†	33,4%	10,4%

* Cisplatina e 5-FU

† Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

‡ Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

§ Valor de p unilateral com base no teste log-rank estratificado por região geográfica (Ásia *versus* Resto do Mundo) e histologia do tumor (Adenocarcinoma *versus* Carcinoma de Célula Escamosa) e status de performance ECOG (0 *versus* 1)

¶ Avaliado pelo investigador usando RECIST 1.1

Valor de p unilateral para teste. H0: diferença em % = 0 *versus* H1: diferença em % > 0

‡ Melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial.

Um total de 32 pacientes com idade ≥ 75 anos com PD-L1 PPC ≥ 10 participaram no KEYNOTE-590 (18 na combinação com pembrolizumabe e 14 do controle). Dados sobre eficácia e segurança da combinação de pembrolizumabe com quimioterapia estão muito limitados nessa população de pacientes.

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-590 com expressão PD-L1 (PPC ≥ 10)

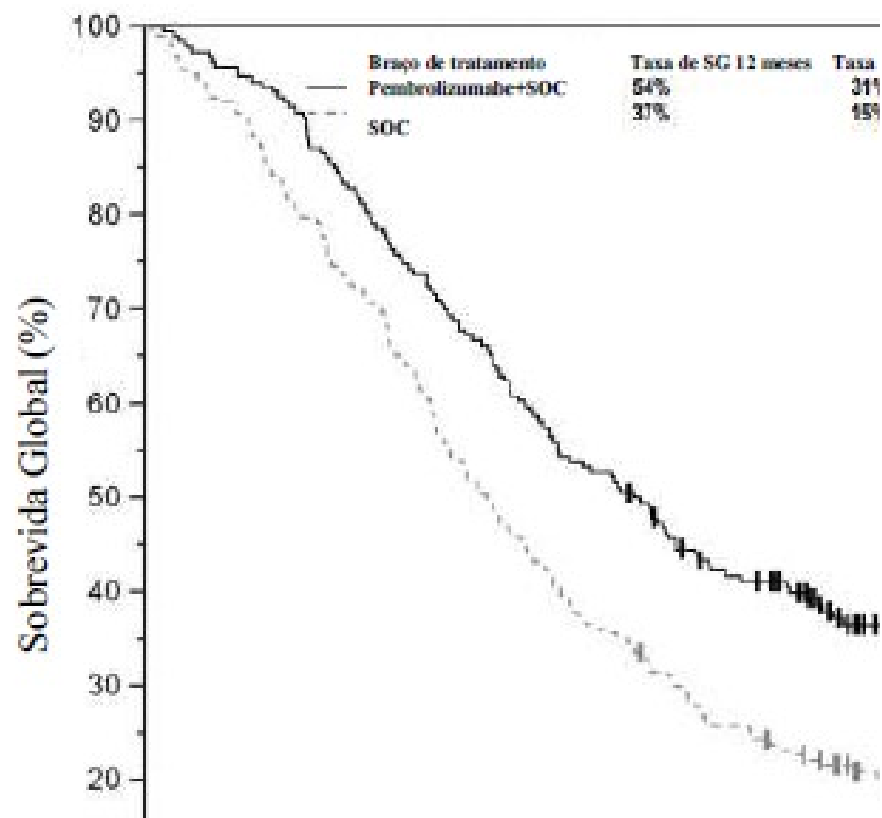
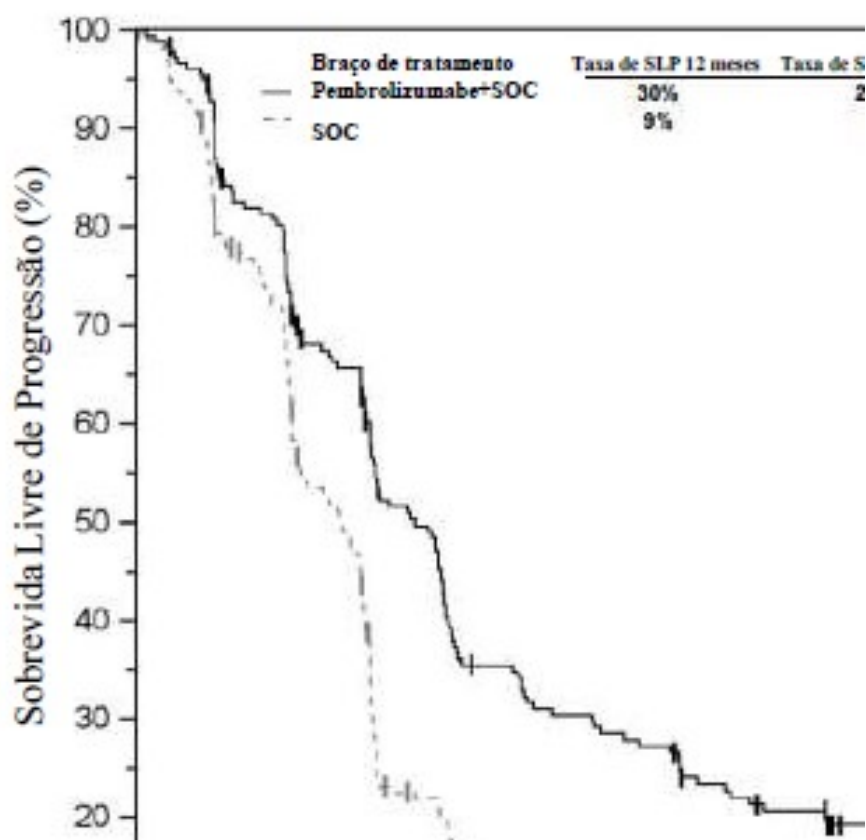


Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-590 com expressão PD-L1 (PPC ≥ 10)



Câncer Esofágico localmente avançado ou metastático recorrente previamente tratado

KEYNOTE-181: Estudo controlado em pacientes com câncer esofágico previamente tratados com terapia sistêmica

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-181, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e com controle ativo que incluiu 628 pacientes com câncer esofágico que tiveram progressão da doença durante ou após tratamento sistêmico prévio para a doença avançada. Pacientes com doença autoimune ativa ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis.

Os pacientes foram randomizados para receberem KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (N=314) ou um dos seguintes regimes de quimioterapia intravenosa à escolha do investigador: paclitaxel 80-100 mg/m² no dia 1, 8 e 15 com ciclo a cada 4 semanas (N=145), docetaxel 75mg/m² a cada 3 semanas (N=78), ou irinotecano 180 mg/m² a cada 2 semanas (N=73). O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 9 semanas. A principal medida de desfecho de eficácia foi SG. Medidas de desfecho de eficácia adicionais foram SLP, TRO e duração de resposta de acordo com o RECIST 1.1, conforme avaliado por uma central de revisão independente.

Entre os 628 pacientes, 35,4% (N=222) tinham tumores que expressaram PD-L1 com PPC maior ou igual a 10. O *status* de PD-L1 foi determinado utilizando o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais destes 222 pacientes foram: idade mediana de 64 anos (faixa: 33 a 81), 48% com 65 anos ou mais; 86% homens; 45% brancos; 52% asiáticos; 36% tinham ECOG OS de 0 e 64% de 1; 75% apresentavam histologia de células escamosas e 25% de adenocarcinoma; e 1% tinham metástase cerebral. Noventa e um por cento apresentavam doença M1 e 9% M0.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG para os pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com PPC ≥ 10 randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia comparado a quimioterapia. A tabela 24 resume as medidas principais para a população com PPC ≥ 10. As curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP para a população PPC ≥ 10 são apresentadas nas figuras 24 e 25.

Tabela 24: Resultados de eficácia em pacientes com câncer esofágico com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=107	Quimioterapia n=115
SG		
Número (%) de pacientes com evento	87 (81%)	103 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	9,3 (6,6; 12,5)	6,7 (5,1; 8,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,69 (0,52; 0,93)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,0074	
SLP‡		
Número (%) de pacientes com evento	96 (90%)	107 (93%)
Mediana em meses (IC 95%)	2,6 (2,1; 4,1)	3,0 (2,1; 3,7)
Razão de risco* (IC 95%)	0,73 (0,54; 0,97)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,015	
Taxa de Resposta Objetiva‡		
TRO % (IC 95%)	22% (14; 31)	6% (3; 12)
Taxa de resposta completa	4%	1%
Taxa de resposta parcial	18%	5%
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	0,0006	
Duração de resposta§		
Mediana de duração de resposta em meses (faixa)	9,3 (2,1+; 22,6+)	7,7 (4,3; 16,8+)
% de pacientes com duração >6 meses†	77%	57%

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

‡ Avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1

§ Baseado nos pacientes com uma melhor resposta geral como resposta completa confirmada ou resposta parcial

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-181 (PPC ≥ 10)

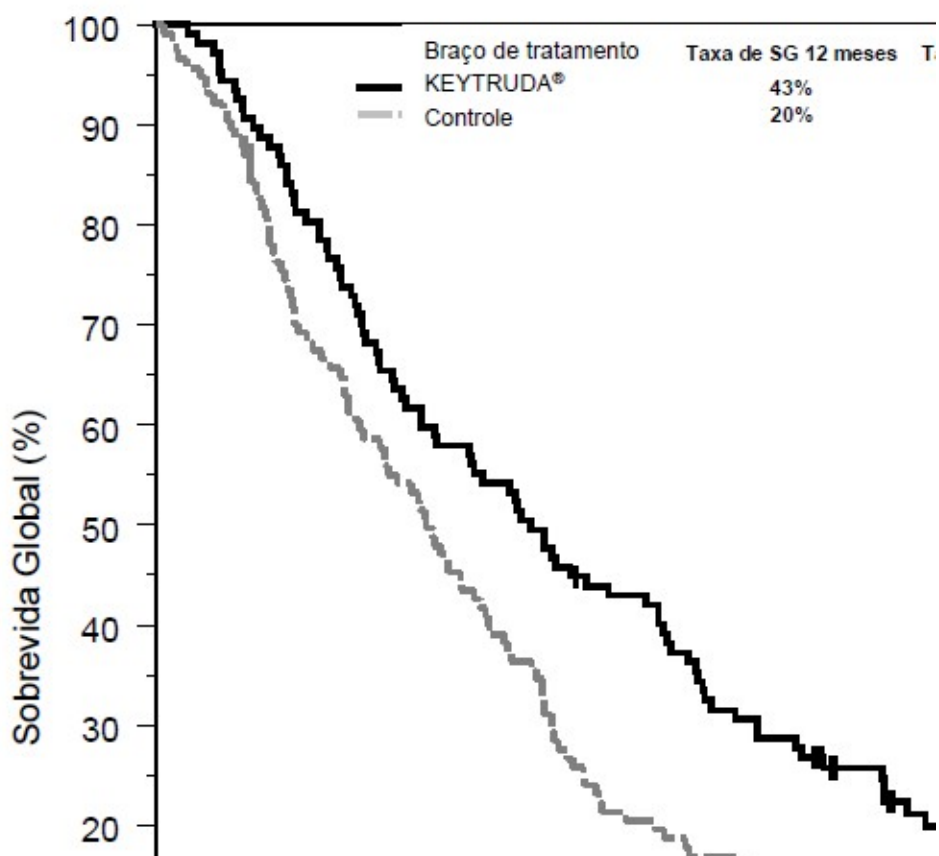
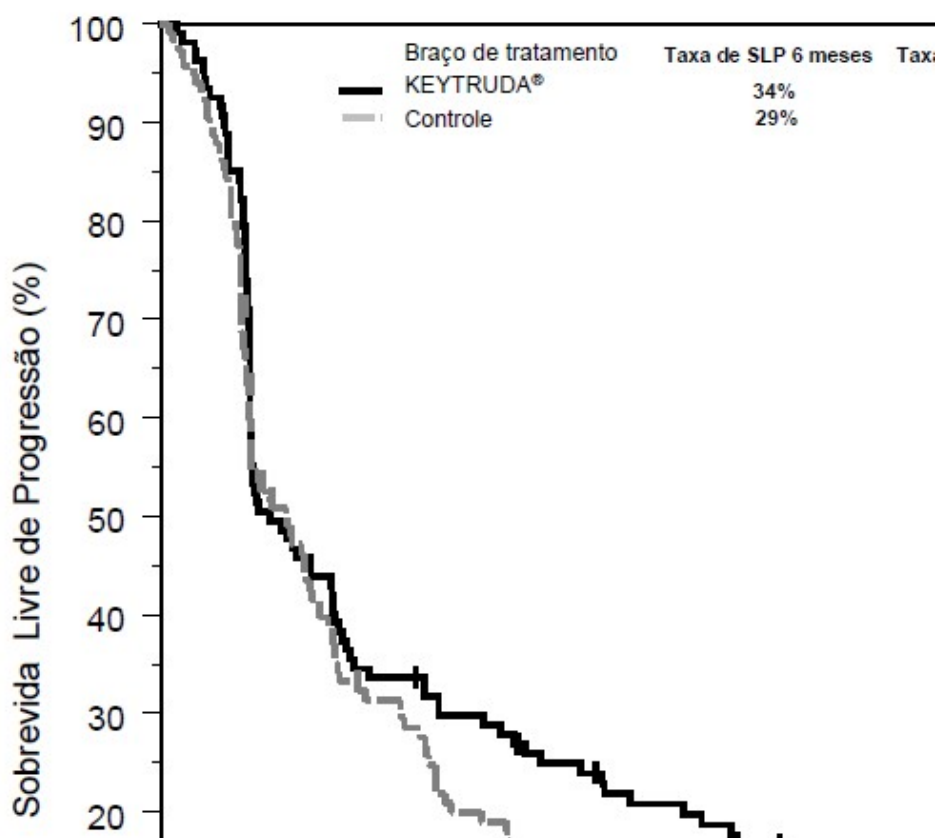


Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-181 (PPC ≥10)



KEYNOTE-180: Estudo aberto em pacientes com câncer esofágico previamente tratados com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-180, um estudo multicêntrico, não-randomizado, aberto e que incluiu 121 pacientes com câncer esofágico que tiveram progressão da doença durante ou após dois tratamentos sistêmicos para a doença avançada. Pacientes com doença autoimune ativa ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 9 semanas. A principal medida de desfecho de eficácia foi TRO e duração de resposta de acordo com o RECIST 1.1, conforme avaliado por uma central de revisão independente.

Entre os 121 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 65 anos (faixa: 33 a 87), 53% com 65 anos ou mais; 83% homens; 59% brancos; 35% asiáticos; 36% tinham ECOG OS de 0 e 64% de 1; 52% apresentavam histologia de células escamosas e 48% de adenocarcinoma (dos quais 31% tinham tumores na junção gastroesofágica); e 4% tinham metástase cerebral. Noventa e nove por cento apresentavam doença M1 e 1% M0. Oitenta e oito por cento receberam duas e 12% receberam três ou mais linhas de terapias anteriores no cenário recorrente ou metastático. Quarenta e oito por cento tinham tumores com expressão de PD-L1 PPC maior ou igual a 10. Os resultados de eficácia para o KEYNOTE-180 estão resumidos na tabela 25.

Tabela 25: Resultados de eficácia em pacientes com câncer esofágico com expressão de PD-L1 PPC ≥10 no KEYNOTE-180

	KEYNOTE-180
Desfecho	N=58
Taxa de Resposta Objetiva*	
TRO (IC 95%)	13,8 (6,1 ; 25,4)
Taxa de controle da doença†	36,2%
Resposta completa	1,7%
Resposta parcial	12,1%
Doença estável	22,4%
Duração da resposta	
Mediana em meses (faixa)	Não atingida (14,2; 25,1+)*‡
% com duração ≥ 6 meses	75% §
Tempo para resposta	
Mediana em meses (faixa)	4,1 (2,0; 4,4)
SLP*	
Mediana em meses (IC 95%)	2,0 (1,9; 2,2)
Taxa de SLP em 6 meses	20,7% §
SG	
Mediana em meses (IC 95%)	6,3 (4,4 ; 10,2)
Taxa de SG em 6 meses	51,7% §

* Avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1

† Baseado na melhor resposta de doença estável ou melhor

‡ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 5 pacientes com resposta de 6 meses ou mais dos quais 3 foram respostas de 12 meses

§ A partir do método de limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

Cancer Colorretal

KEYNOTE-177: Estudo controlado para tratamento de primeira linha em pacientes com CCR MSI-H ou dMMR

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-177, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, conduzido em pacientes com CCR MSI-H ou dMMR metastático e que não tenham recebido terapia prévia.

O status do tumor MSI ou MMR foi determinado localmente usando reação em cadeia da polimerase (PCR) ou IHC, respectivamente. Pacientes com doença auto-imune ou uma condição médica que necessitasse imunossupressão foram considerados ineligiáveis para o estudo.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas ou a escolha do investigador dos seguintes esquemas de quimioterapia administrados por via intravenosa a cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) ou mFOLFOX6 em combinação com bevacizumabe ou cetuximabe: oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (ou levoleucovorina 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² em bolus no dia 1, depois FU 2400 mg/m² por 46-48 horas. Bevacizumabe 5 mg/kg no dia 1 ou cetuximabe 400 mg/m² na primeira infusão, depois 250 mg/m² semanalmente.

- FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) ou FOLFIRI em combinação com bevacizumabe ou cetuximabe: Irinotecano 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (ou levoleucovorina 200 mg/m²) e bolus de FU 400 mg/m² em Dia 1, depois FU 2400 mg/m² por 46-48 horas. Bevacizumabe 5 mg/kg no dia 1 ou cetuximabe 400 mg/m² na primeira infusão, depois 250 mg/m² semanalmente.

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1, conforme determinado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Pacientes tratados com KEYTRUDA® sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas. Os pacientes randomizados para quimioterapia receberam KEYTRUDA® no momento da progressão da doença.

Um total de 307 pacientes foram incluídos e randomizados para KEYTRUDA® (n=153) ou quimioterapia (n = 154). As características basais desses pacientes foram: idade média de 63 anos (faixa: 24 a 93), 47% com 65 anos ou mais; 50% homens; 75% brancos e 16% asiáticos; 52% e 48% tinham um status de performance ECOG igual a 0 ou 1, respectivamente, e 27% receberam adjuvante ou neoadjuvante previamente à quimioterapia. Estado de mutação: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 pacientes tratados com quimioterapia, 56% receberam mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe e 44% receberam FOLFIRI com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe.

As medidas de resultados de eficácia primários foram SLP avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e SG. No momento da análise da SLP, os dados de sobrevida global não estavam maduros (66% do número de eventos requeridos para a análise final de SG). Medidas de resultados secundárias foram TRO e duração de resposta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e quimioterapia na análise final da SG, com um acompanhamento adicional de 12 meses, no qual 60% dos pacientes que foram randomizados para receber quimioterapia passaram à receber terapias subsequentes anti PD-1/ PD-L1, incluindo KEYTRUDA®. A Tabela 26 resume a as medidas chave de eficácia na análise final para SLP e análise interina de SG com um tempo médio de acompanhamento de 38,1 meses (variação: de 0,2 a 58,7 meses). As curvas Kaplan-Meier de SLP e SG estão apresentadas nas Figuras 26 e 27.

Tabela 26: Resultados de eficácia no KEYNOTE 177

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=153	QUIMIOTERAPIA n=154
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana em meses (95% IC)	16,5 (5,4; 32,4)	8,2 (6,1; 10,2)
Razão de Risco* (95% IC)	0,60 (0,45; 0,80)	
Valor de p [†]	0,0002	
SG[‡]		
Número (%) de pacientes com evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana em meses (95% IC)	NA (49,2, NA)	36,7 (27,6, NA)
Razão de Risco* (95% IC)	0,74 (0,53, 1,03)	
Valor de p [§]	0,0359	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO % (95% IC)	44% (35,8; 52,0)	33% (25,8; 41,1)
Taxa de Resposta Completa	11%	4%
Taxa de Resposta Parcial	33%	29%
Duração da resposta		
Mediana em meses (variação)	NA (2,3+; 41,4+)	10,6 (2,8; 37,5+)
Número (%) de pacientes com duração ≥ 6 meses [¶]	97%	88%
Número (%) de pacientes com duração ≥ 12 meses [¶]	85%	44%
Número (%) de pacientes com duração ≥ 24 meses [¶]	83%	35%

* Baseado no modelo de regressão de Cox

† Com base no teste de *Log rank* comparado a um nível de significância de 0,0117

‡ Baseado na análise final

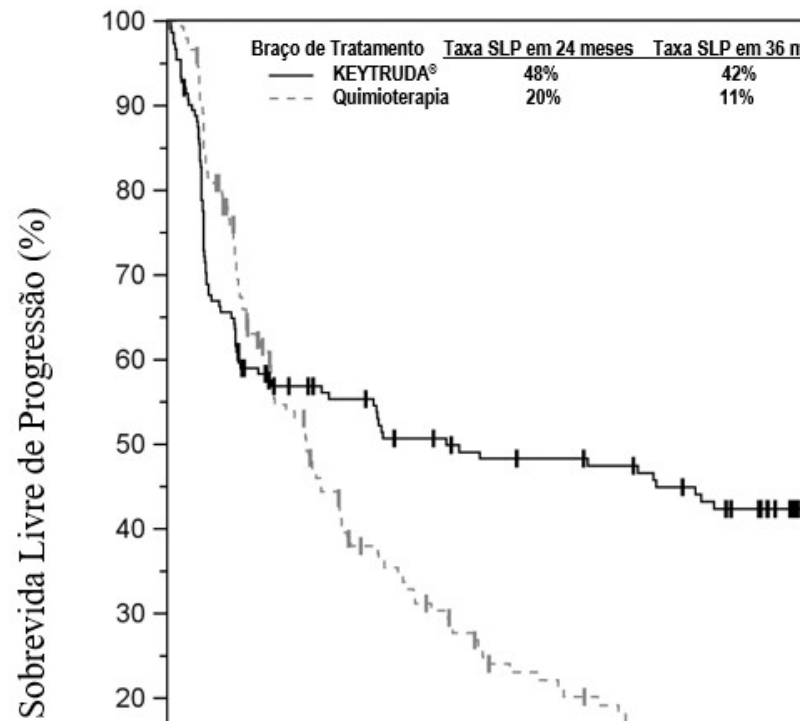
§ Não foi estatisticamente significativo após o ajuste para multiplicidade

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

NA=não alcançado

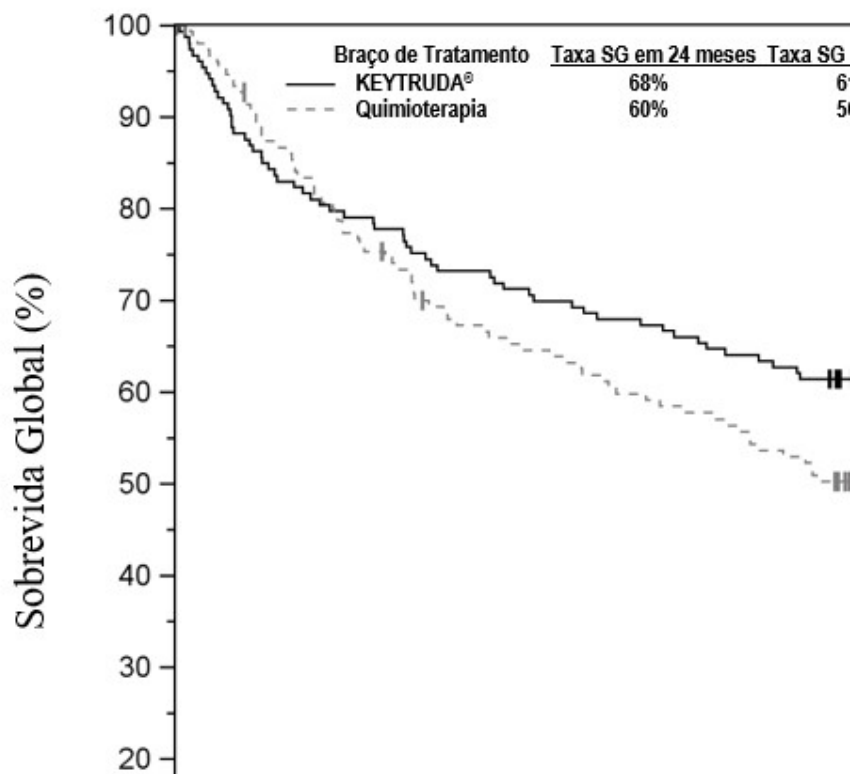
Na análise final, houve um total de 203 eventos de SLP (86 para KEYTRUDA®; 117 para quimioterapia). A mediana da SLP foi 16,5 meses (95% IC: 5,4, 38,1) para o braço de KEYTRUDA® e 8,2 meses (95% IC: 6,1, 10,2) para o braço quimioterapia. A RR da SLP versus quimioterapia foi 0,59 (95% IC: 0,45, 0,79, nominal p=0,0001) (Figura 26). A TRO na análise final foi 45% para o braço KEYTRUDA® e 33% para o braço quimioterapia. A mediana de duração de resposta não foi alcançada (faixa: 2,3+, 53,5+) para o braço KEYTRUDA® e 10,6 meses (faixa: 2,8, 48,3+) para o braço quimioterapia. A porcentagem de pacientes com respostas em andamento baseado na estimativa de Kaplan-Meier foi de 84% em 24 meses ou mais no braço KEYTRUDA® versus 34% no braço quimioterapia.

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-177 (População Intenção de Tratar)*



* No momento do protocolo da análise final especificada

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-177 (População Intenção de Tratar)*



* No momento do protocolo da análise final especificada

† Não foi estatisticamente significativo após o ajuste para multiplicidade

As análises exploratórias dos desfechos pré-especificados dos resultados relatados pelo paciente (PROs) usando o EORTC QLQ-C30 mostraram melhora no estado global de saúde/pontuação de qualidade de vida da linha de base até a semana 18 pré-especificada para pacientes recebendo KEYTRUDA® em comparação a quimioterapia (diferença em LS significa = 8,96; 95% IC: 4,24, 13,69; two sided p=0,0002). As melhorias da linha de base no estado global de saúde/qualidade de vida continuaram até a semana 45 para pacientes tratados com KEYTRUDA®. Além disso, um tempo prolongado para a deterioração (deterioração definida como uma redução de pontuação confirmada de 10 pontos ou mais da linha de base) do estado de saúde global/ QoL (RR 0,61; IC 95% 0,38; 0,98), físico (RR 0,50; IC 95% 0,32; 0,81) e funcionamento social (RR 0,53; IC 95% 0,32; 0,87) e fadiga (RR 0,48; IC 95% 0,33; 0,69) foi observada nos pacientes tratados com KEYTRUDA® em comparação à quimioterapia. Esses resultados devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo aberto e, portanto, tomados com cautela.

Câncer endometrial

KEYNOTE-775: Estudo controlado de combinação terapêutica em pacientes com câncer endometrial avançado previamente tratadas com terapia sistêmica.

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe foi investigada no KEYNOTE-775, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, com controle ativo, conduzido em 827 pacientes com câncer endometrial avançado que haviam sido previamente tratadas com no mínimo uma quimioterapia a base de platina em qualquer cenário, incluindo os cenários neoadjuvante e adjuvante. O estudo excluiu as pacientes com sarcoma endometrial, inclusive carcinosarcoma, ou pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que necessitasse imunossupressão. A randomização foi estratificada pelo status MMR (dMMR ou pMMR [não dMMR]). O estrato do pMMR foi ainda estratificado pelo status de desempenho ECOG, região geográfica e histórico de radiação pélvica. Pacientes foram randomizadas (1:1) para um dos braços de tratamento seguindo:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas em combinação com lenvatinibe 20 mg administrado oralmente uma vez ao dia;
- Escolha do investigador consistindo em doxorubicina 60mg/m² a cada 3 semanas, ou paclitaxel 80 mg/m² administrado semanalmente, 3 semanas seguidas/ 1 semana de parada.

O tratamento com KEYTRUDA® e lenvatinibe continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST 1.1 conforme verificado pelo BICR, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses para KEYTRUDA®. O tratamento foi permitido além da progressão da doença definido no RECIST 1.1, se o investigador considerasse que a paciente estivesse obtendo benefício clínico e tolerando o tratamento. A duração mediana da exposição a KEYTRUDA® foi de 6,9 meses (intervalo: 1 dia a 25,8 meses). A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 8 semanas.

Um total de 827 pacientes foram selecionadas e randomizadas para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe (n= 411) ou escolha do investigador de doxorubicina (n=306) ou paclitaxel (n=110). Características da linha de base foram: idade média de 65 anos (faixa: 30 a 86), 50% com 65 anos ou mais; 61% brancas, 21% asiáticas e 4% pretas; ECOG PS de 0 (59%) ou 1 (41%); e 84% com status do tumor pMMR. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), misto (5%) e outros (3%). Todas as 827 pacientes receberam terapia sistêmica prévia para câncer endometrial: 69% haviam recebido uma, 28% duas, e 3 % três ou mais terapias sistêmicas prévias. Trinta e sete por cento das pacientes receberam apenas terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia.

Os desfechos de eficácia primários mensurados foram SG e SLP como avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. Os desfechos de eficácia secundários incluiu TRO, conforme avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1. A mediana de acompanhamento para este estudo foi 11,4 meses (faixa: 0,3 a 26,9 meses). As medidas de eficácia estão resumidas na Tabela 27 e as curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP são apresentadas nas figuras 28 e 29, respectivamente. Melhoras em SG, SLP e TRO foram consistentemente demonstradas em subgrupos pré-especificados, incluindo histologia, terapias anteriores, status de MMR e status de desempenho ECOG.

Tabela 27: Resultados de eficácia em pacientes com câncer endometrial avançado no estudo KEYNOTE 775

Defecho	Keytruda® 200 mg a cada 3 semanas + lenvatinibe n=411	Doxorubicina ou paclitaxel n=416
SG		
Número de paciente com evento (%)	188 (46%)	245 (59%)
Mediana em meses (IC 95%)	18,3 (15,2, 20,5)	11,4 (10,5, 12,9)
Razão de risco* (IC 95%)	0,62 (0,51, 0,75)	
Valor de p [†]	<0,0001	
SLP		
Número de paciente com evento (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valor de p [†]	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [‡] (IC 95%)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Valor de p [§]	<0,0001	
Resposta Completa	7%	3%
Resposta parcial	25%	12%
Doença estável	47%	40%
Taxa de controle da doença [¶]	72%	47%
Duração da resposta[#]	n=131	n=61
Mediana em meses (faixa)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

% com duração ≥ 6 meses	72%	43%
% com duração ≥ 12 meses	51%	35%

- * Baseado no modelo de regressão de Cox estratificado
- † Baseado no teste log-rank estratificado
- ‡ Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial
- § Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo status MMR, status de desempenho ECOG, região geográfica, e histórico de radiação pélvica
- ¶ Baseado na melhor resposta da doença de doença estável ou melhor
- # Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE 775 (População intenção de tratar)

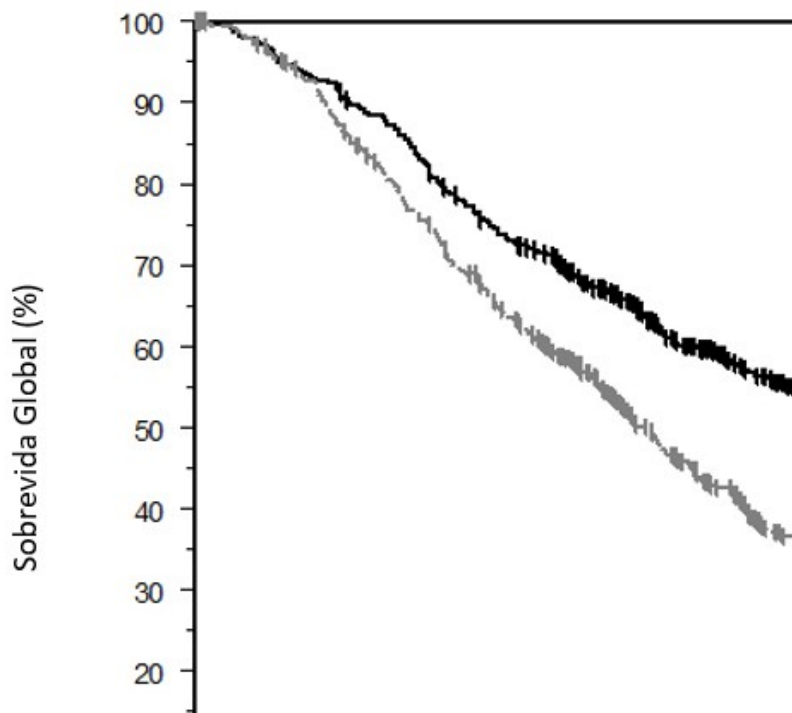
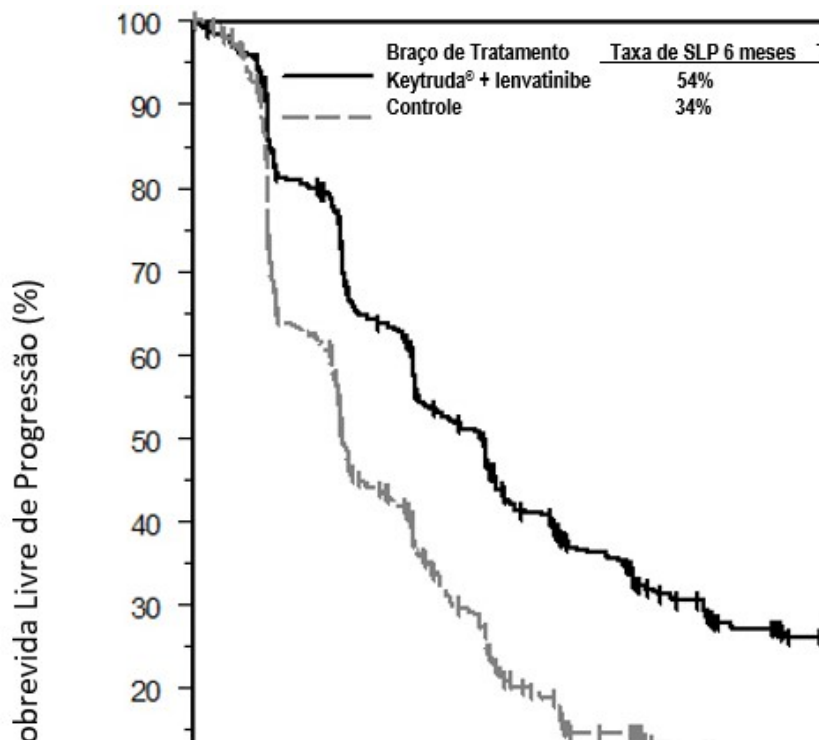


Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE 775 (População intenção de tratar)



Câncer de mama triplo negativo

KEYNOTE-355: Estudo controlado de terapia de combinação em pacientes TNBC

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gentacitabina e carboplatina foi investigada no estudo KEYNOTE-355, um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Os critérios de elegibilidade principais para o estudo foram TNBC localmente recorrente e irresecável ou metastático, independente da expressão de PD-L1 do tumor, e que não tenha sido tratado previamente com quimioterapia. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitassem de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis. A randomização foi estratificada por tratamento de quimioterapia (paclitaxel ou nabpaclitaxel vs gencitabina e carboplatina), expressão de PD-L1 do tumor (PPC ≥ 1 vs PPC < 1) conforme kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, e tratamento anterior com a mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não).

Os pacientes foram randomizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todas as medicações do estudo foram administradas por infusão intravenosa.

- KEYTRUDA® 200 mg no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias, ou paclitaxel 90 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gencitabina 1000 mg/m² e carboplatina AUC 2 mg/mL/min nos dias 1 e 8 a cada 21 dias.
- Placebo no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias, ou paclitaxel 90 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gencitabina 1000 mg/m² e carboplatina AUC 2 mg/mL/min nos dias 1 e 8 a cada 21 dias.

O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1, conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e considerado como obtendo benefício clínico pelo investigador. A avaliação do *status* tumoral foi realizada nas semanas 8, 16 e 24 e em seguida a cada 9 semanas no primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP como avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1 em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 . Medidas de desfecho de eficácia adicionais foram TRO, Duração de Resposta e DCR (doença estável por pelo menos 24 meses, ou resposta completa, ou resposta parcial) em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1.

Um total de 847 pacientes foram randomizados: 566 pacientes para o braço de KEYTRUDA® e 281 pacientes para o braço placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 53 anos (faixa: 22 a 85); 21% com 65 anos ou mais; 100% mulheres; 68% brancos e 21% asiáticos e 4% negros; 60% com ECOG PS de 0 e 40% com ECOG PS de 1; e 68% estavam com status de pós-menopausa. Setenta e cinco por cento dos pacientes tinham tumor com expressão de PD-L1 definida como PPC ≥ 1 e 38% tinham tumor com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

No estudo KEYNOTE-355, houve uma melhora estatisticamente significativa de SG e SLP em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 randomizados para KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina

comparados com pacientes randomizados para placebo em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina. O estudo também demonstrou melhora clinicamente significativa em TRO e Duração de Resposta.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 28 e figuras 30 e 31.

Tabela 28: Resultados de eficácia em pacientes com TNBC com expressão de PD-L1 PPC > 10.

Desfecho	KEYTRUDA® com quimioterapia* N = 220	Placebo com quimioterapia* N = 103
SG†		
Número de pacientes com evento (%)	155 (70%)	84 (82%)
Mediana em meses (IC 95%)	23,0 (19,0, 26,3)	16,1 (12,6, 18,8)
Razão de Risco‡ (IC 95%)	0,73 (0,55, 0,95)	
Valor de p§	0,0093	
Taxa de SG em 24 meses (IC 95%)	48,2 (41,4, 54,6)	34,0 (25,0, 43,1)
SLP¶, #		
Número de pacientes com evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana em meses (IC 95%)	9,7 (7,6 ; 11,3)	5,6 (5,3 ; 7,5)
Razão de Risco‡ (IC 95%)	0,65 (0,49 ; 0,86)	
Valor de p§	0,0012	
Taxa de Resposta Objetiva¶, #		
TRO (IC 95%)	53% (46 ; 60)	40% (30 ; 50)
Resposta completa	17%	13%
Resposta parcial	36%	27%
Doença estável	28%	44%
Taxa de Controle da doença ^b	65%	54%
Duração da resposta¶, #		
Mediana em meses (IC 95%)	19,3 (9,9; 29,8)	7,3 (5,3; 15,8)
% com duração ≥ 6 meses ^β	83%	58%
% com duração ≥ 12 meses ^β	56%	39%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina

† Baseado na análise final pré-especificada

‡ Baseado no modelo de regressão de Cox com método de Efron de para tratamento de sucessos simultâneos como covariante estratificada por quimioterapia no estudo (taxano vs gencitabina e carboplatina) e tratamento anterior com mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não)

§ Valor de p unilateral baseado no test log-rank estratificado por quimioterapia no estudo (taxano vs gencitabina e carboplatina) e tratamento anterior com mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não)

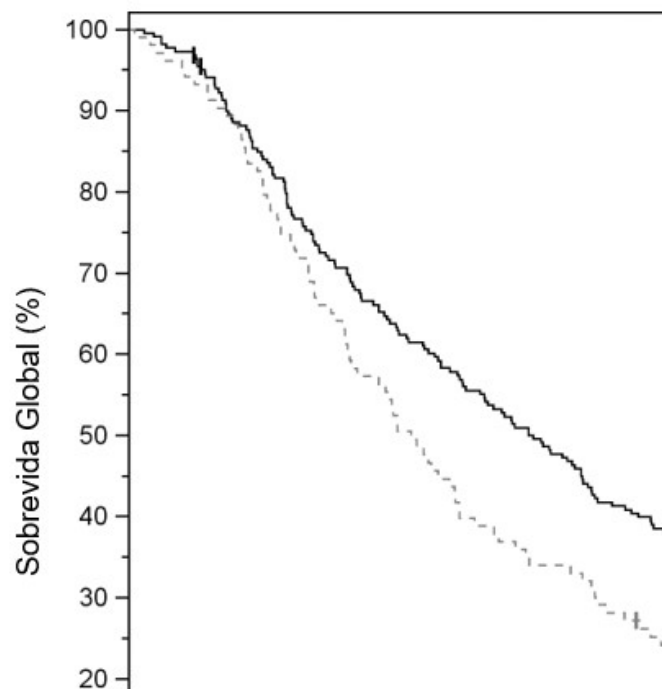
¶ Avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1

Baseado na análise interina pré-especificada

^b Baseado na doença estável por pelo menos 24 meses, ou resposta completa, ou resposta parcial

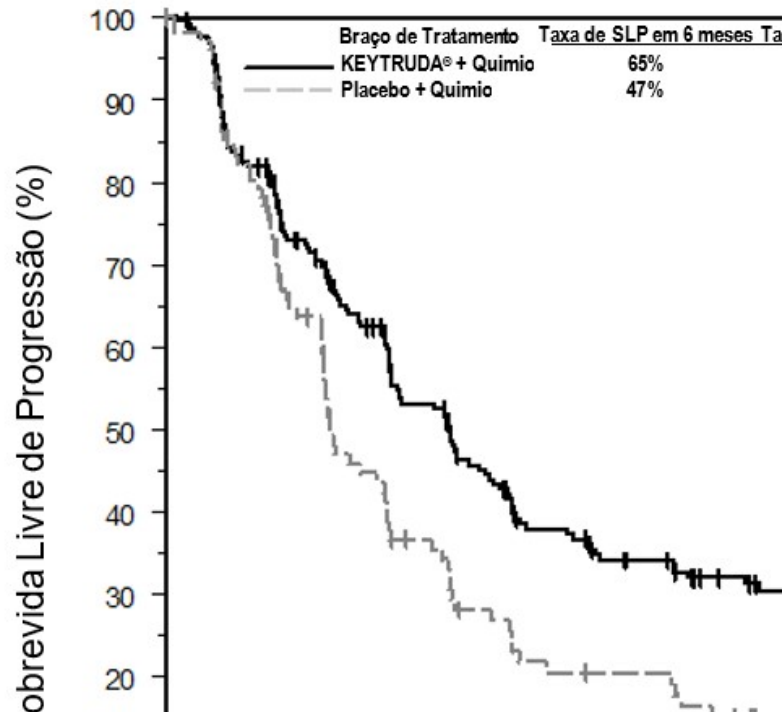
^β A partir do método de limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-355 (PPC ≥ 10)*



* Baseado na análise final pré-especificada

Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-355 (PPC ≥ 10)*



* Baseado na análise interina pré-especificada

O impacto da adição de KEYTRUDA® à quimioterapia nos desfechos reportados pelos pacientes foram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 e EuroQol EQ-5D. Resultados de cada medida mostraram que a adição de KEYTRUDA® à quimioterapia não resultou em declínio da qualidade de vida relacionada à saúde ao longo de acompanhamento de 15 semanas.

Câncer de mama triplo negativo

KEYNOTE 522: Estudo controlado de tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com carboplatina e paclitaxel seguido de doxorubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida, administrados como um tratamento neoadjuvante e continuado como tratamento adjuvante em monoterapia foi investigada no estudo KEYNOTE 522, um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram TNBC de alto risco em estágio inicial recém-diagnosticados não tratados previamente (tamanho do tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm de diâmetro com envolvimento nodal ou tamanho do tumor > 2 cm de diâmetro, independentemente do envolvimento nodal), independentemente da expressão de PD-L1. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitaram de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que exigiu imunossupressão foram ineligíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por status nodal (positivo vs. negativo), tamanho do tumor (T1 / T2 vs. T3 / T4) e escolha de carboplatina (dosada a cada 3 semanas vs. semanal).

Os pacientes foram randomizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por infusão intravenosa.

- Braço 1:
 - Quatro ciclos de KEYTRUDA® pré-operatório 200 mg a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento em combinação com:
 - Carboplatina
AUC 5 mg / mL / min a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **ou** AUC 1,5 mg / mL / min todas as semanas nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **e**
 - Paclitaxel 80 mg / m² todas as semanas nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento
 - Seguido por quatro ciclos adicionais de KEYTRUDA® 200 mg pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento em combinação com:
 - Doxorubicina 60 mg / m² **ou** epirrubicina 90 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento **e**
 - Ciclofosfamida 600 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento
 - Após a cirurgia, foram administrados 9 ciclos de KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas.
- Braço 2:
 - Quatro ciclos de placebo pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento em combinação com:
 - Carboplatina
 - AUC 5 mg / mL / min a cada 3 semanas no Dia 1 de ciclos 1-4 do regime de tratamento **ou**
AUC 1,5 mg / mL / min todas as semanas nos dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **e**
 - Paclitaxel 80 mg / m² todas as semanas nos dias 1, 8, e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento
 - Seguido por quatro ciclos adicionais de placebo pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento em combinação com:
 - Doxorubicina 60 mg / m² **ou** epirrubicina 90 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento **e**
 - Ciclofosfamida 600 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento
 - Após a cirurgia, foram administrados 9 ciclos de placebo a cada 3 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impede a cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram taxa de resposta patológica completa (pCR) e sobrevida livre de eventos (SLE). A pCR foi definida como ausência de câncer invasivo na mama e nódulos linfáticos (ypT0 / Tis ypN0) e foi avaliada de modo cego pelo patologista local no momento da cirurgia definitiva. SLE foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão da doença que impede a cirurgia definitiva, recorrência local ou distante, segunda malignidade primária ou morte por qualquer causa. Uma medida de resultado de eficácia adicional foi SG.

Um total de 1174 pacientes foram randomizados: 784 pacientes para o braço KEYTRUDA® e 390 pacientes para o braço placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 49 anos (faixa: 22 a 80), 11% com 65 anos ou mais; 99,9% feminino; 64% brancos, 20% asiáticos, 5% negros e 2% índios americanos ou nativos do Alasca; 87% ECOG PS de 0 e 13% ECOG PS de 1; 56% estavam na pré-menopausa e 44% na pós-menopausa; 7% eram tumor primário 1 (T1), 68% T2, 19% T3 e 7% T4; 49% eram envolvimento nodal 0 (N0), 40% N1, 11% N2 e 0,2% N3; 75% dos pacientes estavam no estágio geral II e 25% no estágio III.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em pCR e SLE em uma análise pré-especificada para pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia seguida por monoterapia com KEYTRUDA® em comparação com pacientes randomizados para placebo em combinação com quimioterapia seguida por placebo sozinho. No momento da análise SLE, os resultados de sobrevida global ainda não estavam maduros (45% dos eventos necessários para a análise final). No entanto, os dados mostraram uma melhoria na sobrevida global que favoreceu o braço KEYTRUDA® em relação ao braço placebo. Em uma análise interina pré-especificada, o tempo médio de acompanhamento para 784 pacientes tratados com KEYTRUDA® foi de 37,8 meses (variação: 2,7 – 48 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 29 e na Figura 31.

Tabela 29: Resultados de eficácia em pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial em KEYNOTE 522

Desfecho	KEYTRUDA® com quimioterapia/KEYTRUDA®	Placebo com quimioterapia/Placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=401	n=201
Número de pacientes com pCR	260	103
Taxa de pCR (%), (95% IC)	64,8 (59,9; 69,5)	51,2 (44,1; 58,3)
Diferença na taxa de resposta (%) estimada (95% IC)†	13,6 (5,4; 21,8)	
Valor de p	0,00055	
SLE‡	n=784	n=390
Número de pacientes com evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Taxa de SLE em 24 meses EFS (95% IC)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Razão de Risco (95% IC)§	0,63 (0,48; 0,82)	
Valor de p¶	0,00031	

* Com base em uma análise interina de pCR pré-especificada (em comparação com um nível de significância de 0,003)

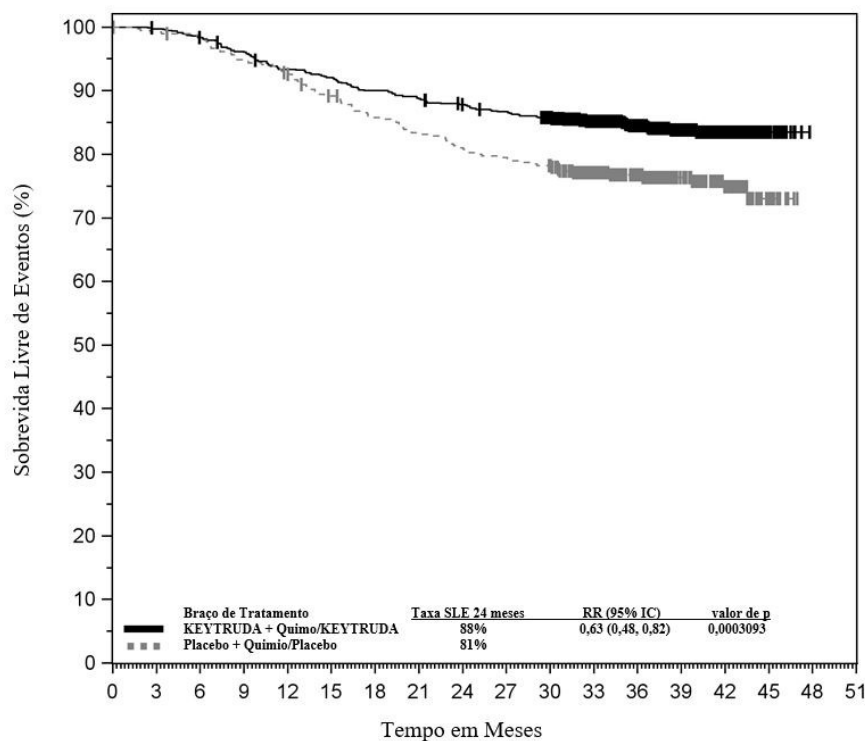
† Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

‡ Com base em uma análise interina SLE pré-especificada (em comparação com um nível de significância de 0,0052)

§ Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron de manuseio vinculado ao tratamento como uma covariável estratificada por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

¶ Com base no teste de log-rank estratificado por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

Figura 32: Curva de Kaplan Meier para sobrevida livre de eventos por braço de tratamento no KEYNOTE 522 (Intenção de tratar a população)



Número de Risco

KEYTRUDA + Quimio/KEYTRUDA: 784 781 769 751 728 718 702 692 681 671 652 551 433 303 165 28 0 0

Placebo + Quimio/Placebo: 390 386 382 368 358 342 328 319 310 304 297 250 195 140 83 17 0 0

O impacto da adição de KEYTRUDA® à quimioterapia na qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado usando o EORTC QLQ-C30. Ao longo de 21 semanas de acompanhamento, a alteração da pontuação média do mínimo quadrado (LS) na escala de estado de saúde global / QV do QLQ-C30 foi -11,24 (-12,82, -9,66) em pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia e -10,20 (-12,30, -8,10) em pacientes tratados com placebo em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante [diferença nas médias de LS: -1,04; IC de 95%: -3,46, 1,38]. Ao longo de 24 semanas de acompanhamento, a alteração da pontuação média LS na escala global de estado de saúde / QV foi 2,47 (1,05, 3,88) em pacientes tratados com KEYTRUDA® e 2,88 (1,05, 4,71) em pacientes tratados com placebo como tratamento adjuvante [diferença em LS significa: -0,41 (-2,60, 1,77)].

Câncer Cervical

KEYNOTE-826: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumabe, foi investigada no estudo KEYNOTE-826, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que recrutou 671 pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático em primeira linha, que não tenham sido tratadas com quimioterapia exceto quando utilizado concomitantemente como agente radiosensibilizante. Pacientes foram recrutados independente do status de expressão de PD-L1 do tumor. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistema nos últimos dois anos de tratamento ou uma condição médica que necessitasse imunossupressão foram considerados inelegíveis. A randomização foi estratificada por status de metástase no diagnóstico inicial, decisão do investigador para o uso de bevacizumabe, e status de PD-L1 (PPC < 1 vs PPC 1 a <10 vs PPC > 10).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo de Tratamento 1: KEYTRUDA® 200 mg mais quimioterapia
- Grupo de Tratamento 2: Placebo mais quimioterapia

O investigador selecionou um dos quatro seguintes regimes de tratamento antes da randomização:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² + bevacizumabe 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatina AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatina AUC 5 mg/mL/min + bevacizumabe 15 mg/kg

Todas as medicações foram administradas por infusão intravenosa. Todos os medicamentos do estudo foram administrados no Dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. Cisplatina poderia ser administrada no Dia 2 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A opção de usar bevacizumabe foi definida por escolha do investigador antes da randomização. O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida RECIST se o paciente estivesse estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada na semana 9 e, então, a cada 9 semanas no primeiro ano, e na sequência a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1. As medidas de desfecho de eficácia secundárias foram TRO e DR, de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliado pelo investigador.

Dos 617 pacientes recrutados, 548 pacientes (89%) tinham tumores que expressam PD-L1 com a PPC ≥ 1. Entre estes 548 pacientes recrutados com tumores expressando PD-L1, 273 pacientes foram randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, e 275 pacientes foram randomizados para placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. As características basais para os 548 pacientes foram: idade mediana de 51 anos (faixa: 22 a 82), 16% com 65 anos ou mais; 59% brancos; 18% asiáticos e 1% negros; 37% hispânicos ou latinos; 56% e 43% tinham um status de performance ECOG igual a 0 ou 1; 63% receberam bevacizumabe como tratamento do estudo; 21% com adenocarcinoma e 5% com histologia adenoescamosa; para pacientes com doença persistente ou recorrente com ou sem metástase distais, 39% receberam quimiorradiação anterior e apenas 17% receberam quimiorradiação e cirurgia anteriormente.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação quimioterapia com ou sem bevacizumabe em comparação com placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe na análise interina pré-especificada na população total. A mediana de acompanhamento foi de 17,2 meses (faixa: 0,3 a 29,4 meses).

Os resultados de eficácia para pacientes com tumores expressando PD-L1 (PPC ≥ 1) no Keynote-826 estão resumidos na tabela 30 e figuras 33 e 34.

Tabela 30: Resultados de Eficácia em pacientes com Câncer Cervical persistente, recorrente ou metastático (PPC ≥ 1) para o KEYNOTE-826

Desfecho	KEYTRUDA 200 mg a cada 3 semanas mais quimioterapia* com ou sem bevacizumabe n=273	Placebo mais quimioterapia* com ou sem bevacizumabe n=275
SG		
Número de pacientes com evento (%)	118 (43)	154 (56)
Mediana em meses (IC 95%)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)
Razão de Risco [†] (IC 95%)	0,64 (0,50; 0,81)	
Valor de p [‡]	0,0001	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	157 (58)	198 (72)
Mediana em meses (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Razão de Risco [†] (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)	
Valor de p [§]	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [¶] (95% CI)	68% (62; 74)	50% (44; 56)
Taxa de Resposta Completa	23%	13%
Taxa de Resposta Parcial	45%	37%
Duração de Resposta		
Mediana em meses (faixa)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)
% de pacientes com duração ≥12 meses [#]	56	46
% e pacientes com duração >18 months [#]	50	35

* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina or paclitaxel e carboplatina)

[†] Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

[‡] Baseada no teste log-rank estratificado (comparado com um limite de alfa of 0,00549)

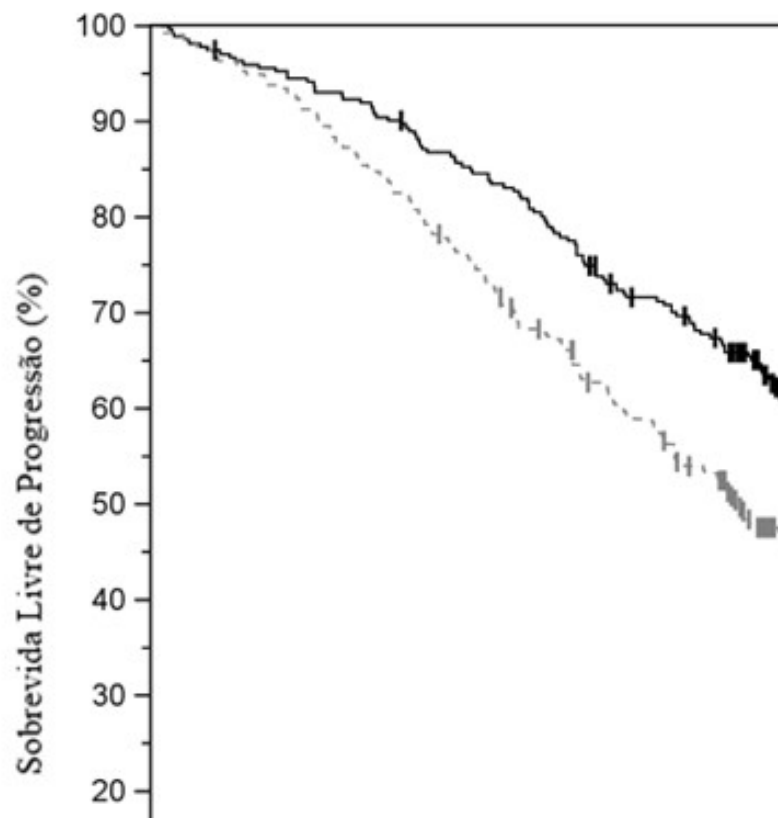
[§] Baseada no teste log-rank estratificado (comparado com um limite de alfa de 0,00144)

[¶] Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

[#] Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

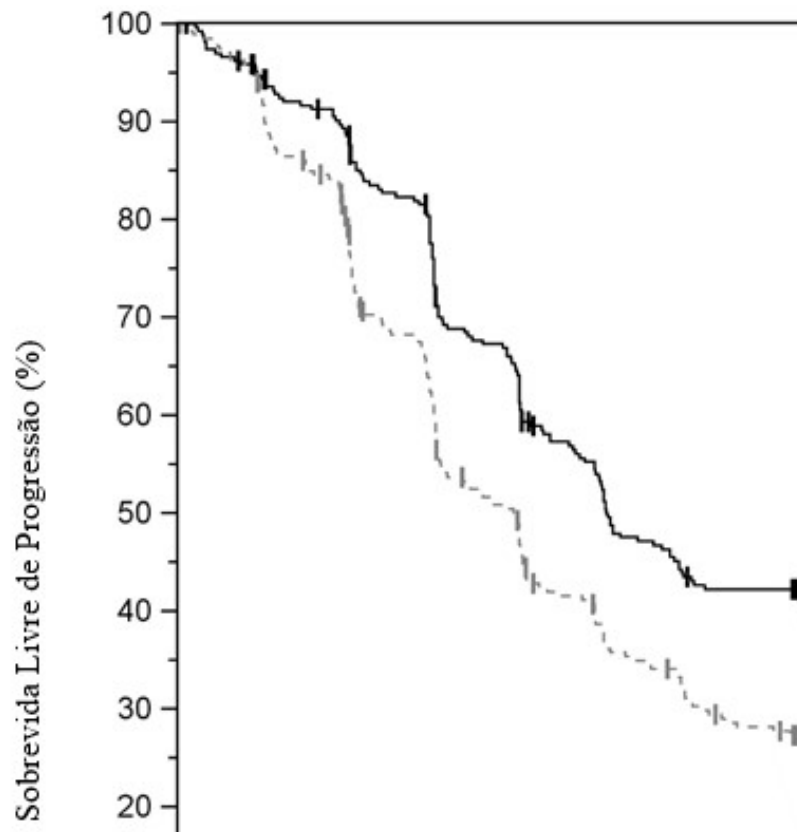
NA = Não Atingida

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-826 (PPC ≥ 1)



* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumabe

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-826 (PPC ≥ 1)



* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumabe

Os desfechos reportados por pacientes (DRPs) foram avaliados utilizando o EQ-5D-5L. Um tempo mais prolongado para deterioração no EQ-5D-5L foi observado para os pacientes tratados com pembrolizumabe-quimioterapia comparado ao placebo-quimioterapia (RR 0,80; IC 95% 0,61-1,040). Ao longo de 30 semanas de acompanhamento, mais pacientes tratados com pembrolizumabe-quimioterapia tiveram melhora ou status estável de saúde /qualidade de vida (78,1% versus 70,5%).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos em pacientes tratados com pembrolizumabe em uma dose de 2 mg/kg a cada três semanas, 200 mg a cada três semanas, ou de 10 mg/kg a cada duas ou três semanas, 36 (1,8%) dos 2.034 pacientes avaliáveis teve resultado positivo em exame para anticorpos emergentes contra pembrolizumabe das quais 9 (0,4%) pacientes tiveram anticorpos neutralizantes contra pembrolizumabe. Não houve evidências de alteração no perfil de farmacocinética ou de segurança com o desenvolvimento de anticorpos ligantes ou neutralizantes anti pembrolizumabe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O pembrolizumabe é uma imunoglobulina kappa IgG4 com um peso molecular aproximado de 149 kDa.

Farmacologia clínica

Classe terapêutica

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é um agente antineoplásico, um anticorpo monoclonal.

Mecanismo de ação

O PD-1 é um *checkpoint* (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um *checkpoint* de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa. KEYTRUDA® é um anticorpo de alta afinidade contra a PD-1, que exerce bloqueio ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, KEYTRUDA® reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral.

O efeito anti-angiogênico de lenvatinibe (inibidor multi-RTK) em combinação com o efeito da estimulação-imune de pembrolizumabe (anti-PD-1) resulta em um microambiente tumoral com maior ativação de células T para ajudar a superar a resistência primária e adquirida à imunoterapia e pode melhorar as respostas tumorais em comparação com qualquer um dos tratamentos isoladamente.

Em modelos murinos pré-clínicos, inibidores de PD-1 mais inibidores de RTK demonstraram atividade anti-tumoral aumentada em comparação com qualquer um dos agentes isoladamente.

Farmacodinâmica

Baseado no modelo de relação dose/exposição para eficácia e segurança de pembrolizumabe, não há diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre as doses de 200 mg ou 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas.

No sangue periférico de pacientes que receberam KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada duas ou três semanas, uma percentagem aumentada de células T CD4+ e CD8+ ativadas (por exemplo, HLA-DR+) foi observada após tratamento com todas as doses e em todos os cronogramas, sem aumento no número de linfócitos T circulantes.

Farmacocinética

A farmacocinética do pembrolizumabe foi estudada em 2.993 pacientes com tipos variados de cânceres que receberam doses na faixa de 1 a 10 mg/kg a cada duas semanas, de 2 a 10 mg/kg a cada três semanas ou 200 mg a cada 3 semanas. Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de pembrolizumabe entre as diferentes indicações.

Absorção

KEYTRUDA® é administrado por via intravenosa e, portanto, é biodisponível imediata e completamente.

Distribuição

O volume de distribuição de pembrolizumabe no estado de equilíbrio é pequeno (6,0 L; coeficiente de variação [CV]: 20%), o que é consistente com uma distribuição extravascular limitada. Como esperado de um anticorpo, o pembrolizumabe não se liga às proteínas plasmáticas de modo específico.

Metabolismo

O pembrolizumabe é catabolizado por vias não específicas; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

Eliminação

A depuração sistêmica de pembrolizumabe é ~0,2L/dia (CV: 37%) e o tempo de meia-vida terminal ($t_{1/2}$) é de ~25 dias (CV: 38%).

Linearidade/não linearidade

A exposição ao pembrolizumabe, expressa pela concentração máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de tempo de concentração no plasma (AUC) aumentou proporcionalmente dentro do intervalo de dose para a eficácia. As concentrações de pembrolizumabe no estado estacionário foram alcançadas às 16 semanas de administração de doses repetidas, com regime de administração a cada 3 semanas e a acumulação sistêmica foi aproximadamente 2,1 vezes. O estado estacionário através das concentrações (C_{min}) no estado estacionário foi de aproximadamente 22 mcg/ml, com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e 29 mcg/ml, com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas. A área sob a curva concentração-tempo mediana no estado estacionário durante 3 semanas (AUC_{0-3semanas}) foi de 794 mcg.dia/mL com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e de 1053 mcg.dia/mL com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas.

Após a administração de pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas em pacientes com LHc, a mediana de C_{min} observada no estado estacionário foi até 40% superior do que em outros tipos de tumores tratados com a mesma dosagem; entretanto, a faixa de concentrações mínimas é semelhante. Não há diferenças notáveis na mediana de C_{max} entre LHc e outros tipos de tumores. Baseado nos dados disponíveis de segurança em LHc e outros tipos de tumores, estas diferenças não são clinicamente significativas.

Populações especiais

Os efeitos de várias covariáveis na farmacocinética do pembrolizumabe foram avaliados em análises de farmacocinética populacional. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração do pembrolizumabe: idade (faixa de 15 a 94 anos), sexo, raça, insuficiência renal leve ou moderada, insuficiência hepática leve ou moderada e carga tumoral. A relação entre o peso corpóreo e depuração suporta o uso da dose fixa ou da dose baseada no peso corpóreo fornecendo controle similar e adequado da exposição. As concentrações de pembrolizumabe com dosagem baseada em peso de 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes pediátricos (2 a 17 anos) são comparáveis as de adultos na mesma dosagem (2 mg/kg).

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na depuração do pembrolizumabe foi avaliado pela análise de farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência renal leve (TFG < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou moderada (TFG < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m²) comparados a pacientes com função renal normal (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Diferenças não clinicamente importantes na depuração do pembrolizumabe foram identificadas entre pacientes com insuficiência renal leve ou moderada e pacientes com função renal normal. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m²) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na depuração do pembrolizumabe foi avaliado pela análise de farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirubina total (BT) 1,0 a 1,5 x LSN ou AST > LSN conforme definido usando o critério de disfunção hepática do *National Cancer Institute*) comparados a pacientes com função hepática normal (BT e AST \leq LSN). Diferenças não clinicamente importantes na depuração do pembrolizumabe foram identificadas entre pacientes com insuficiência hepática leve e função hepática normal. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (BT > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST) ou grave (BT > 3 x LSN e qualquer AST) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Toxicologia animal

Toxicidade crônica

A segurança do pembrolizumabe foi avaliada em um estudo de toxicidade de dose repetida de 1 mês e em um de 6 meses em macacos *Cynomolgus*, com doses de 6, 40 ou 200 mg/kg administradas por via IV, uma vez por semana, no estudo de um mês, e uma vez a cada duas semanas no estudo de 6 meses, seguidas por um período de 4 meses sem tratamento. Não foram observados achados de significância toxicológica e o nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) em ambos os estudos foi de ≥ 200 mg/kg, o que provocou a exposição múltipla de 19 e 94 vezes a exposição em humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg, respectivamente. A exposição múltipla entre o NOAEL e uma dose humana de 200 mg foi 74.

Carcinogênese

O potencial carcinogênico do pembrolizumabe não foi avaliado em estudos animais de longa duração.

Mutagenese

A potencial genotoxicidade do pembrolizumabe não foi avaliada.

Reprodução

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com KEYTRUDA®. A função central da via anti PD-1/PD-L1 é preservar a gravidez pela manutenção da tolerância imunológica ao feto. O bloqueio da sinalização do PD-L1 demonstrou interromper a tolerância ao feto e resultar no aumento de perda fetal em modelos murídeos de gravidez. Esses resultados indicam um risco potencial de que a administração de KEYTRUDA® durante a gravidez possa causar danos fetais, incluindo aumento nas taxas de aborto ou de natimorto.

Desenvolvimento

Estudos de toxicidade do desenvolvimento não foram conduzidos com o pembrolizumabe. Com base em estudos de toxicidade com doses repetidas de 1 mês e 6 meses em macacos, não houve efeitos notáveis em órgãos reprodutivos masculinos e femininos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KEYTRUDA® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do status de PD-L1

Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia bem validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo.

Reações adversas imunomediadas

Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA®. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de KEYTRUDA®, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de KEYTRUDA®. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia ou excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender KEYTRUDA® e administrar corticosteroides (veja a seguir). Ao haver melhora para Grau 1 ou inferior, deve-se iniciar a redução do corticosteroide e continuar a diminuição ao longo de pelo menos um mês. De acordo com os dados limitados dos estudos clínicos, em pacientes cujas reações adversas imuno-relacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.

KEYTRUDA® pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra e para qualquer toxicidade de reação adversa imunomediada Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas por reposição hormonal (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Pneumonite imunomediada

Relatou-se pneumonite em pacientes recebendo KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de pneumonite. Se houver suspeita de pneumonite, avaliar com imagem radiográfica e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução), suspender KEYTRUDA® em caso de pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de pneumonite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Colite imunomediada

Relatou-se colite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de colite e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA® em caso de colite moderada (Grau 2) ou grave (Grau 3) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de colite com risco de morte (Grau 4 ou Grau 3 recorrente) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**). O risco de perfuração gastrointestinal deve ser considerado.

Hepatite imunomediada

Relatou-se hepatite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite, e descartar outras causas. Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia [para eventos Grau 2] e 1 a 2 mg/kg/dia [para Grau 3 ou eventos maiores] de prednisona ou equivalente seguida de uma redução) e, com base na gravidade das elevações da enzima hepática, suspender ou descontinuar KEYTRUDA® (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Nefrite imunomediada

Relatou-se nefrite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de uma redução), e baseado na gravidade das elevações de creatinina, suspender

KEYTRUDA® em caso de nefrite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de nefrite grave ou com risco de morte (Grau 4). (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Endocrinopatias imunomediadas

Endocrinopatias graves, incluindo insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes *mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética, hipotireoidismo e hipertireoidismo foram observadas com o tratamento de KEYTRUDA®.

A terapia de reposição hormonal a longo prazo pode ser necessária em caso de endocrinopatias imunomediadas.

Insuficiência adrenal (primária e secundária) foi reportada em pacientes que receberam KEYTRUDA®. Hipofisite também foi relatada em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal e hipofisite (incluindo hipopituitarismo) e excluir outras causas. Corticosteroides devem ser administrados para tratar insuficiência adrenal e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, e KEYTRUDA® deve ser suspenso para insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática Grau 2 até que o evento esteja controlado com reposição hormonal. KEYTRUDA® deve ser suspenso ou descontinuado para insuficiência adrenal ou hipofisite Grau 3 ou Grau 4. A continuação de KEYTRUDA® pode ser considerada, após redução do corticosteroide, se necessário (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). A função pituitária e os níveis hormonais devem ser monitorados para assegurar uma reposição hormonal apropriada.

Relatou-se diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender KEYTRUDA® em caso de diabetes tipo 1 associada com hiperglicemia Grau ≥ 3 ou cetoacidose até atingir o controle metabólico.

Distúrbios tireoideanos, incluindo hipertireoidismo, hipotireoidismo e tireoidite, foram relatados em pacientes que receberam KEYTRUDA®, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoideana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. A função tireoideana e os níveis hormonais devem ser monitorados para assegurar uma reposição hormonal apropriada.

A continuação do uso de KEYTRUDA® pode ser considerada para pacientes com endocrinopatias Grau 3 ou Grau 4 que melhore para Grau 2 ou inferior, controladas com reposição hormonal, se indicado, após redução do corticosteroide, se necessário. De outra forma, o tratamento para as funções da tireoide deve ser descontinuado. (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **9. REAÇÕES ADVERSAS** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Reações adversas imunomediadas de pele

Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas em pacientes tratados com KEYTRUDA®. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender para reações de pele Grau 3 até recuperação para \geq Grau 1 ou descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA® para reações de pele Grau 4, e administrar corticosteroides. (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados com KEYTRUDA®. Em caso de suspeita de SSJ ou NET, suspender o tratamento com KEYTRUDA® e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SSJ ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA® (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Deve-se ter cautela ao considerar o uso de KEYTRUDA® em pacientes que tenham experimentado previamente uma reação adversa cutânea grave ou com risco à vida em tratamento prévio com outros agentes anticancerígenos imunostimuladores.

Outras reações adversas imunomediadas

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes, incluindo casos graves e fatais, foram relatadas em estudos clínicos ou em experiência pós-comercialização: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome miastênica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite intersticial (não infecciosa) e hipoparatiroidismo.

Baseada na gravidade e tipo da reação adversa, suspender KEYTRUDA® para eventos de Grau 2 e Grau 3 e administrar corticosteroides.

KEYTRUDA® pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA® se a reação adversa se recuperar para Grau ≤ 1 e se a dose de corticosteroide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra ou para qualquer reação adversa imunomediada Grau 4 (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 e Grau 4 (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Reações Adversas relacionadas a transplantes

Rejeição de transplante de órgãos sólidos

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com KEYTRUDA®. O tratamento com KEYTRUDA® pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com KEYTRUDA® *versus* o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Complicações decorrentes de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico (TCTH)

TCTH após tratamento com KEYTRUDA®

Casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observadas em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico que foram submetidos a TCTH após exposição prévia ao KEYTRUDA®. Até que dados adicionais estejam disponíveis, uma consideração cuidadosa dos potenciais benefícios do TCTH e o possível aumento do risco de complicações relacionadas ao transplante devem ser feitos caso a caso (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

TCTH prévio ao tratamento com KEYTRUDA®

Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda, incluindo casos fatais, após o tratamento com KEYTRUDA®. Os pacientes que experimentaram DECH após o procedimento de transplante podem ter um risco aumentado de DECH após o tratamento com KEYTRUDA®. Considere o benefício do tratamento com KEYTRUDA® versus o risco de possível DECH em pacientes com história de TCTH.

Aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA® é adicionado a um análogo de talidomida e a dexametasona

Em dois ensaios clínicos randomizados em pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA® a um análogo de talidomida mais a dexametasona, um uso para o qual nenhum anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 em combinação com um análogo de talidomida e a dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados.

Reações relacionadas com a infusão

Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Em caso de reações à infusão Grau 3 ou Grau 4, parar a infusão e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes com reação à infusão Grau 1 ou Grau 2 podem continuar a receber KEYTRUDA® desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Administração de KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia

KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia deve ser usado com precaução em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos após avaliação cuidadosa e individual do potencial benefício / risco (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Precauções específicas da doença

Uso de KEYTRUDA® em pacientes com carcinoma urotelial que receberam quimioterapia a base de platina.

Médicos devem considerar início tardio do efeito de KEYTRUDA® antes de iniciar o tratamento em pacientes com características prognósticas baixas e/ou doença agressiva. Para câncer urotelial, foi observado um número maior de óbitos dentro de 2 meses em comparação à quimioterapia (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Os fatores associados com mortes prematuras foram a rápida progressão da doença em terapia prévia com platina e metástases hepáticas.

Uso de KEYTRUDA® em pacientes com carcinoma urotelial considerados ineligíveis à quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10

As características basais e da doença prognóstica na população do estudo KEYNOTE-052 incluíram uma proporção de pacientes elegíveis à combinação à base de carboplatina ou monoquimioterapia nos quais o benefício está sendo avaliado em um estudo comparativo, e pacientes elegíveis a monoquimioterapia, para os quais não há dados randomizados disponíveis. Além disso, não há dados de segurança e eficácia disponíveis em pacientes debilitados (por exemplo, performance status no ECOG de 3) considerados não elegíveis à quimioterapia. Na ausência desses dados, KEYTRUDA® deve ser utilizado com cautela nessa população após consideração cuidadosa do potencial risco-benefício individual.

Uso de KEYTRUDA® para tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP

Em geral, observa-se que a frequência de reações adversas para terapia combinada com KEYTRUDA® é maior do que para monoterapia de KEYTRUDA® ou quimioterapia sozinha, refletindo as contribuições de cada um desses componentes (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USO** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Uma comparação direta da segurança de KEYTRUDA® quando usado em combinação com pemetrexede e quimioterapia a base de platina com KEYTRUDA® em monoterapia não está disponível.

Médicos devem considerar o equilíbrio risco/benefício das opções de tratamentos disponíveis (KEYTRUDA® monoterapia ou KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em pacientes não tratados previamente com CPCNP cujos tumores expressarem PD L1.

No KEYNOTE-042, foi observado um número maior de mortes dentro de 4 meses do início de tratamento seguido por um benefício de sobrevida a longo prazo com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Uso de KEYTRUDA® para tratamento adjuvante de pacientes com melanoma

Foi observada uma tendência de aumento da frequência de reações adversas severas e graves em pacientes com idade ≥ 75 anos. Os dados de segurança de KEYTRUDA® no cenário de melanoma adjuvante em pacientes com idade ≥ 75 anos são limitados.

Uso de KEYTRUDA® em combinação com axitinibe para tratamento de primeira linha em pacientes com RCC

Quando KEYTRUDA® foi administrado com axitinibe, foram reportadas frequências maiores do que as esperadas para elevações de ALT e AST de grau 3 e 4 em pacientes com RCC avançado (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar as enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento e periodicamente ao longo do mesmo. Considerar monitoramento das enzimas hepáticas mais frequente em comparação com os medicamentos usados em monoterapia. No caso de aumento nos níveis das enzimas hepáticas, interromper a administração de KEYTRUDA® e axitinibe e considerar a administração de corticosteroides, conforme necessário. Seguir as diretrizes de manejo clínico para ambos os medicamentos (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e a bula de axitinibe).

Uso de pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha em pacientes com HNSCC

Em geral, observa-se que a frequência de reações adversas para terapia combinada com KEYTRUDA® é maior do que para monoterapia de KEYTRUDA® ou quimioterapia sozinha, refletindo as contribuições de cada um desses componentes (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Médicos devem considerar a razão risco-benefício das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA® em monoterapia ou em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas que possuam expressão de PD-L1 (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Os pacientes com as seguintes condições foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), ECOG PS ≥ 2 (exceto para carcinoma urotelial e RCC), HIV, hepatite B ou hepatite C, doença autoimune sistêmica ativa, doença pulmonar intersticial, pneumonia anterior que requereu terapia sistêmica com corticosteroide, histórico de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal, ter recebido terapia imunossupressora e histórico de reações adversas imunomediadas graves em tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou toxicidade Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroide (>10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas. Pacientes com infecções ativas foram excluídos dos estudos clínicos e foram obrigados a tratar a infecção antes de receber o tratamento com KEYTRUDA®. Pacientes com infecções ativas que ocorreram durante o tratamento com KEYTRUDA® foram tratados com terapia médica apropriada. Pacientes com anormalidades renais (creatinina $> 1,5 \times$ LSN) ou hepáticas (bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSN em ausência de metástase hepática) clinicamente significantes na linha de base foram excluídos dos estudos clínicos e portanto, as informações são limitadas em pacientes com insuficiência renal grave e insuficiência hepática moderada a grave.

Após consideração cautelosa do aumento de risco potencial, KEYTRUDA® pode ser utilizado com gerenciamento médico apropriado nestes pacientes.

Uso em população específica

Gravidez

Categoria D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não há dados sobre o uso de pembrolizumabe em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com pembrolizumabe; entretanto, o bloqueio da sinalização do PD-L1 demonstrou interromper a tolerância ao feto e resultar no aumento de perda fetal em modelos murídeos de gravidez. Esses resultados indicam um risco potencial, baseado no seu mecanismo de ação, que a administração de KEYTRUDA® durante a gravidez possa causar danos fetais, incluindo taxas aumentadas de aborto ou de natimorto. A IgG4 (imunoglobulina) humana é conhecida por atravessar a barreira placentária, e o pembrolizumabe é um IgG4; assim, o pembrolizumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. KEYTRUDA® não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício clínico supere o risco potencial para o feto. Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos anticoncepcionais efetivos durante o tratamento com KEYTRUDA® e por pelo menos 4 meses após a última dose de KEYTRUDA®.

Lactantes

Desconhece-se se KEYTRUDA® é secretado pelo leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou KEYTRUDA®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com KEYTRUDA® para a mulher.

Uso pediátrico

No KEYNOTE-051, 161 pacientes pediátricos (62 crianças com 6 meses a 12 anos de idade e 99 adolescentes entre 12 a 17 anos) com melanoma avançado, linfoma, ou tumores sólidos avançados, recidivados ou refratários com PD-L1 positivos foram tratados com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas. Pacientes receberam KEYTRUDA® por uma mediana de 4 doses (faixa de 1-35 doses), com 138 pacientes (86%) recebendo KEYTRUDA® por 2 doses ou mais. A concentração de pembrolizumabe em pacientes pediátricos foi comparada com aquela observadas em pacientes adultos no mesmo regime de dosagem de 2 mg/kg a cada 3 semanas.

O perfil de segurança nesses pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos tratados com pembrolizumabe. As reações adversas mais comuns (reportadas em pelo menos 20% dos pacientes pediátricos) foram pirexia, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, anemia, tosse e constipação (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A eficácia para paciente pediátricos com LHC é extrapolada dos resultados nas respectivas populações adultas (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O pembrolizumabe pode apresentar uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, tontura e fadiga têm sido relatadas após a administração de pembrolizumabe.

Atenção, diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos formais de interação farmacocinética de fármacos não foram conduzidos com KEYTRUDA®. Uma vez que o pembrolizumabe é eliminado da circulação pelo catabolismo, interações medicamentosas metabólicas não são esperadas. O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA® deve ser evitado por causa de suas potenciais interferências na atividade farmacodinâmica e na eficácia de KEYTRUDA®. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados depois do início de KEYTRUDA® para tratar reações adversas imunomediadas (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os corticosteróides também podem ser usados como pré-medicação, quando KEYTRUDA® é usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e / ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Para condições de armazenamento após diluição do produto, veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

KEYTRUDA® apresenta-se na forma de solução límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela.

Descartar o medicamento caso note partículas visíveis nele.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes

Se especificado na indicação, os pacientes devem ser selecionados para o tratamento com KEYTRUDA® com base na presença positiva de expressão de PD-L1 (veja 1. INDICAÇÕES).

A expressão de PD-L1 deve ser avaliada usando o kit de ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ ou equivalente. Para câncer gástrico, se a expressão de PD-L1 não for detectada em um indivíduo com histórico, obter uma biópsia do tumor para teste de PD-L1, se possível.

Selecionar pacientes com CCR metastático para tratamento com KEYTRUDA® com base no status de MSI-H ou dMMR do tumor (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Dose recomendada

Indicação	Dose Recomendada de KEYTRUDA®	Duração/Tempo de Tratamento
Monoterapia		
Tratamento de melanoma metastático ou irressecável em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Tratamento adjuvante de melanoma em pacientes adultos ou RCC	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas*	Até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, ou até 12 meses.
Tratamento de CPCNP, HNSCC, LHC, carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, CCR MSI-H ou dMMR, câncer gástrico, ou câncer esofágico em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de pacientes pediátricos com LHC	2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg)*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Terapias de Combinação[†]		
Tratamento de CPCNP, HNSCC ou Câncer Esofágico em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de pacientes adultos com câncer cervical	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia com ou sem bevacizumabe, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de RCC em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA® em combinação com axitinibe 5 mg por via oral duas vezes ao dia [‡]	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou para KEYTRUDA®, por até 24 meses
Tratamento de câncer endometrial em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe 20 mg por via oral uma vez ao dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou para KEYTRUDA®, por até 24 meses.
Tratamento de pacientes adultos com	200 mg a cada 3 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade

TNBC localmente recorrente irressecável ou metastático	ou 400 mg a cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	inaceitável, ou por até 24 meses
Pacientes adultos com TNBC de alto risco em estágio inicial	200 mg a cada 3 semanas* ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com KEYTRUDA® como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. [§]

* Infusão de 30 minutos

† Para uso em combinação, veja as bulas das terapias concomitantes

‡ Quando axitinibe é utilizado em combinação com KEYTRUDA®, o escalonamento de dose de axitinibe acima dos 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**)

§ Pacientes que apresentam progressão da doença ou toxicidade inaceitável relacionada a KEYTRUDA® com tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia não devem receber KEYTRUDA® como agente adjuvante único.

Suspensão ou descontinuação da dose (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Não são recomendadas reduções da dose de KEYTRUDA®. Suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA® para gerenciar as reações adversas são descritas na tabela 31.

Tabela 31: Diretrizes para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA®

Reações Adversas Imunomediadas	Gravidade	Modificação do Tratamento
Pneumite	Grau 2	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau 3 ou 4, ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente
Nefrite	Grau 2 com creatinina > 1,5 a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau ≥ 3 com creatinina > 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatias	Hipofisite e insuficiência adrenal Grau 2	Descontinuar o tratamento até ser controlado por reposição hormonal
	Insuficiência adrenal Grau 3 ou Grau 4 ou hipofisite sintomática	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Diabetes tipo 1 associado à hiperglicemia Grau > 3 (glicose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associada à cetoacidose	Para pacientes com endocrinopatias Grau 3 ou 4 que melhorou para Grau 2 ou menos e estejam controladas com reposição hormonal, se indicado, a continuidade de pembrolizumabe pode ser considerada após redução dos corticosteroides, se necessário. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado.
	Hipertireoidismo Grau ≥ 3	
Hepatite	Hipotireoidismo	Hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento.
	(Grau 2) Hepatite com aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	(Grau ≥ 3) Hepatite com AST ou ALT > 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Para elevações nas enzimas hepáticas em pacientes com RCC tratados com terapia combinada, veja as diretrizes de posologia após esta tabela	No caso de metástase hepática com elevação basal Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumento de AST ou ALT ≥ 50% e duração ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reações graves de pele	(Grau 3) ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	(Grau 4) ou confirmação de SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente

Outras reações adversas imunomediadas	Baseada na gravidade e tipo de reação (Grau 2 ou Grau 3)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1 *
	Miocardite, encefalite ou síndrome de Guillain-Barré Grau 3 ou Grau 4	Descontinuar permanentemente
	Grau 3 recorrente ou Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas à infusão	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

Nota: os graus de toxicidade estão em conformidade com os Critérios de Terminologia Comum do *National Cancer Institute* para Eventos Adversos Versão 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Se a toxicidade relacionada ao tratamento não retornar ao Grau 0-1 dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA®, ou se a dose do corticosteroide não puder ser reduzida para ≤10 mg/dia de prednisona ou equivalente dentro das 12 semanas, KEYTRUDA® deve ser descontinuado permanentemente.

Não se conhece a segurança caso a terapia com pembrolizumabe seja reiniciada em pacientes com quadros prévios de miocardite imunomediada.

Em pacientes com RCC em tratamento com KEYTRUDA® em combinação com axitinibe:

- Se ALT ou AST ≥ 3 vezes LSN mas < 10 vezes LSN, sem bilirrubina total ≥ 2 vezes LSN concomitante, suspender KEYTRUDA® e axitinibe até a recuperação das reações adversas para Grau 0-1. Considerar terapia com corticosteroide. Considerar a reintrodução com um medicamento isolado ou reintrodução sequencial com ambos os medicamentos após a recuperação. Se houver reintrodução com axitinibe, considerar a redução da dose de acordo com as informações descritas na bula de axitinibe.
- Se ALT ou AST ≥ 10 vezes LSN ou > 3 vezes LSN com bilirrubina total ≥ 2 vezes LSN concomitante, descontinuar permanentemente ambos KEYTRUDA® e axitinibe e considerar terapia com corticosteroide.

Quando administrar KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe, interromper um ou ambos ou reduzir a dose ou descontinuar lenvatinibe para controlar as reações adversas conforme apropriado. Redução de doses não são recomendadas para KEYTRUDA®.

Para recomendações de tratamento de reações adversas ao lenvatinibe, consulte as informações de prescrição do lenvatinibe. As reduções de dose recomendadas para lenvatinibe quando usado no tratamento de câncer endometrial são mostradas na Tabela 32.

Tabela 32: Reduções de dose recomendada de lenvatinibe para reações adversas

Indicação	Dose inicial	Primeira Redução de Dose para	Segunda Redução de Dose para	Terceira Redução de Dose para
Câncer endometrial	20 mg uma vez ao dia via oral	14 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia	8 mg uma vez ao dia

Modificações de dose de lenvatinibe para deficiência renal grave

A dose recomendada de lenvatinibe para pacientes com câncer endometrial e insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min calculada pela equação de Cockcroft-Gault usando o peso corporal real) é de 10 mg por via oral uma vez ao dia. Para obter informações adicionais sobre a toxicidade renal com lenvatinibe, consulte as informações de prescrição para lenvatinibe.

Modificações da dose de lenvatinibe para insuficiência hepática grave

A dose recomendada de lenvatinibe para pacientes com câncer endometrial e insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) é de 10 mg por via oral uma vez ao dia. Para obter informações adicionais sobre a hepatotoxicidade com lenvatinibe, consulte as informações de prescrição para lenvatinibe.

KEYTRUDA® deve ser descontinuado permanentemente nos casos de reações adversas Grau 3 recorrentes ou Grau 4, exceto quando especificado de outra forma na Tabela 31.

Nos pacientes com LHC, com toxicidade hematológica grau 4, KEYTRUDA® deve ser descontinuado até a recuperação dos eventos adversos para grau 0-1.

Preparação e administração

- Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.
- Manter o frasco de KEYTRUDA® equilibrado à temperatura ambiente.
- Antes da diluição, o frasco-ampola pode ser retirado da refrigeração (manter em temperatura de 25°C ou inferior) por até 24 horas.
- Antes da administração, os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a presença de material particulado e descoloração. KEYTRUDA® é uma solução límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela. Descartar o frasco se notar partículas visíveis nele.
- Retirar o volume requerido de até 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® e transferi-lo para uma bolsa de soro intravenoso contendo 0,9% de cloreto de sódio ou 5% de glicose (dextrose) para preparar uma solução diluída com uma concentração final na faixa de 1 a 10 mg/mL. Misturar a solução diluída por meio de inversão leve.
- Não congelar a solução de infusão.
- O produto não contém conservante. O produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não for usada imediatamente, a solução diluída de KEYTRUDA® poderá ser armazenada à temperatura de até 25°C por um tempo cumulativo de até 6 horas.

A solução diluída de KEYTRUDA® pode também ser armazenada sob refrigeração de 2°C a 8°C; entretanto, o tempo total da diluição de KEYTRUDA® até a conclusão da infusão não deve exceder 96 horas. Se refrigerados, deixar o frasco e/ou as bolsas IV atingirem a temperatura ambiente antes do uso.

- Partículas proteicas translúcidas a brancas podem ser vistas na solução diluída. Administrar a solução de infusão por via intravenosa durante 30 minutos usando linha de infusão de 0,2 a 5 µm estéril, não pirogênica, de baixa afinidade proteica ou um filtro adicional.
- Não coadministrar outros fármacos através da mesma linha de infusão.
- Descartar qualquer porção não utilizada que sobrar no frasco.

Pacientes pediátricos

Em Linfoma de Hodgkin clássico, a dose recomendada de KEYTRUDA® em pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos, é 2 mg/kg (máxima de 200 mg), administrada como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas.

Pacientes geriátricos

Não foram relatadas diferenças globais na segurança e na eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes jovens (< 65 anos). Nenhum ajuste de dose é necessário para essa população.

Pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico: No geral, 46 pacientes com LHe ≥ 65 anos foram tratados com KEYTRUDA® nos estudos KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204. Os dados desses pacientes são limitados demais para tirar conclusões sobre segurança ou eficácia nessa população.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

KEYTRUDA® é mais comumente associado a reações adversas imunomediadas. A maioria delas, incluindo reações graves, são resolvidas após início de um tratamento médico apropriado ou descontinuação de KEYTRUDA® (veja “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As frequências das reações adversas presentes na Tabela 33 podem não ser totalmente atribuíveis ao pembrolizumabe isoladamente mas podem ter contribuições de doenças de base ou outros medicamentos utilizados em combinação.

A segurança de KEYTRUDA® foi avaliada em estudos clínicos com 7.148 pacientes entre todos os tipos de tumores através de quatro doses (2 mg/kg a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas). As frequências incluídas abaixo e na Tabela 33 para monoterapia baseiam-se em todas as reações adversas medicamentosas reportadas, independentemente da avaliação da causalidade pelo investigador. Nesta população de pacientes, a mediana do tempo de observação foi de 7,9 meses (variação: 1 dia a 39 meses) e as reações adversas mais frequentes com KEYTRUDA® foram: fadiga (31%), diarreia (22%) e náusea (21%). A maioria das reações adversas reportada para monoterapia foi de Grau 1 ou 2 em gravidade. Os eventos adversos mais graves foram de reações adversas imunomediadas e reações graves relacionadas à infusão (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A incidência de reações adversas imunomediadas foram 36,1% para todos os graus e 8,9% para os graus 3-5 para KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante (n = 1.480) e 24,2% para todos os graus e 6,4% para os graus 3-5 no cenário metastático (n = 5.375). Nenhuma nova reação adversa imunomediada foi identificada no cenário adjuvante.

A segurança de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi avaliada em 3.123 pacientes entre os tipos de tumores recebendo 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em estudos clínicos. As frequências incluídas abaixo e na Tabela 33 são baseadas em todas as reações adversas reportadas, independente da avaliação de causalidade do investigador. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram anemia (55%), náusea (54%), fadiga (38%), neutropenia (36%), constipação (35%), alopecia (35%), diarreia (34%), vômitos (28%) e perda de apetite (27%). As incidências de reações adversas de grau 3-5 em pacientes com CPCNP foram 67% para a terapia com pembrolizumabe em combinação e 66% para quimioterapia em monoterapia, em pacientes com HNSCC foram 85% para a terapia com pembrolizumabe em combinação e 84% para quimioterapia e cetuximabe, em pacientes com carcinoma esofágico foram 86% para terapia em combinação com pembrolizumabe e 83% para apenas quimioterapia, em pacientes com TNBC foram 78% para terapia em combinação com pembrolizumabe e 74% para apenas quimioterapia, e em pacientes com câncer cervical foram 82% para a terapia com pembrolizumabe em combinação e 75% para quimioterapia.

A segurança de pembrolizumabe em combinação com axitinibe foi avaliada em um estudo clínico com 429 pacientes com RCC avançado recebendo 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotireoidismo (35%), redução de apetite (30%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (25%), tosse (21%) e constipação (21%). Incidentes de reações adversas de grau 3-5 foram 76% para a terapia combinada com pembrolizumabe e 71% para sunitinibe isolado.

A segurança de pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe foi avaliada em 530 pacientes com câncer endometrial avançado recebendo 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 20 mg de lenvatinibe uma vez ao dia. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram hipertensão (63%), diarreia (57%), hipotireoidismo (56%), náuseas (51%), diminuição do apetite (47%), vômitos (39%), fadiga (38%), diminuição de peso (35%), artralgia (33%), proteinúria (29%), constipação (27%), cefaleia (27%), infecção do trato urinário (27%), disfonia (25%), dor abdominal (23%), estomatite (23%), astenia (23%), síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (23%), anemia (22%), hipomagnesemia (20%). A incidência de reações adversas de graus 3-5 foi de 89% para pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe e 73% no braço de quimioterapia.

Uso Pediátrico:

No estudo KEYNOTE-051, 161 pacientes pediátricos (62 pacientes pediátricos com idades entre 6 meses e menos de 12 anos e 99 pacientes pediátricos com 12 a 17 anos) com melanoma avançado, linfoma ou tumores sólidos PD-L1 positivos receberam KEYTRUDA 2 mg/kg a cada 3 semanas. A duração média da exposição foi de 2,1 meses (intervalo 1 dia a 24 meses). As reações adversas que ocorreram em uma taxa $\geq 10\%$ maior em pacientes pediátricos quando comparados aos adultos incluíram pirexia (33%), vômitos (30%), infecção do trato respiratório superior (29%) e cefaleia (25%). As anormalidades laboratoriais que ocorreram em uma taxa $\geq 10\%$ maior em pacientes pediátricos quando comparados aos adultos foram leucopenia (30%), neutropenia (26%) e anemia de grau 3 (17%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de pembrolizumabe como monoterapia ou em combinação com a quimioterapia ou com outros medicamentos anti-tumorais ou reportadas a partir do uso mundial pós-comercialização de pembrolizumabe são apresentadas na Tabela 33. Essas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); e desconhecidas (não foi possível estimar frequência com os dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumabe ou quimioterapia isoladas podem ocorrer com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido reportadas nos estudos clínicos da terapia combinada.

Para informações de segurança adicional, quando pembrolizumabe é administrado em combinação, referir-se à bula do respectivo componente da terapia de combinação.

Tabela 33: Reações adversas em pacientes tratados com pembrolizumabe nos estudos clínicos*

	Monoterapia	Combinação com quimioterapia	Combinação com axitinibe	Combinação com lenvatinibe
Infecções e infestações				
Muito comuns				infecção do trato urinário
Comuns	pneumonia	pneumonia	pneumonia	pneumonia
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Muito comuns	anemia	neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia		anemia, trombocitopenia
Comuns	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, linfopenia	anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia	neutropenia, linfopenia, leucopenia
Incomuns	leucopenia, eosinofilia	eosinofilia	linfopenia, eosinofilia	eosinofilia
Raros	trombocitopenia imune, anemia hemolítica, aplasia de glóbulos vermelhos, linfocitose hemofagocítica	anemia hemolítica, trombocitopenia imune		
Distúrbios do sistema imune				
Comuns	reação relacionada à infusão ^a	reação relacionada à infusão ^a	reação relacionada à infusão ^a	reação relacionada à infusão ^a
Incomuns	sarcoidose			
Raros		sarcoidose		
Não conhecido	rejeição de transplante de órgãos sólidos			
Distúrbios endocrinológicos				
Muito comuns	hipotireoidismo ^b	hipotireoidismo ^b	hipertireoidismo, hipotireoidismo ^b	hipertireoidismo, hipotireoidismo ^b
Comuns	hipertireoidismo, tireoidite ^c	insuficiência adrenal ^d , tireoidite ^c , hipertireoidismo ^c	hipofisite ^f , tireoidite ^c , insuficiência adrenal ^d	tireoidite ^c , insuficiência adrenal
Incomuns	insuficiência adrenal ^d , hipofisite ^f	hipofisite ^f		hipofisite ^f
Raros	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Muito comuns	redução de apetite	hiponatremia, hipocalemia, redução de apetite	redução de apetite	hipocalemia, redução de apetite, hipomagnesemia
Comuns	hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia	hipocalcemia	hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia
Incomuns	diabetes mellitus tipo 1 ^g	diabetes mellitus tipo 1 ^g	diabetes mellitus tipo 1 ^g	diabetes mellitus tipo 1 ^g
Distúrbios psiquiátricos				
Muito comuns		insônia		insônia
Comum	insônia		insônia	
Distúrbios do sistema nervoso				
Muito comuns	cefaleia	neuropatia periférica, cefaleia, tontura, disgeusia	cefaleia, disgeusia	cefaleia, disgeusia, tontura
Comuns	tontura, neuropatia periférica, letargia,	letargia	tontura, letargia, neuropatia periférica	neuropatia periférica

	disgeusia			
Incomuns	epilepsia	encefalite ^h , epilepsia	síndrome miastênica ⁱ	encefalite ^h , síndrome miastênica ⁱ , letargia
Raros	síndrome de Guillain-Barré ^l , encefalite ^h , mielite ^k , síndrome miastênica ⁱ , meningite (asséptica) ^l	síndrome de Guillain-Barré ^l , síndrome miastênica ⁱ		
Distúrbios oculares				
Muito Comuns				olho seco
Comuns	olho seco	olho seco	olho seco	uveíte ^m
Incomuns	uveíte ^m		uveíte ^m	
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	uveíte ^m		
Distúrbios cardíacos				
Comuns	arritmia cardíaca [†] (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca [†] (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca [†] (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca [†] (incluindo fibrilação atrial)
Incomuns	miocardite ⁿ , efusão pericárdica, pericardite	miocardite ⁿ , efusão pericárdica, pericardite	miocardite ⁿ	miocardite, efusão pericárdica
Distúrbios vasculares				
Muito comuns			hipertensão	hipertensão
Comuns	hipertensão	hipertensão, vasculite ^o		
Incomuns				vasculite ^o
Raras	vasculite ^o			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Muito comuns	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse, disfonia	dispneia, tosse, disfonia
Comuns	pneumonia ^p	pneumonia ^p	pneumonia ^p	pneumonia ^p
Distúrbios gastrintestinais				
Muito comuns	diarreia, dor abdominal ^q , náusea, vômitos, constipação	náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal ^q , constipação	diarreia, dor abdominal ^q , náusea, vômitos, constipação	diarreia, náusea, dor abdominal ^q , vômitos, estomatite, constipação, boca seca
Comuns	colite ^r , boca seca	colite ^r , gastrite, boca seca	colite ^r , boca seca, gastrite	colite ^r , pancreatite ^s
Incomuns	pancreatite ^s , gastrite, úlcera péptica ^t	pancreatite ^s , úlcera péptica ^t	pancreatite ^s , úlcera péptica ^t	perfuração do intestino delgado, úlcera péptica ^t
Raros	perfuração do intestino delgado	perfuração do intestino delgado		
Distúrbios hepatobiliares				
Comuns		hepatite ^u	hepatite ^u	hepatite ^u
Incomuns	hepatite ^u			
Raras	colangite esclerosante	colangite esclerosante ^v		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Muito comuns	prurido ^w , erupção cutânea ^x	alopecia, erupção cutânea ^x , prurido ^w	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea ^x , prurido ^w	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea ^x , prurido ^w
Comuns	reações cutâneas graves ^y , eritema, dermatite, pele seca, vitiligo ^z , alopecia, eczema, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves ^y , eritema, dermatite acneiforme, dermatite, pele seca, eczema	reações cutâneas graves ^y , dermatite acneiforme, dermatite, pele seca, alopecia, eczema, eritema	reações cutâneas graves ^y , eritema, pele seca, dermatite, queratose liquenoide ^{aa} , alopecia, dermatite acneiforme
Incomuns	queratose liquenoide ^{aa} , psoríase, alterações na cor do cabelo, pápula	psoríase, queratose liquenoide ^{aa} , vitiligo ^z , pápula	alterações na cor do cabelo, queratose liquenoide ^{aa} , pápula, psoríase, vitiligo ^z	eczema, síndrome de Steven-Johnson, vitiligo ^z
Raros	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólise epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, alterações na cor do cabelo		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Muito comuns	dor musculoesquelética ^{bb} , artralgia	artralgia, dor musculoesquelética ^{bb} , miosite ^{cc}	dor musculoesquelética ^{bb} , artralgia, dor nas	artralgia, dor nas extremidades, miosite ^{cc} , dor

			extremidades	musculoesquelética ^{bb} ,
Comuns	dor nas extremidades, artrite ^{dd} , miosite ^{cc}	dor nas extremidades, artrite ^{dd}	miosite ^{cc} , artrite ^{dd} , tenossinovite ^{dd}	artrite ^{dd} , tenossinovite ^{cc}
Incomuns	tenossinovite ^{cc}	tenossinovite ^{cc}	síndrome de Sjögren	
Rara	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren		
Distúrbios renais e urinários				
Muito comuns				proteinúria
Comuns		disfunção renal aguda	disfunção renal aguda, nefrite ^{ff}	
Incomuns	nefrite ^{ff}	nefrite ^{ff} , cistite não infecciosa		nefrite ^{ff}
Rara	cistite não infecciosa			
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Muito comuns	fadiga, astenia, edema ^{gg} , pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema ^{gg}	fadiga, astenia, pirexia	fadiga, astenia, pirexia
Comuns	doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	edema ^{gg} , doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	edema ^{gg} , doença tipo <i>influenza</i> , calafrios
Exames Laboratoriais				
Muito comuns		aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase	aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de creatinina sanguínea	perda de peso, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea
Comuns	aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea	aumento de creatinina sanguínea, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, aumento de bilirrubina sanguínea	aumento de fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea	aumento de amilase, aumento de bilirrubina sanguínea, hipercalcemia
Incomuns	aumento de amilase	aumento da amilase	aumento da amilase	

*As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 33 podem não ser totalmente atribuíveis ao pembrolizumabe isoladamente, pois podem conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação.

† Baseado em uma consulta padrão, incluindo bradiarritmias e taquiarritmias

Os seguintes termos representam um grupo de eventos relacionados que descrevem uma condição médica em vez de um evento único.

- a. Reações relacionadas à infusão (hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, reação anafilatóide, hipersensibilidade e síndrome de liberação de citocina e doença do soro)
- b. Hipotireoidismo (mixedema e hipotireoidismo imunomediado)

c. Tireoidite (tireoidite autoimune, desordem da tireoide e tireoidite aguda)

d. Insuficiência adrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária)

e. Hipertireoidismo (doença de Basedow)

f. Hipofisite (hipopituitarismo, hipofisite linfocítica)

g. Diabetes *mellitus* tipo 1 (cetoacidose diabética)

h. Encefalite (encefalite autoimune, encefalite não-infecciosa)

i. Síndrome miastênica (miastenia grave, incluindo exacerbação)

j. Síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axonal e polineuropatia desmielinizante)

k. Mielite (incluindo mielite transversal)

l. Meningite asséptica (meningite, meningite não-infecciosa)

m. Uveíte (coriorretinite, irite e iridociclite)

n. Miocardite (miocardite autoimune)

o. Vasculite (vasculite no sistema nervoso central)

p. Pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização, pneumonite imunomediada e doença do pulmão imunomediada)

q. Dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior)

r. Colite (colite microscópica, enterocolite, enterocolite hemorrágica, colite autoimune e enterocolite imunomediada)

s. Pancreatite (pancreatite autoimune e pancreatite aguda)

t. Úlcera péptica (úlceras gástrica e úlcera duodenal)

u. Hepatite (hepatite autoimune, lesão hepática induzida por drogas e hepatite aguda)

v. Colangite esclerosante (colangite imunomediada)

w. Prurido (urticária, urticária papular e prurido genital)

x. Erupção cutânea (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea genital)

y. Reações cutâneas graves (penfigoide bolhoso, penfigoide, e Grau ≥ 3 das seguintes reações: dermatose neutrofílica febril aguda, contusão, úlcera de decúbito, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, erupção cutânea exfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção por droga, eritema multiforme, icterícia, líquen plano, líquen plano oral, penfigoide, prurido, prurido genital, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea prurítica, erupção pustular, lesões de pele, necrose cutânea e necrose epidérmica tóxica).

z. Vitiligo (despigmentação cutânea, hipopigmentação cutânea e hipopigmentação da pálpebra)

aa. Queratose liquenóide (*lichen planus* e *lichen sclerosus*)

bb. Dor musculoesquelética (desconforto musculoesquelético, lombalgia, rigidez musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética e torcicolo)

cc. Miosite (mialgia, miopatia, miosite necrotizante, polimialgia reumática e rabdomiólise)

dd. Artrite (inchaço articular, poliartrite e efusão articular)

ee. Tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão)

ff. Nefrite (nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial e insuficiência renal, insuficiência renal aguda, ou lesão aguda renal com evidência de nefrite, síndrome nefrítica, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranoproliferativa)

gg. Edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de fluido, retenção de fluido, edema palpebral e edema labial, edema facial, edema localizado e edema periorbital)

Reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico, câncer esofágico, CBNMI não responsivo à BCG e de alto risco, recebendo KEYTRUDA como monoterapia foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou câncer de pulmão de células não pequenas.

Em pacientes com TNBC de alto risco recebendo KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel seguido de doxorrubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida), administrado como tratamento neoadjuvante e continuado como tratamento adjuvante em monoterapia, reações adversas ocorrendo em pelo menos 20% dos pacientes e com uma incidência maior ($\geq 5\%$ de diferença) em comparação com pacientes com TNBC recebendo placebo em combinação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel seguidos por doxorrubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida), administrado como tratamento neoadjuvante e continuado sozinho como tratamento adjuvante foi diarreia (41 % vs. 34%), erupção cutânea (30% vs. 24%), pirexia (28% vs. 19%) e diminuição do apetite (23% vs. 17%). Destas reações adversas, os eventos de Grau 3-4 foram diarreia (3,2% vs. 1,8%), erupção cutânea (1,8% vs. 0,3%), pirexia (1,3% vs. 0,3%) e diminuição do apetite (0,9% vs. 0,3%).

Descrição das reações adversas selecionadas

As informações das seguintes reações adversas imunomediadas foram baseadas nos pacientes que receberam pembrolizumabe através dos estudos clínicos com 4 doses diferentes (2 mg/kg por peso corporal a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas, ou 10 mg/kg por peso corporal a cada 2 ou 3 semanas) (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O guia de manejo dessas reações adversas estão descritas em 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Reações adversas imunomediadas (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pneumonite imunomediada

Pneumonite ocorreu em 314 (4,4%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3, 4 ou 5 em 138 (1,9%), 80 (1,1%), 19 (0,3%) e 9 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da pneumonite foi de 3,7 meses (faixa de 2 dias a 27,2 meses). A duração mediana foi 2,0 meses (faixa de 1 dia a 51,0+ meses). Pneumonite ocorreu com maior frequência em pacientes com histórico de radiação torácica prévia (8,1%) do que em pacientes que não receberam radiação torácica anteriormente (4,1%). Pneumonite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 129 (1,8%) dos pacientes. Pneumonite foi resolvida em 188 pacientes, 6 com sequela.

Em pacientes com CPCNP, pneumonite ocorreu em 160 casos (5,7%), incluindo Grau 2, 3, 4 ou 5 em 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) e 10 (0,4%), respectivamente. Em pacientes com CPCNP, pneumonite ocorreu em 8,9% com história de radiação torácica prévia.

Em pacientes com LHC tratados com KEYTRUDA® como monoterapia, a incidência de pneumonite (todos os Graus) variou de 5,2% a 10,8% em pacientes com LHC nos estudos de KEYNOTE-087 (n=210) e KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Colite imunomediada

Colite ocorreu em 140 (2,0%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 42 (0,6%), 74 (1,0%) e 6 (0,1%) pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da colite foi de 4,5 meses (faixa de 2 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 1,0 mês (faixa de 1 dia a 45,2 meses). Colite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 41 (0,6%) dos pacientes. Colite foi resolvida em 115 pacientes, 2 com sequelas. Em pacientes com CCR tratados com pembrolizumabe como monoterapia (n=153), a incidência de colite foi 6,5% (todos os Graus) com 2,0% Grau 3 e 1,3% Grau 4.

Hepatite imunomediada

Hepatite ocorreu em 70 (1,0%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 11 (0,2%), 47 (0,7%) e 8 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da hepatite foi de 3,9 meses (faixa de 8 dias a 26,3 meses). A duração mediana foi 1,2 meses (faixa de 1 dia a 22,5+ meses). Hepatite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 29 (0,4%) dos pacientes e foi resolvida em 54 pacientes.

Nefrite imunomediada

Nefrite ocorreu em 30 (0,4%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 8 (0,1%), 16 (0,2%) e 2 (<0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe como monoterapia. O tempo mediano para início da nefrite foi de 4,6 meses (faixa de 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 6,9 meses (faixa de 6 dias a 28,2 meses). Nefrite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 13 (0,2%) dos pacientes. Nefrite foi resolvida em 18 pacientes, 5 com sequelas. Em Pacientes com CPCNP não escamoso tratados com KEYTRUDA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia com platina (n = 488), a incidência de nefrite foi de 1,4% (todos os graus) com 0,8% grau 3 e 0,4% grau 4.

Endocrinopatias imunomediadas

Insuficiência adrenal ocorreu em 62 (0,9%) pacientes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 27 (0,4%), 27 (0,4%) e 4 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da insuficiência adrenal foi de 5,5 meses (variando de 1 dia a 23,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (variando de 3 dias a 40,1+ meses). Insuficiência adrenal levou a descontinuação de pembrolizumabe em 10 (0,1%) dos pacientes. Insuficiência adrenal foi resolvida em 24 pacientes, 10 com sequelas.

Hipofisite ocorreu em 40 (0,6%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 15 (0,2%), 21 (0,3%) e 1 (<0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da hipofisite foi de 5,9 meses (faixa de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (faixa de 3 dias a 48,1+ meses). Hipofisite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 10 (0,1%) dos pacientes. Hipofisite foi resolvida em 19 pacientes, 8 com sequelas.

Hipertireoidismo ocorreu em 344 (4,8%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2 ou 3 em 93 (1,3%) e 8 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início do hipertireoidismo foi de 1,4 meses (faixa de 1 dia a 23,2 meses). A duração mediana foi 1,6 meses (faixa de 4 dias a 43,1 meses). Hipertireoidismo levou a descontinuação de pembrolizumabe em 3 (<0,1%) dos pacientes. Hipertireoidismo foi resolvido em 282 (82,0%) pacientes, 11 com sequelas. Em pacientes com RCC e melanoma tratados com KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante (n=1.480), a incidência de hipertireoidismo foi 10,9%, cuja maioria era Grau 1 ou 2.

Hipotireoidismo ocorreu em 856 (12,0%) dos pacientes, incluindo casos Grau 2 ou 3 em 630 (8,8%) e 8 (0,1%) dos pacientes recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início do hipotireoidismo foi de 3,5 meses (faixa de 1 dia a 25,9 meses). A duração mediana não foi alcançada (faixa de 2 dias a 62,9+ meses). Quatro pacientes (0,1%) descontinuaram pembrolizumabe devido ao hipotireoidismo. Hipotireoidismo foi resolvido em 199 (23,2%) pacientes, 16 com sequelas. Em pacientes com LHC (n=389) a incidência de hipotireoidismo foi 17%, todos os graus 1 e 2. Em pacientes com HNSCC tratados com pembrolizumabe em monoterapia (n=909), a incidência de hipotireoidismo foi de 16,1% (todos os graus) com 0,3% grau 3. Em pacientes com HNSCC tratados com pembrolizumabe em combinação com platina e quimioterapia 5-FU (n = 276), a incidência de hipotireoidismo foi de 15,2%, todos de graus 1 ou 2. Em pacientes com câncer endometrial tratadas com pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe (n = 530), a incidência de hipotireoidismo foi de 55,8%, com 1,1% de Grau 3 ou 4. Em pacientes com RCC e melanoma tratados com KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante (n=1.480), a incidência de hipotireoidismo foi 17,7%, cuja maioria era Grau 1 ou 2.

Reações adversas cutâneas imuno-relacionadas

Reações cutâneas graves imuno-relacionadas ocorreram em 116 (1,6%) pacientes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 5 em 11 (0,2%), 91 (1,3%) e 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano de início das reações cutâneas graves foi de 3,3 meses (variação de 3 dias a 25,5 meses). A duração mediana foi de 1,9 meses (variação de 1 dia a 47,1+ meses). Reações cutâneas graves levaram à descontinuação do pembrolizumabe em 15 (0,2%) pacientes. Reações cutâneas graves foram resolvidas em 83 pacientes, 2 com sequelas.

Foram observados casos raros de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, alguns deles com resultado fatal [veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** - Reações cutâneas graves].

Complicações do TCTH alogênico no Linfoma de Hodgkin clássico (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Em 14 pacientes do KEYNOTE-013 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 6 pacientes relataram DECH agudo e 1 paciente relatou DECH crônico, nenhum deles foi fatal. Dois pacientes apresentaram DVO hepático, um deles foi fatal. Um paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Em 32 pacientes do KEYNOTE-087 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 16 pacientes relataram DECH agudo e 7 pacientes relataram DECH crônico, dois deles foram fatais. Nenhum paciente apresentou DVO hepático. Nenhum paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Em 14 pacientes do KEYNOTE-204 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 8 pacientes relataram DECH agudo e 3 pacientes relataram DECH crônico, nenhum deles foi fatal. Nenhum paciente apresentou DVO hepático. Um paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Elevações de enzimas hepáticas com pembrolizumabe é combinado com axitinibe para RCC

Em um estudo clínico com pacientes sem tratamento prévio para RCC recebendo pembrolizumabe em combinação com axitinibe, uma incidência maior do que a esperada para ALT aumentada (20%) e AST aumentada (13%) de graus 3 e 4 foram observadas. A mediana de início para a ALT aumentada foi de 2,3 meses (faixa: 7 dias a 19,8 meses). Em pacientes com ALT \geq 3 LSN (graus 2-4, N = 116), ALT regrediu para grau 0-1 em 94% dos casos. Cinquenta e nove por cento dos pacientes com ALT aumentada receberam corticosteroide sistêmico. Nos pacientes recuperados, 92 (84%) foram retratados com pembrolizumabe (3%) ou axitinibe (31%) em monoterapia ou com ambos (50%). Destes pacientes, 55% não tiveram recorrência da ALT \geq 3 LSN, e dos pacientes com recorrência da ALT \geq 3 LSN, todos se recuperaram. Não houve eventos hepáticos de grau 5.

Anormalidades laboratoriais

Nos pacientes tratados com pembrolizumabe em monoterapia, a proporção de pacientes que sofreram uma alteração do valor basal para uma alteração laboratorial de Grau 3 ou 4 foi de 9,9% para diminuição de linfócitos, 7,9% para diminuição de sódio, 6,2% para redução de hemoglobina, 5,5% para redução de glicose, 5,4% para redução de fosfato, 3,3% para aumento da ALT, 3,2% para aumento de AST, 2,7% para aumento de fosfatase alcalina, 2,4% para diminuição de potássio, 2,1% para aumento de potássio, 2,0% para redução de neutrófilos, 1,9% para redução de plaquetas, 1,9% para aumento de cálcio, 1,8% para aumento de bilirrubina, 1,5% para redução de albumina, 1,5% para redução de cálcio, 1,4% para aumento de creatinina, 1,0% para redução de glicose, 0,9% para redução de leucócitos, 0,8% para aumento de magnésio, 0,5% para aumento de hemoglobina, 0,5% para aumento de sódio e 0,2% para redução de magnésio.

Em pacientes tratados com pembrolizumabe em associação com quimioterapia, a proporção de pacientes que sofreram uma alteração do valor basal para uma alteração laboratorial de Grau 3 ou 4 foi de 44,0% para redução de neutrófilos, 29,4% para redução de leucócitos, 26,9% para redução de linfócitos, 22,1% para redução de hemoglobina, 13,2% para redução de plaquetas,

11,0% para redução de sódio, 7,7% para redução de fosfato, 6,8% para aumento de ALT, 6,8% para redução de potássio, 6,1% para aumento de glicose, 5,6% para aumento de AST, 3,5% para redução de cálcio, 3,2% para aumento de potássio, 2,9% para aumento de creatinina, 2,2% para redução de albumina, 2,1% para aumento de fosfatase alcalina, 2,0% para aumento de bilirrubina, 2,0% para aumento de cálcio, 1,3% para aumento de protrombina INR, 1,2% para redução de glicose e 0,5% para aumento de sódio.

Em pacientes tratados com pembrolizumabe em combinação com axitinibe, a proporção de pacientes que apresentaram uma alteração da linha de base para anormalidades em exames laboratoriais de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 20,1% para ALT aumentada, 13,2% para AST aumentada, 10,8% para linfócitos diminuídos, 8,9% para glicose aumentada, 7,8% para sódio diminuído, 6,4% para fosfato diminuído, 6,2% para potássio aumentado, 4,3% para creatinina aumentada, 3,6% para potássio diminuído, 2,1% para bilirrubina aumentada, 2,1% para hemoglobina diminuída, 1,7% para fosfatase alcalina aumentada, 1,5% para protombina INR aumentada, 1,4% para leucócitos diminuídos, 1,4% para plaquetas diminuídas, 1,2% para tempo prolongado de tromboplastina parcialmente ativada, 1,2% para neutrófilos diminuídos, 1,2% para sódio aumentado, 0,7% para cálcio diminuído, 0,7% para cálcio aumentado, 0,5% para albumina diminuída e 0,2% para glicose diminuída.

Em pacientes tratados com pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe, a proporção de pacientes que apresentaram uma alteração da linha de base para anormalidades em exames laboratoriais de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 14,9% linfócitos, 14,1% para sódio diminuído, 10,3% para potássio diminuído, 8,3% para AST aumentado, 7,4% para amilase aumentada, 7,1% para ALT aumentada, 6,8% para glicose aumentada, 6,8% para triglicerídeos aumentados, 6,7% para fosfato diminuído, 6,7% para hemoglobina diminuída, 6,0% para magnésio diminuído, 5,7% para plaquetas diminuídas, 5,3% para neutrófilos diminuídos, 4,4% para creatinina aumentada, 4,2% para fosfatase alcalina aumentada, 4,0% para cálcio diminuído, 3,8% para colesterol aumentado, 3,5% para bilirrubina aumentada, 3,2% para creatina quinase aumentada, 3,0% para leucócitos diminuído, 2,5% para albumina diminuída, 1,8% para glicose diminuída, 1,6% para magnésio aumentado, 1,5% para potássio aumentado, 1,3% para cálcio aumentado, 0,2% para a hemoglobina aumentada e 0,2% para o sódio aumentado.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informação de superdose com KEYTRUDA®. A dose máxima tolerada de KEYTRUDA® não foi determinada. Em ensaios clínicos, os pacientes receberam até 10 mg/kg com um perfil de segurança semelhante ao observado em pacientes que receberam 2 mg/kg. Em caso de superdose, os pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa observação quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e deve-se administrar tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0209

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucuri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

Carlow, Irlanda

Embalado por:

Schering-Plough Labo NV,

Heist-op-den-Berg, Bélgica

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

KEYTRUDA_BU147_052022_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/JUL/2022

