

Dr. Fábio Marcelo de Sá Feio

CRM-SP 94.509



# **Relato de caso com combinação de quimioterapia e imunoterapia para paciente com câncer de pulmão de células não pequenas de histologia escamosa em primeira linha**





**Dr. Fábio Marcelo de Sá Feio**

CRM-SP 94.509

Médico Oncologista Assistente do Ambulatório de Subespecialidade de Pulmão do Instituto Hemomed de Oncologia e Hematologia

# Relato de caso com combinação de quimioterapia e imunoterapia para paciente com câncer de pulmão de células não pequenas de histologia escamosa em primeira linha

## Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte. Em 2018 foram registrados 2,09 milhões de novos casos de câncer de pulmão com 1,76 milhão de óbitos por essa patologia, consolidando o câncer de pulmão como a principal causa de morte por câncer globalmente.<sup>1</sup>

A despeito dos avanços presenciados nos últimos anos como *screening*, tratamento e diagnóstico com técnicas minimamente invasivas, radioterapia incluindo técnicas de estereotaxia, uso de terapia-alvo e imunoterapia, apenas 19% dos pacientes com câncer de pulmão atingem sobrevida de cinco anos ou mais.<sup>2</sup>

## Caso clínico

Paciente JVJ, sexo masculino, 62 anos de idade, teve a primeira consulta em 22 de outubro de 2018, com queixas de tosse seca, dispnéia aos moderados esforços e perda de peso estimada de cinco quilos, com os sintomas iniciados dois meses antes da consulta.

Como antecedentes pessoais havia diabetes melito (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS); tumores sincrônicos de próstata e rim tratados com cirurgia em abril de 2016; tabagismo desde os 16 anos de idade, com carga tabágica de 46 maços-ano.

Nessa primeira consulta o paciente trouxe tomografia de tórax que evidenciava massa pulmonar com atenuação de partes moles, localizada no segmento basal anteromedial do lobo inferior esquerdo, medindo 5,4 × 4,2 cm. Essa lesão se estende medialmente para o mediastino posterior, mantendo contato inferior a 90 graus com aorta e esôfago distal.

Posteriormente o paciente foi submetido à biópsia pulmonar por broncoscopia, com diagnóstico de carcinoma espinocelular pouco diferenciado. Solicitou-se a realização da *positron emission tomograph* (PET) *scan* — que evidenciou hipercaptação do radiofármaco em massa pulmonar sólida, peri-hilar, centrada no segmento medial do lobo inferior esquerdo,

medindo 7,0 × 6,7 × 5,3 cm em íntimo contato com a aorta torácica descendente e o um terço inferior do esôfago (*standardized uptake value* [SUV] = 7,6), hipercaptação em cabeça do úmero direito (SUV máximo = 4,3) e hipercaptação com espessamento difuso da adrenal esquerda (SUV máximo = 3,2/tardio = 4,1) — e da ressonância magnética (RM) de crânio — sem evidência de doença.

## Escolha de tratamento e evolução

Em um primeiro momento depois dos exames citados, o paciente encontrava-se bastante sintomático, com quadro de dor em ombro direito, com uso de 10 mg de morfina de seis em seis horas, além de inapetência e piora da dispnéia aos pequenos esforços. Ele foi encaminhado para avaliação de radioterapia, recebendo tratamento paliativo de 30 Gy no ombro direito, e a mesma fração em pulmão esquerdo, desobstrutiva.

A opção de tratamento baseou-se nos dados do estudo KEYNOTE-407, com a escolha em primeira linha de quimioterapia com carboplatina AUC = 6, 200 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel e 200 mg de pembrolizumabe; esquema a cada 21 dias.<sup>3</sup>

Depois do primeiro ciclo, o paciente evoluiu com toxicidade medular grau 3 com anemia e neutropenia, recebendo transfusão de 2 UI de concentrado de hemácias além de quatro dias de filgrastim, sendo reduzidas em 10% as doses da carboplatina e do paclitaxel.

**Em 2018 foram registrados 2,09 milhões de novos casos de câncer de pulmão com 1,76 milhão de óbitos por essa patologia**



**Habitualmente em um cenário de doença oncológica os objetivos principais do tratamento envolvem: ganho de sobrevida global, tempo livre de progressão de doença, taxa de resposta, perfil de segurança e consequente ganho de qualidade de vida**

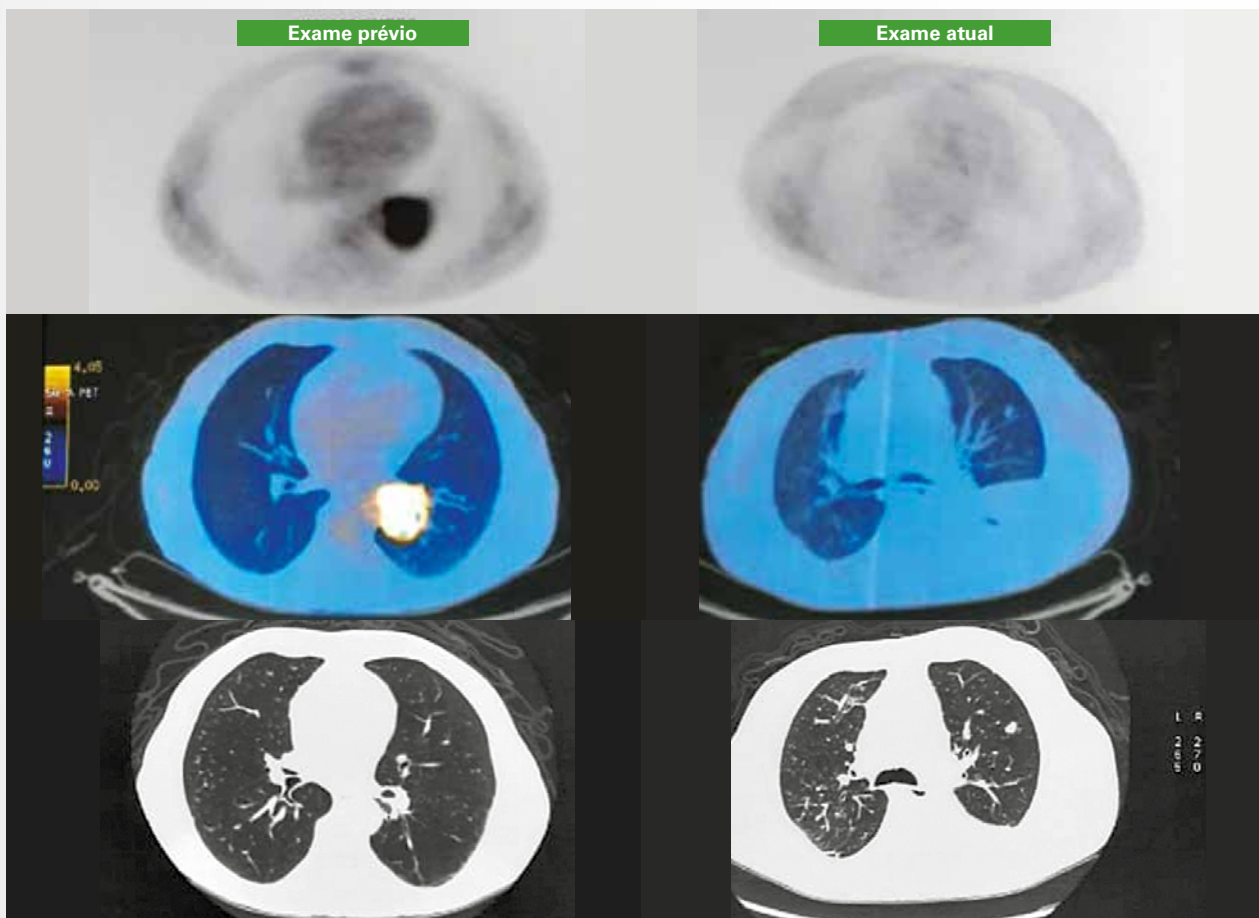
Depois do terceiro ciclo de tratamento, o paciente foi internado com quadro súbito de dispneia, tosse seca e queda de saturação. Foi feita a hipótese de pneumonite por efeito imunomediado e iniciou-se a corticoterapia com 1 mg/kg de prednisona, além de uso de ceftriaxona e claritromicina. Depois da recuperação dos sintomas, realizou-se tomografia de tórax com opacidades centrolobulares com aspecto de

árvore em brotamento sobrepostas por opacidades com atenuação em vidro fosco, formando conglomerados localizados em campos médios bilateralmente além de opacidade consolidativa com broncograma aéreo de permeio localizado em lobo inferior esquerdo (LIE) sugestiva de padrão infeccioso/inflamatório.

Nesse momento optou-se por suspensão do ciclo seguinte, e foi solicitada nova PET scan de controle (Figura 1), sendo constatada resposta radiológica completa, não havendo pontos de captação com base nesses achados radiológicos, e pelo máximo de resposta alcançada depois de três ciclos da combinação, decidiu-se pela suspensão definitiva do quarto ciclo da terapia combinada, e foi iniciada a manutenção com pembrolizumabe a cada 21 dias. Até o momento já foram realizados três ciclos de pembrolizumabe, e o paciente encontra-se assintomático.

### Discussão

A decisão da melhor estratégia a ser adotada para o câncer de pulmão de não pequenas células



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 1.** PET antes (07/12/2018) e depois (02/07/2019).

(CPCNP) metastático envolve uma série de fatores: performance-status e comorbidades, volume de doença e grau de sintomatologia, tipo histológico, presença de mutação *driver* passível de uso de terapia-alvo, e status da PD-L1.<sup>4</sup>

Habitualmente em um cenário de doença oncológica os objetivos principais do tratamento envolvem: ganho de sobrevida global, tempo livre de progressão de doença, taxa de resposta, perfil de segurança e consequente ganho de qualidade de vida.

Historicamente, o tratamento estabelecido para o CPCNP desde o início dos anos 2000 envolvia a utilização de *doublet* de quimioterapia à base de platina com taxas de resposta em torno de 19% e sobrevida mediana de 7,9 meses.<sup>5</sup>

Em 2006, com a publicação do estudo E4599, no qual os pacientes com histologia não escamosa eram randomizados em dois braços, um de tratamento que consistia de carboplatina e paclitaxel associado a um antiangiogênico (bevacizumabe), e um braço-controle com uso exclusivo de quimioterapia. Pela primeira vez a sobrevida mediana ultrapassou um ano, com 12,3 meses do braço com três fármacos versus 10,3 meses do braço-controle, com *hazard ratio* (HR) = 0,79.<sup>6</sup>

Outro marco importante no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células foi a publicação do estudo PARAMOUNT, trial multicêntrico fase 3 que avaliou após quimioterapia de indução com 4 ciclos de cisplatina e pemetrexede em histologia não escamosa. Não havendo progressão de doença, os pacientes foram randomizado para best supportive care ou placebo x pemetrexede de manutenção 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. O objetivo principal do estudo foi tempo livre de doença; o desfecho final foi positivo, com mediana de 4,1 meses para o braço experimental x 2,8 meses para o grupo placebo com redução do risco de progressão com HR=0,62.<sup>7</sup>

Nos últimos cinco anos vem se observando um grande avanço no tratamento do câncer de pulmão metastático com o advento da imunoterapia pela descoberta e pela utilização dos inibidores de PD-1 e anti-PD-L1, com a consequente aprovação de pembrolizumabe, nivolumabe e atezolizumabe<sup>8-10</sup> como padrão de segunda linha de tratamento, tanto para histologia escamosa quanto para histologia não escamosa, e posteriormente a partir dos dados do estudo KEYNOTE-024 para aqueles pacientes com hiperexpressão de PD-L1 50%, levando à aprovação do pembrolizumabe como opção em primeira linha.<sup>11</sup>

O CPCNP se manifesta em muitas oportunidades como doença de rápida progressão e deterioração clínica. Estudos com avaliação da combinação de tratamento com a associação de um anti-PD1 à quimioterapia com *doublet* de

## O CPCNP se manifesta em muitas oportunidades como doença de rápida progressão e com deterioração clínica

platina em primeira linha de tratamento, com o intuito de maximizar a resposta clínica com consequente aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, começaram a ser publicados.<sup>3,12</sup>

O racional biológico da associação envolve a modulação da resposta imune através da inibição de PD-1, que pode ter sua ação realçada pelos efeitos imunogênicos da quimioterapia como por aumento do potencial de apresentação de antígenos às células dendríticas depois da destruição de células tumorais aliada à inibição de células supressoras da linhagem mieloide e incremento da atividade citotóxica de linfócitos regulados por células T.<sup>12</sup>

Habitualmente a histologia escamosa é responsável por 20% a 30% de todos os casos de CPNPC, e costuma apresentar sobrevida menor quando comparada à histologia não escamosa,<sup>3</sup> este fato é explicado historicamente pela ausência de *driver mutations* sensíveis à terapia-alvo o que limita em grande parte o tratamento à quimioterapia citotóxica.

Recentemente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o pembrolizumabe associado a *doublet* carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel como primeira linha de tratamento para CPCNP metastático de histologia escamosa independente do status de PD-L1. Tal aprovação foi embasada nos dados do KEYNOTE-407.<sup>3,13</sup>

Este é um estudo de fase 3, randomizado e duplo-cego, em que pacientes com CPCNP de histologia escamosa e com doença em estágio IV, sem tratamento prévio, foram alocados em dois braços, em que todos os pacientes recebiam quimioterapia por quatro ciclos em associação a 200 mg de pembrolizumabe ou solução salina de placebo por até 35 ciclos. O objetivo principal do estudo era determinar se a adição de um inibidor de PD1 ao esquema de quimioterapia baseado em platina seria capaz de melhorar os resultados desse grupo de pacientes independente do status de PD-L1.<sup>3</sup>

Foram incluídos 559 pacientes na proporção de 1:1, e os *endpoints* foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Também foram analisadas as taxas de resposta, o perfil de segurança e resultados em subgrupos de acordo com idade, sexo, performance-status

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), status do PD-L1 e taxano utilizado.<sup>3</sup>

Depois de seguimento mediano de 7,8 meses, os desfechos primários do estudo foram positivos em relação à sobrevida global — 15,9 meses para o grupo combinado com pembrolizumabe versus 11,3 meses para o grupo placebo (HR = 0,64;  $p < 0,001$ ) — e em relação à sobrevida livre de progressão no grupo combinado de imunoterapia — 6,4 meses versus 4,8 meses do braço placebo (HR = 0,56;  $p < 0,001$ ).<sup>3</sup>

Outro dado relevante do estudo foi referente às taxas de respostas e sua duração. No grupo combinado de pembrolizumabe a taxa de resposta foi de 57,9%, bastante superior às séries históricas do *doublet* de platina e do grupo placebo do estudo, que foi de 38,4%. A duração da resposta também foi mais prolongada no grupo combinado de tratamento com 7,7 meses versus 4,8 meses do grupo placebo do estudo.<sup>3</sup>

Em relação à segurança do tratamento, eventos adversos de grau 3, 4 ou 5 ocorreram em 69,8% dos pacientes da combinação pembrolizumabe e em 68,2% no grupo placebo. Anemia, alopecia e neutropenia foram os efeitos adversos mais comuns. Anemia do grau 3 em diante foi de 15,5% no grupo combinado de imunoterapia e de 20,4% no grupo placebo; em relação à neutropenia grave, o resultado foi bastante semelhante nos dois grupos, com 0,4% no braço pembrolizumabe e 1,1% no grupo placebo.<sup>3</sup>

Eventos responsáveis por descontinuação definitiva do tratamento foram observados com maior frequência no grupo do pembrolizumabe, no total de 13,3%, ao passo que no grupo controle o total foi de 6,4%.<sup>3</sup>

Como visto em estudos prévios, efeitos adversos imunomediados de grau 3 ou superior foram mais pronunciados no braço do tratamento com pembrolizumabe, e os mais frequentes foram pneumonite e hepatite autoimune.<sup>14</sup>

## Conclusão

A imunoterapia vem se consolidando como uma revolução no tratamento do CPCNP e altera a perspectiva desse grupo de pacientes por sua capacidade de modificar a história natural da doença. Os maiores desafios que se impõem são a descoberta de biomarcadores superiores ao PD-L1 em sua capacidade de prever resposta ao tratamento e o seguimento a longo prazo para avaliação de resposta da imunoterapia.

A adição de pembrolizumabe ao esquema-padrão de quimioterapia em pacientes com CPCNP de histologia escamosa não previamente tratados resulta em significativo ganho em sobrevida global e adicionalmente prolonga o tempo livre de progressão de doença, e está associada a maiores taxas de resposta quando comparada à quimioterapia isolada, independente do status do PD-L1.<sup>3</sup>

## Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Disponível em: <<http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>>.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.
4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas em oncologia carcinoma de pulmão. Disponível em: <<https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Portaria-SAS-DDT-Pulmao-23-09-2014.pdf>>.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.
6. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.
7. Paz-Araes L, Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (Paramount): a double blind, phase 3, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):247-55.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (Keynote-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
10. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-65.
11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
12. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.
13. Diário Oficial da União. Resolução-REN°1.465, de 7 de junho de 2018. Disponível em: <[http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/25065485/do1a-2018-06-11-resolucao-re-n-1-465-de-7-de-junho-de-2018-25065472](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/25065485/do1a-2018-06-11-resolucao-re-n-1-465-de-7-de-junho-de-2018-25065472)>.
14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28.

Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na bula. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da bula completa emitida pelo fabricante.



©2020 Planmark Editora EIRELI. – Todos os direitos reservados. [www.grupoplanmark.com.br](http://www.grupoplanmark.com.br)  
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora EIRELI. Todas as imagens e fotos apresentadas são do arquivo pessoal do(s) autor(es), e possuem permissão para publicação. OS 8664 - out20

BR-KEY-01015 PRODUZIDO EM OUTUBRO/2020 VÁLIDO POR 2 ANOS



# KEYTRUDA: O ÚNICO ANTI-PD1 APROVADO EM PRIMEIRA LINHA, em combinação com quimioterapia, para o tratamento de pacientes com as histologias escamosa e não escamosa, independentemente da expressão de PD-L1.<sup>1-4</sup>

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia está disponível na PRIMEIRA LINHA para pacientes com CPCNP metastático escamoso e não escamoso (sem mutação de EGFR ou translocação de ALK), mesmo para aqueles com expressão PD-L1 inexistente ou desconhecida<sup>1</sup>

Expressão de PD-L1 desconhecida

Sem expressão

PD-L1 1%–49%

PD-L1 ≥ 50%

KEYTRUDA + quimioterapia<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> CPCNP não escamoso: pemetrexede e carboplatina ou cisplatina<sup>1</sup>

<sup>b</sup> CPCNP escamoso: carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel (paclitaxel ligado à albumina)<sup>1</sup>

**Referências:** 1. Bula vigente de KEYTRUDA. 2. Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl; abstr 9582). 3. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517. 4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.

**KEYTRUDA (pembrolizumabe). INDICAÇÕES:** como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irrecorrível; e para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos que tenham sido submetidos à ressecção cirúrgica completa. É indicado também para o tratamento de pacientes com: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não tratado anteriormente, cujos tumores expressam o PD-L1 com pontuação proporcional do tumor (PPT) ≥ 1%, que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e estejam em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimioterapia definitiva, ou metastático; CPCNP avançado, cujos tumores expressam o PD-L1, que tenham recebido quimioterapia à base de platina – os pacientes com alterações dos genes EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento dirigido a essas alterações; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10, conforme determinado por exame validado, ou que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia à base de platina, ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina; adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapias, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu; linfoma de Hodgkin clássico (LHC) refratário ou recidivado após três ou mais linhas de terapias. Em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede, como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP não escamoso, metastático e que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel (paclitaxel ligado à albumina) para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP escamoso e metastático. Em combinação com axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático. Em monoterapia, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irrecorrível ou recorrente, que possuam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1). Em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para o tratamento de primeira linha de pacientes com HNSCC metastático, irrecorrível ou recorrente. Para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** reações adversas imunomediadas ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA. Reações desse tipo, que afetam mais de um sistema corporal, podem ocorrer simultaneamente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. **Procedimentos para reações imunomediadas:** **pneumite:** em caso de suspeita, 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 pneumite moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2). **Colite:** 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 permanentemente em caso de colite com risco de morte (Grau 4) ou Grau 3 recorrente. **Hepatite:** monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática e sintomas de hepatite. Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia [para Grau 2] e de 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 das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar KEYTRUDA. **Nefrite:** monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal. 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 nefrite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA permanentemente em caso de nefrite grave ou com risco de morte (Grau 4). **Endocrinopatias:** monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária), e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional, conforme indicado clinicamente; suspender KEYTRUDA em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática Grau 2 até que o evento esteja controlado com reposição hormonal. KEYTRUDA deve ser suspenso ou descontinuado em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite Grau 3 ou Grau 4. **Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoadose diabética.** Deve-se monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas. Administrar insulina e suspender KEYTRUDA em caso de diabetes tipo 1 associado com hiperglicemia Grau ≥ 3 ou cetoadose, até atingir o controle metabólico. Transtornos tireoidianos foram relatados e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana e sinais e sintomas clínicos. O hipotireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipotireoidismo grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4). A continuação do uso de KEYTRUDA pode ser considerada para pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4) que melhorar para Grau 2 ou inferior, e que estiver controlada com reposição hormonal. **Reações graves da pele:** monitorar os pacientes quanto a reações da pele e excluir outras causas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA, e administrar corticosteroides. Em caso de sinais ou sintomas de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET), suspender o tratamento com KEYTRUDA e encaminhar o paciente ao atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SSJ ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA. **Outras reações adversas imunomediadas:** têm sido relatadas em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização, incluindo casos de uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite e miocardite. KEYTRUDA deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 e Grau 4. KEYTRUDA pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Casos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observados em pacientes com LHC que foram submetidos a TCTH após exposição prévia a KEYTRUDA. Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de DECH aguda, inclusive casos fatais, após o tratamento com KEYTRUDA. Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações de Grau 3 ou Grau 4, parar a infusão e descontinuar KEYTRUDA permanentemente. Em caso de reação de Grau 1 ou Grau 2, a infusão pode continuar desde que sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Os médicos devem considerar o equilíbrio do risco/benefício das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA em monoterapia ou KEYTRUDA em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento de pacientes com CPCNP não tratados previamente cujos tumores expressem PD-L1. No KEYNOTE-042, observou-se um número maior de mortes dentro de 4 meses do início do tratamento, seguido por um benefício de sobrevida a longo prazo com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia. Quando KEYTRUDA foi administrado com axitinibe, foram reportadas frequências maiores do que as esperadas para elevações de ALT e AST de Graus 3 e 4 em pacientes com RCC avançado. Monitorar as enzimas hepáticas antes de iniciar e periodicamente ao longo do tratamento. Considerar o monitoramento mais frequente das enzimas hepáticas em comparação ao que é feito 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. **Gravidez:** categoria D. KEYTRUDA não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Lactação: desconhece-se se KEYTRUDA é secretado no leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou KEYTRUDA, levando em conta o risco-benefício. KEYTRUDA pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, tontura e fadiga têm sido relatadas após a administração de pembrolizumabe. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram conduzidos estudos formais de interação farmacocinética de fármacos. Não se esperam interações, uma vez que KEYTRUDA é eliminado da circulação pelo catabolismo. O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia de KEYTRUDA, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. Os corticosteroides também podem ser usados como pré-medicação, quando KEYTRUDA for usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia. Relatou-se aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA foi adicionado a um análogo de talidomida e à dexametasona. Em dois ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA a um análogo de talidomida mais a dexametasona, ou 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 combinado a um análogo de talidomida e à dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados. **REAÇÕES ADVERSAS:** a segurança de KEYTRUDA foi avaliada em estudos clínicos com 5.884 pacientes com melanoma avançado, melanoma em estágio III após ressecção cirúrgica (terapia adjuvante), CPCNP, LHC, carcinoma urotelial ou carcinoma de cabeça e pescoço, 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). Nessa população de pacientes, as reações adversas mais comuns (> 10%) a KEYTRUDA foram: fadiga (32%), náusea (20%) e diarreia (20%). A maioria das reações adversas reportadas teve Grau 1 ou 2 de gravidade. Os eventos adversos mais graves consistiram de reações adversas imunomediadas e reações graves relacionadas à infusão. A segurança de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi avaliada em 1.067 pacientes com CPCNP ou HNSCC que receberam 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas em estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (50%), anemia (50%), fadiga (37%), constipação (35%), diarreia (30%), neutropenia (30%), perda de apetite (28%) e vômitos (25%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com axitinibe foi avaliada em um estudo clínico com 429 pacientes com RCC avançado que receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotireoidismo (35%), redução do apetite (30%), síndrome de eritrodorresia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disônia (25%), tosse (21%) e constipação (21%). As seguintes reações adversas imunomediadas mais frequentes foram relatadas em estudos clínicos e estão acompanhadas de sua frequência: hipotireoidismo, 11,0%; hipertireoidismo, 4,1%; pneumite, 4,3% e 5,7% em pacientes com CPCNP; colite, 1,8%; hepatite, 0,8%; hipofisite, 0,6%; nefrite, 0,4%; e insuficiência adrenal, 0,8%. As reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou CPCNP. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** em monoterapia, a dose recomendada de KEYTRUDA é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. Para uso em combinação, a dose recomendada é de 200 mg a cada 3 semanas, administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. Veja também as bulas das terapias concomitantes. Quando administrado como parte de uma terapia combinada intravenosa com quimioterapia, KEYTRUDA deverá ser administrado primeiro. Os pacientes devem ser tratados até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses se não houver progressão da doença. Para o tratamento adjuvante de melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado por até um ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença devem ser mantidos sob tratamento até a progressão da doença ser confirmada. Para pacientes com RCC tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinibe, veja a bula em relação à dosagem de axitinibe. Quando axitinibe for utilizado em combinação com KEYTRUDA, o escalonamento da dose de axitinibe acima dos 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais. Consulte na bula do produto as diretrizes específicas de preparação e administração, e para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA – Tabela 22. Outros medicamentos não devem ser coadministrados através da mesma linha de infusão. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0196. MB140920.**

As informações requeridas pelo art. 27 da RDC 96/08 dispostas acima são as vigentes até a disponibilização deste material. Elas estão sujeitas a alterações posteriores, portanto, caso queira consultar a versão vigente após o recebimento do conteúdo, **leia o QR Code**.

Ressaltamos que KEYTRUDA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. O uso de corticosteroides em altas doses (prednisona > 10 mg/dia ou equivalente) ou de imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado, pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. KEYTRUDA é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Antes de prescrever o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**



# O ÚNICO ANTI-PD1 APROVADO PARA O USO EM PRIMEIRA LINHA<sup>1</sup>

**KEYTRUDA®**  
pembrolizumabe

EM COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA  
PARA CPCNP AVANÇADO<sup>1-4</sup>

EM COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA PARA CPCNP  
NÃO ESCAMOSO: SG, SLP e TRO superiores com  
KEYTRUDA + carboplatina ou cisplatina + pemetrexede  
vs. placebo + carboplatina ou cisplatina + pemetrexede.<sup>2,3</sup>

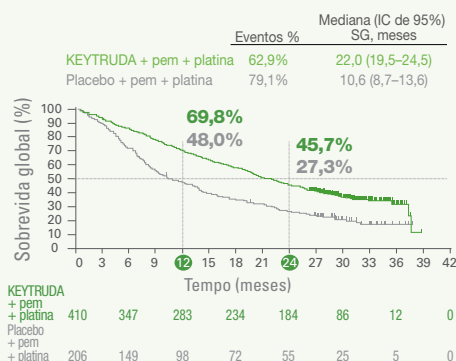
**Não escamoso KEYNOTE-189<sup>2,3</sup>**

EM COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA PARA CPCNP  
ESCAMOSO: SG, SLP e TRO superiores com  
KEYTRUDA + carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel  
vs. placebo + carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel.<sup>4</sup>

**Escamoso KEYNOTE-407<sup>4</sup>**

## SOBREVIDA GLOBAL\*

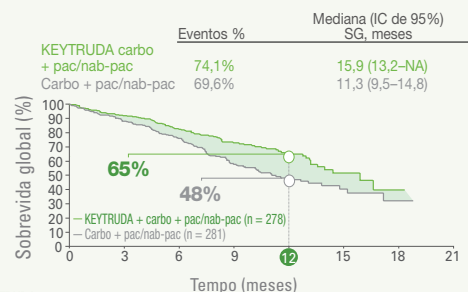
HR = 0,56 (IC de 95%, 0,46–0,69)



**44%**

de risco de morte  
reduzido

HR = 0,64 (IC de 95%, 0,49–0,85) P = 0,0008



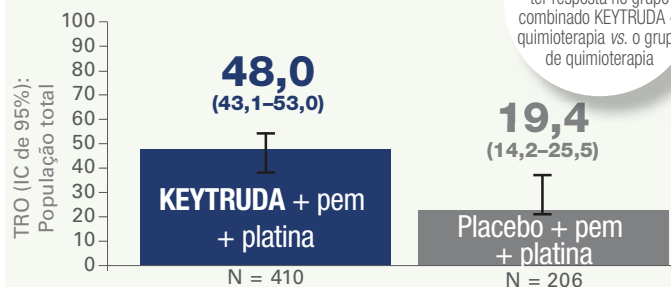
**36%**

de risco de morte  
reduzido

Adaptado de: Rodriguez-Abreu D et al<sup>2</sup> e Gadgeel S.<sup>3</sup>

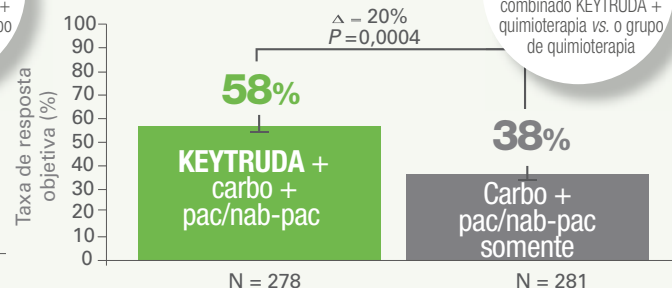
Adaptado de: Paz-Ares L et al.<sup>4</sup>

## TAXA DE RESPOSTA\*



**2,4x**

mais chances de se  
ter resposta no grupo  
combinado KEYTRUDA +  
quimioterapia vs. o grupo  
de quimioterapia



**1,5x**

mais chance de se  
ter resposta no grupo  
combinado KEYTRUDA +  
quimioterapia vs. o grupo  
de quimioterapia

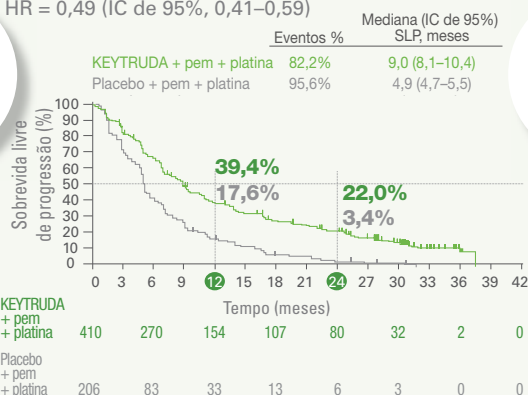
Adaptado de: Rodriguez-Abreu D et al.<sup>2</sup>

Adaptado de: Paz-Ares L et al.<sup>4</sup>

## SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO\*

HR = 0,49 (IC de 95%, 0,41–0,59)

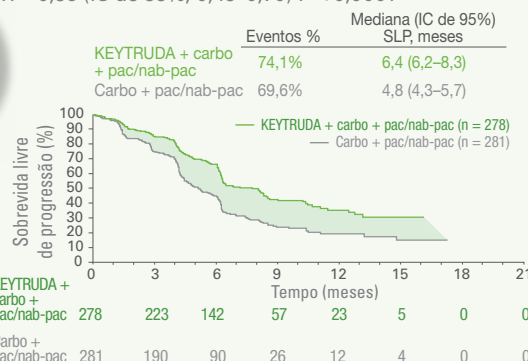
**51%**  
de redução  
no risco de  
progressão da  
doença  
ou morte



**44%**

de redução  
no risco de  
progressão da  
doença  
ou morte

HR = 0,56 (IC de 95%, 0,45–0,70) P < 0,0001



Adaptado de: Rodriguez-Abreu D et al<sup>2</sup> e Gadgeel S.<sup>3</sup>

Adaptado de: Paz-Ares L et al.<sup>4</sup>

\* Estimativa na população ITT.

Carbo + pac/nab-pac: carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; NA: não alcançado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; ITT: população com intenção de tratamento; pem + platina: pemetrexede + platina.