

5 estudos que comprovam o benefício de SG

Sobrevida Global em 5 estudos clínicos de FASE 3 de CPCNP^{1-5,a}



^a O estudo KEYNOTE-010 foi um estudo de fases 2 e 3.
^b 45,5% dos pacientes do braço experimental estavam vivos após 2 anos de tratamento.
^c 65% dos pacientes do braço experimental estavam vivos após 1 ano de tratamento.
^d 39% dos pacientes do braço experimental estavam vivos após 2 anos de tratamento.
^e 51,5% dos pacientes do braço experimental estavam vivos após 2 anos de tratamento.
^f 23% dos pacientes do braço experimental estavam vivos após 3 anos de tratamento.
 HR: hazard ratio, SG: sobrevida global, CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas.

Referências bibliográficas: 1. 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. 2. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;379(21):2040-2051. 3. Mok TS, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1 Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. 4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537-546. 5. Herbst R, Garon EB, Kim D et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1580-1590.

KEYTRUDA (pembrolizumabe). INDICAÇÕES: como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou inoperável; e para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos que tenham sido submetidos a 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 expressem o PD-L1 com pontuação proporcional do tumor (PPT) ≥ 1%, que não possam receber imunoterapia ou 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 expressem 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 não invasivo ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina, cujos tumores expressem PD-L1 com pontuação positiva combinada (PCT) ≥ 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 redividido recentemente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPT ≥ 1), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapia; incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina, e se apropriado, terapia-ativo HER2/neu; infoma de Hodgkin clássico (LH) refratário ou redividado após três ou mais linhas de terapia; em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexed, como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP não escamoso, metastático e que não possam receber imunoterapia ou 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 antracina, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado ou metastático. Em monoterapia, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células não queratinizadas, que tenham expressão de PD-L1 (PPT ≥ 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, inoperável ou recorrente. Para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático, cujos tumores expressem PD-L1 com PPT ≥ 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 ativos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** reações adversas imunomediadas ocorrem em pacientes que recebem 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: **gastroente**, 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 de prednisona ou equivalente, seguida de redução), suspender KEYTRUDA em caso de pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumonite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 3) ou moderada recorrente (Grau 2); **colite**, administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg 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 para Grau 2 e de 1 a 2 mg/kg para Grau 3 ou eventos maiores) de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução) e, em caso de gravidade das elevações das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipersensibilidade grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2); **nefrite**, monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal e sintomas de nefrite; **Administrar corticosteroides** (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg para Grau 2 e de 1 a 2 mg/kg para Grau 3 ou eventos maiores) de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução) e, em caso de gravidade das elevações das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar 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 hipofitose (incluindo hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal secundária), e excluir outras causas; **Administrar corticosteroides** para tratar insuficiência adrenal secundária e sintomas de hipoparatiroidismo e excluir outras causas; **Administrar insulina** e suspender KEYTRUDA em caso de diabetes tipo 1 associado com hiperglicemia Grau 3 ou 4; **Diabetes:** monitorar os pacientes quanto a alterações na função lipídica e sinais e sintomas clínicos. O hipotireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. **Administrar corticosteroides** em caso de hipotireoidismo Grau 3 ou 4; **Doença veno-oclusiva hepática (DVO):** monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática e sintomas de DVO; **Administrar corticosteroides** em caso de DVO grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução) e, em caso de gravidade das elevações das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipotireoidismo grau (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4). A continuação do uso de KEYTRUDA pode ser considerada para pacientes com endocrinopatia grau (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4), que melhorou 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 in vivo pós-comercialização, incluindo casos de urticária, mielite, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite e miocardite. KEYTRUDA deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 ou Grau 4. KEYTRUDA pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade a transplante de órgãos sólidos. Casos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DCEH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observados em pacientes com LH que foram submetidos a TCR α após exposição prévia a KEYTRUDA. Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de DCEH agudo, incluindo 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, infusão pode continuar desde que sob cuidados observados. **Interações medicamentosas:** não foram conduzidos estudos formais de interação farmacodinâmica de KEYTRUDA. Não se esperam interações humanas. 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 medicação, quando KEYTRUDA for usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antitumoral e/ou para tratar reações adversas relacionadas à quimioterapia. Relativo ao aumento da potencial interferência com pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA foi adicionado a um análogo de talidomida e a oxamelfanona. Em dois ensaios clínicos randomizados que incluem pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA a um análogo de talidomida não se demonstrou, ou para o qual nenhum antígeno bloqueador de PD-1 ou PD-L1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um antígeno bloqueador de PD-1 ou PD-L1 combinado a um análogo de talidomida e a oxamelfanona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados. **REAÇÕES ADVERSAS:** a segurança de KEYTRUDA foi avaliada em estudos clínicos com 5.584 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 foram: náusea (32%), diarreia (30%), perda de apetite (28%) e vômitos (25%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com anilnibe foi avaliada em um estudo clínico com 452 pacientes com CCR avançado que receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 5 mg de anilnibe 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 fadiga pós-exercício (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (28%), disfunção (25%), tosse (24%) 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%; pneumonite, 4,3%; S1; reações adversas em pacientes com melanoma em estágio III após ressecção cirúrgica (terapia adjuvante), 1,5%; hepatite, 0,8%; hipofitose, 0,8%; nefrite, 0,4%; e insuficiência adrenal, 0,3%. As reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou CPCNP. **POSOLÓGIA E MODO DE USAR:** em monoterapia, a dose recomendada de KEYTRUDA é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 2 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 terapia combinada intravenosa com quimioterapia, KEYTRUDA deverá ser administrado primeiramente. Os pacientes não devem ser tratados até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por um período de 24 meses se não houver progressão da doença. Para o tratamento adjuvante de melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado por um ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência clínica de progressão da doença devem ser monitorados sob tratamento até a progressão da doença ser confirmada. Para pacientes com CPCNP tratados com KEYTRUDA em combinação com anilnibe, veja a bula em relação à dosagem de anilnibe. Quando anilnibe for usado em combinação com KEYTRUDA, a dose de anilnibe acima das 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais. Consulte na bula do produto as diretrizes específicas de prescrição e administração, e para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA – Tabela 22. Outros medicamentos não devem ser administrados através da mesma linha de infusão. **USO RESTRIITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.002.919.09. 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 ou 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 atenção e atenção podem estar prejudicadas.

Antes de preservar o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.
SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

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

