

# Pembrolizumabe como tratamento de primeira linha em paciente com câncer colorretal metastático e síndrome de Lynch

**Dr. Tiago Biachi – CRM-SP 141.396**

Oncologista Clínico. Oncologista Titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Advanced Fellow em Oncologia Gastrointestinal no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) – New York. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Apoio:





# Pembrolizumabe como tratamento de primeira linha em paciente com câncer colorretal metastático e síndrome de Lynch

**Dr. Tiago Biachi – CRM-SP 141.396**

Oncologista Clínico. Oncologista Titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Advanced Fellow em Oncologia Gastrointestinal no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) – New York. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

## INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é, atualmente, o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo, ocupando o segundo lugar em mortalidade oncológica em ambos sexos. Estima-se que quase dois milhões (1.931.590) de casos novos tenham ocorrido no mundo em 2020.<sup>1</sup>

Alguns estudos têm associado a presença de hiperexpressão de Timidilato Sintetase (TS) tumoral à deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR).<sup>2</sup> Isso pode justificar, em parte, a ausência de resposta e o efeito detrimetoso em Sobrevida Global (SG) observado em pacientes com CCR estágio II e dMMR submetidos à adjuvância com Fluoropirimidinas (FPs). Portanto a perda da expressão das enzimas de reparo de DNA, levando à Instabilidade de Microssatélites (IMS), tem efeito preditor negativo de resposta às FPs.<sup>3</sup>

O fenótipo IMS nada mais é que o acúmulo de anormalidades em sequências curtas de bases de nucleotídeos que se repetem de dezenas a centenas de vezes no genoma (os chamados microssatélites), determinado pela perda do mecanismo de reparo do DNA realizado pelas enzimas de reparo do DNA (MMRs). A presença de IMS pode ser diagnosticada por técnicas moleculares como Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) e sequenciamento de DNA por meio de painéis genéticos, ou, de maneira indireta, por ensaios imuno-histoquímicos, documentando a perda de expressão tecidual das enzimas de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Essas técnicas têm desempenho comparável quando pensamos no resultado final.<sup>4</sup>

A publicação de Le et al., no The New England Journal of Medicine (2015), foi um dos grandes divisores de águas na história da oncologia recente. Nela, confirmou-se a hipótese de que a IMS, com consequente aumento de neoantígenos a serem reconhecidos pela célula T, seria um importante preditor de resposta à imunoterapia (pembrolizumabe nesse estudo). Esse era um estudo de fase 2, não comparativo, com doença metastática refratária ao regime-padrão com três braços. A. pacientes com CCR metastático e IMS; B. pacientes com câncer de cólon e estabilidade de microssatélites; C. pacientes com diversos tumores e IMS. As taxas de resposta foram de 40%, 0% e 71%, e as de Sobrevida Livre de Progressão (SLP), de 78%, 11% e 67%, respectivamente nos braços A, B e C.<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

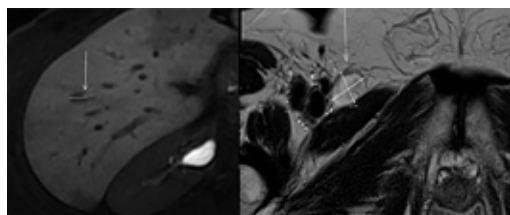
Paciente do sexo feminino, 45 anos, sem comorbidades prévias, sem antecedentes familiares de câncer, sem antecedente de tabagismo ou etilismo, com antecedente de constipação de longa data (aproximadamente quatro anos). Há um ano apresenta episódios de sangue vivo nas fezes, até então atribuídos à doença hemorroidária. Em junho de 2020 apresentou episódio de dor abdominal e diarreia que levou a procurar atendimento. Realizou colonoscopia, que revelou uma lesão vegetante e ulcerada no sigmoide, sem sinais de sangramento e com extensão de 6 cm. Biópsia revelou um adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado, com perda de expressão de PMS2 na imuno-histoquímica. Tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve revelou uma lesão expansiva na topografia do sigmoide, com sinais de invasão de alças de delgado, além de incontáveis lesões hepáticas (no mínimo 11, com até 1,3 cm no menor eixo).

Em junho de 2020, foi submetida a retossigmoidectomia com anastomose primária, cujo anatomopatológico revelou adenocarcinoma moderadamente diferenciado, invadindo reflexão peritoneal, invasão linfovascular presente, invasão perineural ausente, 0/23 linfonodos (pT4a pN0) e imuno-histoquímica novamente com perda de expressão de PMS2 (MLH1, MSH2 e MSH6 preservados). Evoluiu com tromboembolismo pulmonar no pós-operatório quando iniciou uso de rivaroxabana, que recebeu por seis meses.

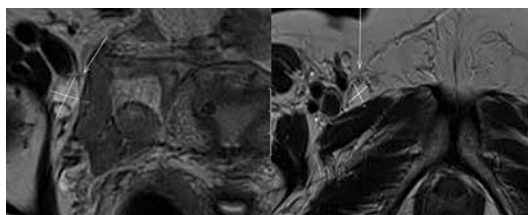
A fim de melhor caracterizar a doença metastática, realizou-se Ressonância Magnética (RM) de abdômen e pelve, que confirmou as inúmeras lesões hepáticas e ainda linfonodos com sinal de mucina nas regiões ilíaca e inguinal direitas (figura 1). Marcadores tumorais normais.

Em setembro de 2020, foi iniciado tratamento de primeira linha com pembrolizumabe 200 mg, a cada três semanas, ao qual a paciente teve excelente tolerância, sem toxicidades maiores que grau 1. Desde a primeira avaliação de resposta, vem apresentando resposta parcial, conforme últimas imagens realizadas em julho de 2021. Mantém resposta (figura 2).

Durante o tratamento, a paciente manteve suas atividades laborais e realizou painel germinativo, que confirmou mutação patogênica no gene PMS2, caracterizando síndrome de Lynch. Foi, então, solicitado à paciente a testagem de seus familiares de primeiro grau (ainda sem resultado).



Fonte: arquivo pessoal do Dr. Tiago Biachi.



Fonte: arquivo pessoal do Dr. Tiago Biachi.

**Figura 1** – Inúmeras lesões hepáticas e linfonodos com sinal de mucina nas regiões ilíaca e inguinal direitas

**Figura 2** – Resposta parcial mantida nas lesões hepáticas e linfonodais



## CONCLUSÃO

No início dos anos 2000, o tratamento do CCR metastático consistia basicamente em quimioterapia contendo 5-fluorouracil (5-FU) combinado a irinotecano ou oxaliplatina (FOLFIRI ou FOLFOX).<sup>6</sup> Diversos avanços ocorreram desde então, com o acréscimo de inibidores da via do EGFR e, posteriormente, com o advento de testes moleculares e identificação de pacientes com mutação somática no gene KRAS ou NRAS. Deu-se início à era da oncologia de precisão no CCR, para selecionar, de fato, o melhor tratamento para esses pacientes.<sup>7</sup>

Mais recentemente, o estudo de fase 3, KEYNOTE-177, randomizou pacientes com de CCR metastático e IMS, sem tratamento prévio, para receber pembrolizumabe (um anticorpo anti-PD-1) ou quimioterapia baseada em FP à escolha do investigador (mFOLFOX6 ou FOLFIRI combinados ou não a bevacizumabe ou cetuximabe). A taxa de resposta foi superior no braço pembrolizumabe (43,8% vs. 33,1%;  $p = 0,0275$ ), incluindo 11,1% dos pacientes com respostas completas. Além disso, a imunoterapia foi associada a uma redução de 40% no risco de progressão de doença ou morte em comparação com a quimioterapia, sugerindo, mais uma vez, que quimioterapia baseada em FP pode não ser a melhor escolha de tratamento para pacientes com IMS.<sup>8</sup>

Estamos presenciando um momento de crucial importância na *timeline* da evolução do tratamento do CCR metastático. Se classificamos, na prática, esses doentes em ressecáveis, potencialmente ressecáveis e irressecáveis, agora esses 5% aproximados de portadores de tumores com IMS merecem uma atenção especial, podendo receber um tratamento efetivo, pouco tóxico, em que se estima que metade dos casos estará livre de progressão após quatro anos de tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages [internet]. Lyon, 2021. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020=&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group=5B%5D=0&ages\\_group=5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020=&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group=5B%5D=0&ages_group=5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1). Acesso em: 2021 set.
2. Etienne-Grimald M-C, Mahamat A, Chazal M, Laurent-Puig P, Olschwang S, Gaub M-P, et al. Molecular patterns in deficient mismatch repair colorectal tumours: results from a French prospective multicentric biological and genetic study. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2728-37.
3. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26.
4. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5248-57.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
6. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
7. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chien C-RC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
8. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-18.

**Pembrolizumabe como tratamento de primeira linha em paciente com câncer colorretal metastático e síndrome de Lynch** é uma publicação periódica da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por MSD. O conteúdo é de responsabilidade do autor e não expressa necessariamente a opinião da MSD. Jornalista Responsável: José Antonio Mariano (MTB: 22.273-SP). Tiragem: X.000 exemplares. Endereço: Rua Dom João V, 344 – CEP 05075-060 – Lapa – São Paulo – SP. Tel.: (11) 3645-2171 – Home page: [www.editoraphoenix.com.br](http://www.editoraphoenix.com.br) – E-mail: [phoenix@editoraphoenix.com.br](mailto:phoenix@editoraphoenix.com.br). Todos os direitos reservados. Este material não pode ser publicado, transmitido, divulgado, reescrito ou redistribuído sem prévia autorização da editora. Material destinado exclusivamente à classe médica. phx-xx-XX/09/21



Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica [aos profissionais de saúde]. 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.

BR-OGA-00017 PRODUZIDO EM SETEMBRO/2021 VÁLIDO POR 1 ANO

**KEYTRUDA** é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, **cujos tumores expressem PD-L1 (pontuação positiva combinada [PPC]  $\geq 1$ )**, com progressão da doença ou após duas ou mais linhas de terapias.<sup>1</sup>

Com o uso de **KEYTRUDA**, a população com expressão de **PD-L1 positiva** apresentou uma **TRO (3L, PPC  $\geq 1$ ) de 22,7%.**<sup>2</sup>

PD-L1 = ligante de morte programada 1; TRO = taxa de resposta objetiva.

**Referências:** 1. Bula vigente de KEYTRUDA. 2. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013.

**KEYTRUDA (pembrolizumabe). INDICAÇÕES:** como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irresssecável; 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)  $\geq 1\%$ , 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)  $\geq 10$ , 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; câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam inelégíveis ou tenham optado por não se submeter à cistectomia; adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPC  $\geq 1$ ), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapias, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimida e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu. É indicado ainda para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado, e de pacientes pediátricos, com idade  $\geq 3$  anos, com LHc refratário ou que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia. 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, irresssecável ou recorrente, que possuam expressão de PD-L1 (PPC  $\geq 1$ ). Em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para o tratamento de primeira linha de pacientes com HNSCC metastático, irresssecável ou recorrente. É indicado também para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC  $\geq 10$ , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica. E para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático, com instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA.

**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:* pneumonite: 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 pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumonite 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 cetoacidose 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  $\geq 3$  ou cetoacidose, 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 hipertireoidismo 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. **Uso pediátrico:** o perfil de segurança em pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos. As reações adversas mais comuns foram: pirexia, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, anemia, tosse e constipação. A eficácia para pacientes pediátricos com LHC é extrapolada dos resultados na respectivas populações adultas. 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, 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 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 6.185 pacientes com melanoma avançado, melanoma em estágio III após ressecção cirúrgica (terapia adjuvante), CPCNP, LHC, carcinoma urotelial, carcinoma de cabeça e pescoço, ou CCR, 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 (21%) e diarreia (21%). 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 eritrodiseftesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonía (25%), tosse (21%) e constipação (21%). No estudo com pacientes pediátricos, 161 pacientes pediátricos com melanoma avançado, linfoma ou tumores sólidos PD-L1 positivos receberam KEYTRUDA 2 mg/kg a cada 3 semanas. As reações adversas que ocorreram em uma taxa ≥ 10% em pacientes pediátricos, 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 ≥ 10% em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, foram: leucopenia (30%), neutropenia (26%) e anemia de grau 3 (17%). As seguintes reações adversas imunomediadas mais frequentes foram relatadas em estudos clínicos e estão acompanhadas de sua frequência: hipotireoidismo, 11,3%; hipertireoidismo, 4,2%; pneumonite, 4,6%, 5,7% em pacientes com CPCNP, e 5,2% a 10,8% em pacientes com LHC; colite, 1,8%; hepatite, 0,9%; 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:** 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. No caso de tratamento de pacientes pediátricos com LHC, a dose recomendada de KEYTRUDA é de 2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg), administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. Para uso em combinação, 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 25. 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. MB120721.

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.

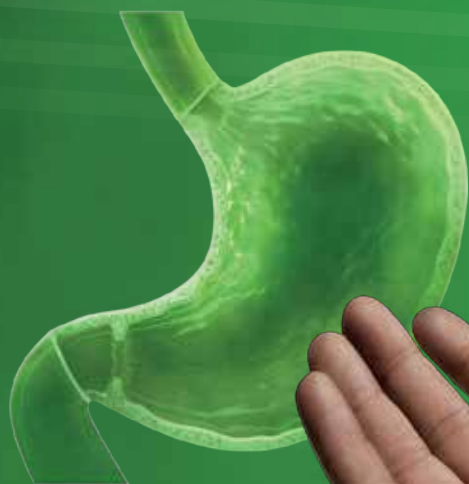
**KEYTRUDA é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

Antes de prescrever 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.





**KEYTRUDA®**  
pembrolizumabe

## O PRIMEIRO ANTI-PD-1 PARA CÂNCER GÁSTRICO OU DA JGE AVANÇADO<sup>1</sup>