

Caso Clínico



# KEYTRUDA®

## COMO TRATAMENTO DE TERCEIRA LINHA PARA CÂNCER GÁSTRICO METASTÁTICO COM EXPRESSÃO DE PD-L1. APRESENTANDO RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E MANTIDA POR 35 CICLOS DE TRATAMENTO

---

**Dra. Júlia Pastorello – CRM-RS 33.728**

Oncologista Clínica do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) – Passo Fundo, RS.

---

Apoio:



# KEYTRUDA® COMO TRATAMENTO DE TERCEIRA LINHA PARA CÂNCER GÁSTRICO METASTÁTICO COM EXPRESSÃO DE PD-L1. APRESENTANDO RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E MANTIDA POR 35 CICLOS DE TRATAMENTO

Dra. Júlia Pastorello – CRM-RS 33.728

Oncologista Clínica do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) – Passo Fundo, RS.



## Introdução

O câncer de estômago permanece sendo um problema de saúde global, representando no ano de 2020 por 1.089.103 de casos identificados, equivalente a 5,6% do total dos novos diagnósticos de câncer no mundo.<sup>1</sup> A distribuição do câncer gástrico é marcadamente variada nas regiões geográficas, sendo a América Latina considerada uma das áreas com incidência intermediária.<sup>1</sup> Com potencial agressivo e elevada taxa de letalidade, essa doença é definida como a quinta principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo.<sup>1</sup>

Faltam opções terapêuticas para pacientes cuja doença progride após as terapias sistêmicas convencionais, sendo necessárias novas opções de tratamento com base em uma compreensão fundamental da biologia do câncer gástrico.

A análise molecular abrangente do adenocarcinoma gástrico identificou a presença de expressão de PD-L1 em uma fração significativa das amostras testadas trazendo novas possibilidades terapêuticas para a neoplasia no contexto da imunoterapia.<sup>2</sup>

## Caso clínico

Paciente, sexo feminino, 56 anos, casada e mãe de um casal de filhos, professora, natural e procedente de Machadinho, cidade localizada no norte do Rio Grande do Sul. Sem comorbidades ou uso crônico de medicamentos, com história prévia de tabagismo com baixa carga de cinco maços por ano e cessação há mais de 30 anos. Nega outros fatores de risco, incluindo história familiar.

### Diagnóstico

Após investigação de sintomas dispépticos com sinais de alarme associados à perda ponderal significativa quantificada em 5 kg, em novembro de 2016, foi diagnosticada com neoplasia de estômago, tipo histológico adenocarcinoma tubular pouco diferenciado, em região de antro e piloro do estômago, não causando complicações locais.

Os exames de estadiamento realizados, incluindo lavado peritoneal, definiram uma doença com comprometimento da serosa do estômago e dos linfonodos perigástricos. Seu estadiamento clínico foi definido como cT4aN1M0 EC III pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), sexta edição da época.

### Tratamento

O tratamento iniciou com quimioterapia perioperatória seguindo o protocolo

FLOT docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> EV, no D1, 5-fluorouracil (5FU) 2.600 mg/m<sup>2</sup> EV, em 24 horas, no D1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, no D1, e oxaliplatina, 85 mg/m<sup>2</sup> EV, no D1, a cada 14 dias, em novembro de 2016, por quatro ciclos. A cirurgia de gastrectomia total curativa em Y-de-Roux foi realizada em março de 2017, com pouca resposta à neoadjuvância. Na peça cirúrgica, constaram de: 90% de adenocarcinoma; 10% de fibrose / necrose; invasão linfovascular e perineural; dois linfonodos comprometidos com extensão extranodal de 87 linfonodos no total retirados, incluindo a cadeia 10; margens cirúrgicas livres; ausência de *Helicobacter pylori*. Após a recuperação do procedimento cirúrgico, retomou a quimioterapia com esquema FLOT adjuvante por mais quatro ciclos, de abril a junho de 2017.

Durante as consultas de seguimento, os exames de imagem demonstraram linfonodomegalias patológicas em retroperitônio e mediastino, nova captação em vértebra torácica T7, confirmada pelo exame de PET-CT em janeiro de 2018.

Em janeiro de 2018, paciente encontrava-se oligossintomática, recidivada da doença em

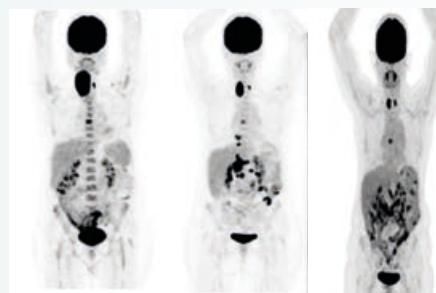
linfonodos a distância e óssea, com avaliação *status* por imuno-histoquímica do HER2 zero, imuno-histoquímica com estabilidade de microssatélite e PD-L1 1%, expresso por CPS. Inicia o protocolo FOLFIRI irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup> EV, por 90 minutos, no D1, combinado a leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, seguidos por 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> EV em bólus, e 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> EV IC, de 46 horas, a cada duas semanas, e denosumabe 120 mg SC mensal, com resposta clínica e por imagem até dezembro de 2018, quando apresentou progressão da doença em linfonodos retroperitoneais e mediastinais. As medidas séricas dos exames CA-125 e CEA nunca foram marcadores.

Diante da progressão sistêmica e da presença de expressão de PD-L1, iniciou Keytruda® 200 mg EV, a cada 21 dias, manteve o uso de denosumabe, em janeiro de 2019, sem apresentar, ao longo do tratamento, toxicidades imunomedidas quando interrogada ativamente com relação a sintomas e rastreada nos exames de rotina.

Em novembro de 2020, a dose de Keytruda® foi alterada para 400 mg, a cada seis semanas,<sup>3</sup> para maior comodidade e qualidade de vida, conforme aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Em fevereiro de 2021, a paciente completou 35 ciclos de tratamento, assintomática. O PET-CT não apresentou atividade metabólica.

A área de captação em coluna torácica na vértebra T7 foi tratada com radiocirurgia estereotáxica e uso de denosumabe 120 mg SC, a cada 28 dias. A captação em tireoide, presente desde o exame de PET-CT de estadiamento, foi investigada com Punção Aspirativa por Agulha Fina (Paaf) e referenciada à especialista da área; foi considerada benigna. A manutenção ou retirada da imunoterapia está sendo discutida com equipe multidisciplinar e com a paciente (figura 1).



Fonte: Clínica Kozma – Passo Fundo, RS.  
e Hospital Santa Casa de Misericórdia de  
Porto Alegre, RS.

**Figura 1.** Análise comparativa dos exames de PET-CT realizados pela paciente em 19/1/17 (pré-cirurgia), 23/3/18 (recidiva da doença) e 1/3/21 (quando completados 35 ciclos de imunoterapia com Keytruda®)

## Discussão / conclusão

A tendência atual de mudança de tipo e localização dos tumores do trato gastrintestinal

alto, com marcado declínio dos adenocarcinomas do tipo intestinal e de localização distal,<sup>4</sup> não se aplica à nossa paciente, que possui um tumor tipo intestinal,<sup>4</sup> distal de antro piloro com histologia tubular e sem fatores de risco conhecidos.

O diagnóstico da recidiva confere prognóstico bastante reservado aos pacientes, independentemente da presença de sintomas.<sup>5</sup> Indivíduos com fatores prognósticos inicialmente adversos, como doença localmente avançada, linfonodos positivos e invasão vascular e/ou linfática, têm risco maior de recidiva precoce nos primeiros dois anos, como ocorreu com nossa paciente.<sup>6</sup>

A escolha do tratamento para nossa paciente, baseado em irinotecano, tem sido demonstrada em ensaios clínicos fase III e é considerada uma opção aceitável com melhor perfil de toxicidade,<sup>7,8</sup> principalmente no contexto de progressão precoce nos primeiros seis meses, após término da adjuvância e biologia tumoral claramente quimiorrefratária na peça cirúrgica ao esquema baseado em platina e taxano.

Pacientes com câncer gástrico avançado, cuja doença progride após duas ou mais linhas de terapia, têm opções de tratamento sistêmico claramente limitadas.

Nesse cenário, Keytruda® demonstrou atividade antitumoral promissora, particularmente em vista do pequeno benefício da quimioterapia citotóxica em linhas subsequentes e da necessidade de manter a qualidade de vida e a minimização dos efeitos colaterais, questões consideradas importantes e pertinentes na escolha do regime de um tratamento de doença avançada e submetidas a linhas prévias de quimioterapia.

A questão do uso de biomarcadores para prever o benefício do uso de determinada imunoterapia no câncer gástrico está em evolução. Com relação à presença da expressão de PD-L1 por CPS, ela ocorre em mais da metade dos pacientes com câncer gástrico. No estudo KEYNOTE-059, a expressão de PD-L1 (pela análise de CPS  $\geq 1$ ) foi positiva em 57% dos pacientes.<sup>9</sup>

Baseado no ensaio clínico e KEYNOTE-059,<sup>9</sup> Keytruda® é um promissor agente antitumoral, indicado para o tratamento de adenocarcinoma do estômago e junção esofagogástrica, recorrente ou metastático, com expressão de PD-L1, que progrediram a duas linhas de quimioterapia prévia, incluindo regimes que contêm fluoropirimidina e platina.<sup>9</sup>

O estudo KEYNOTE-059 avaliou o anti-PD-1 Keytruda® na dose de 200 mg, a cada três semanas, em 259 pacientes pré-tratados com duas ou mais linhas de quimioterapia.<sup>9</sup> Na coorte 1, a taxa de resposta objetiva nesse grupo foi de 11,6% (IC95%: 8 – 16,1). A mediana de duração de resposta foi de 8,4 meses, e a sobrevida global em dois anos, de 12,5%, muito inferior à duração da resposta, apresentada pela paciente, de 26 meses até o momento. As respostas completas ao tratamento, demonstradas pela paciente, são incomuns e ocorreram em 2% dos pacientes do estudo.<sup>9</sup>

Das toxicidades relatadas no estudo KEYNOTE-059,<sup>9</sup> e ocorrendo em 17% da população, incluem: fadiga, hipotireoidismo, edema periférico, neuropatia e pneumonite. Felizmente, as toxicidades não foram relatadas no presente caso e não predizem melhor resposta ou mais prolongada.

O tratamento mais agressivo da doença oligometastática proposto pela realização de radiocirurgia na sétima vértebra da coluna torácica, única área com doença ativa pelo exame de imagem atual, é uma indicação incomum para essa neoplasia, mas possui embasamento em estudos clínicos em andamento e

no estudo prospectivo FLOT3.<sup>10</sup> Com determinadas limitações metodológicas, demonstrou que, em indivíduos selecionados com doença metastática limitada, o uso de quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia do primário e ressecção da metástase resultou em maior mediana de sobrevida global que quando a cirurgia não foi realizada – situação desejada, para essa paciente, de aumento de seu tempo para progressão e, quem sabe, de sobrevida global. Em geral, continuamos o tratamento com imunoterapia até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Embora a descontinuação após dois anos de tratamento possa ser uma alternativa razável, os dados disponíveis são limitados para a neoplasia de estômago nesse contexto. No entanto, extrapolando dados preliminares de neoplasia de pulmão e melanoma em pacientes que atingiram dois anos de tratamento com respectivo benefício, sugerem que a interrupção de Keytruda®, após dois anos, pode ser uma estratégia.<sup>11</sup>

No acompanhamento a longo prazo de KEYNOTE-010,<sup>11</sup> a maioria dos pacientes que completaram dois anos de Keytruda® teve uma resposta durável, predominantemente aqueles com resposta considerada clinicamente com-

pleta, com 64% desses indivíduos demonstrando uma resposta contínua, mesmo após a interrupção do tratamento. Quase metade (43%) dos pacientes submetidos ao retratamento com Keytruda®, após a descontinuação da terapia, tiveram uma segunda resposta. A decisão de manutenção do tratamento no presente caso está sendo discutida com a equipe e a paciente.

O benefício de sobrevida no câncer gástrico avançado, com tratamento sistêmico baseado em quimioterapia em relação ao melhor cuidado paliativo exclusivo, restringe-se ao ganho

de alguns meses,<sup>9</sup> além de ser incomum a possibilidade de atingir três linhas terapêuticas por perda da *performance* clínica e, em muitas situações, um perfil nutricional inadequado para o tratamento oncológico.

Um tratamento tão bem-sucedido por um período prolongado e com manutenção completa da qualidade de vida da paciente torna essa descrição encorajadora para selecionar indivíduos que possam ter um elevado benefício com a imunoterapia em nossa prática clínica diária.

## Referências bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
3. Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer. 2020 May;131:68-75.
4. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. Oncol Lett. 2016 May;11(5):2959-64.
5. Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, Berger G, Buhr HJ. Detection

and prognosis of recurrent gastric cancer – is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? Hepatogastroenterology. 2000 Sep-Oct;47(35):1489-94. **6.** Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. Cancer. 2000 Jul 15;89(2):255-61. **7.** Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1450-7. **8.** Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3520-6. **9.** Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, Jalal SI, Muro K, Garrido M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: long-term follow up from KEYNOTE-059. J Clin Oncol. 2019;37(15):4009. **10.** Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1237-44. **11.** Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han JY, 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 May 10;38(14):1580-90.

**KEYTRUDA® COMO TRATAMENTO DE TERCEIRA LINHA PARA CÂNCER GÁSTRICO METASTÁTICO COM EXPRESSÃO DE PD-L1. APRESENTANDO RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E MANTIDA POR 35 CICLOS DE TRATAMENTO** é uma publicação periódica da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por MSD. Jornalista Responsável: José Antonio Mariano (MTb: 22.273-SP). Tiragem: 2.000 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 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.

Phoenix

BR-KEY-02716 PRODUZIDO EM AGOSTO/2021 VÁLIDO POR 2 ANOS



**KEYTRUDA®**  
pembrolizumab

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

**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] ≥ 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 ≥ 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 irressecável; 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 responsável ao bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam irrelegíveis 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, irressecável 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, irressecável 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 imunomedidas 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 imunomedidas:** **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 imunomedidas:** 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 alógênico, 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 expresssem 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 imunomedidas. 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 imunomedidas 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 eritrodisestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (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 imunomedidas 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 imunomedidas.

**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.

