

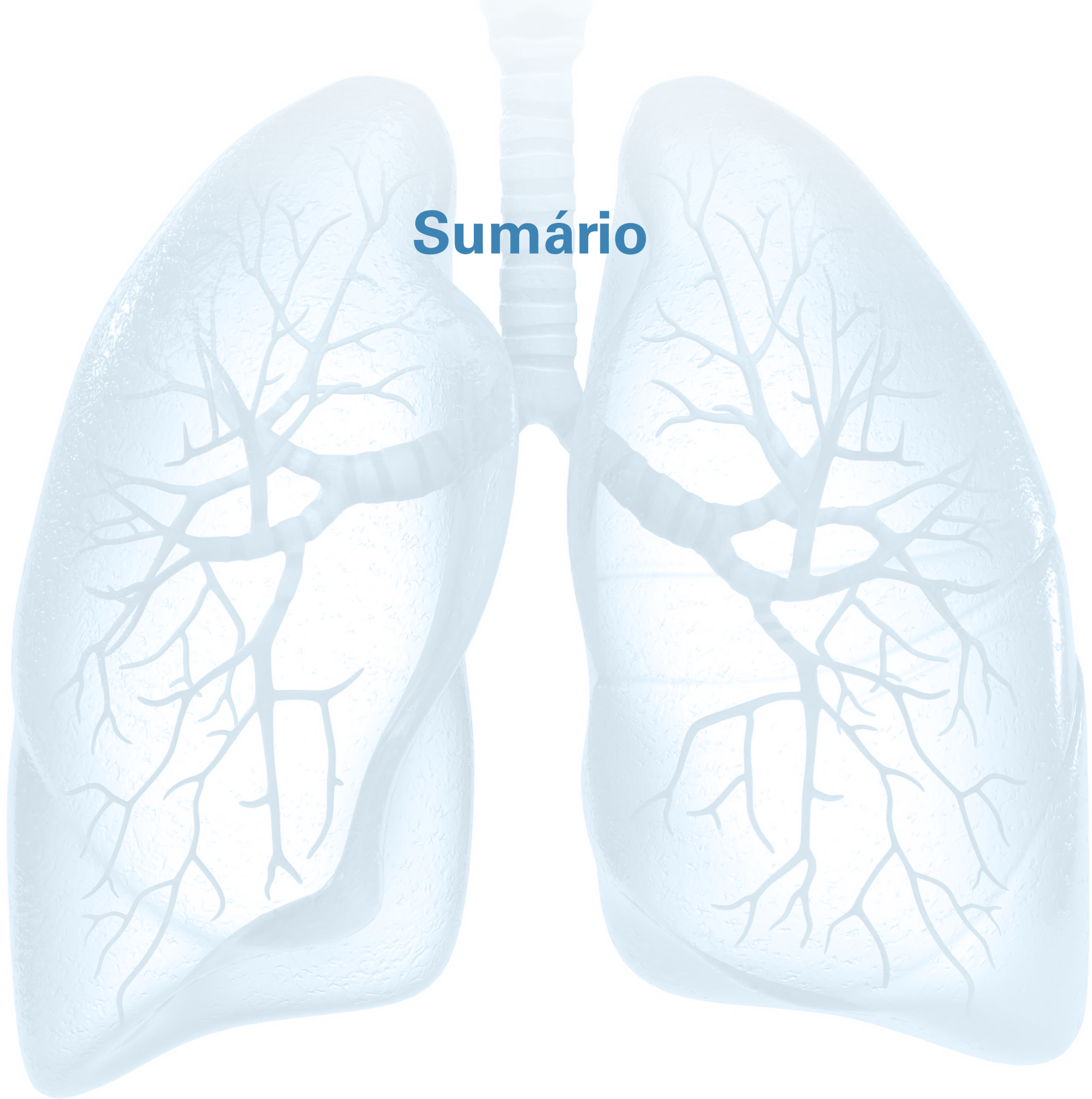
Dr. Vinícius Corrêa da Conceição

CRM-SP 120.034

Câncer de pulmão metastático PD-L1 30%



Sumário





Dr. Vinícius Corrêa da Conceição

CRM-SP 120.034

Médico Oncologista do Grupo Sasse Oncologia e Hematologia (SOnHe) em Campinas; Especialista em Oncologia Clínica (Neoplasias Torácicas); Graduação em Oncologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Câncer de pulmão metastático PD-L1 30%

Introdução

- ◆ O câncer de pulmão continua sendo a maior causa de morte por câncer no mundo.¹
- ◆ Infelizmente, cerca de 50% dos tumores são diagnosticados em fases avançadas da doença, com metástases principalmente para fígado, ossos, adrenais e sistema nervoso central.²
- ◆ Existem diversos subtipos histológicos de câncer de pulmão e hoje sabemos que isso tem impacto direto no prognóstico e na escolha dos tratamentos.³
- ◆ Existem basicamente dois grandes subgrupos: carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC), que corresponde a 80%, sendo este ainda subdividido, principalmente, em adenocarcinoma e carcinoma espinocelular (CEC) ou epidermoide; e o carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC), que representa 20%.³
- ◆ A maioria dos cânceres de pulmão avançados não tem uma mutação *driver* determinada, e para esses pacientes a terapia-alvo não tem eficácia.⁴
- ◆ Nos últimos anos, temos presenciado o aparecimento e o desenvolvimento das imunoterapias, os chamados inibidores de *checkpoints*, terapias isoladas ou combinadas que ajudam no melhor reconhecimento e ação do sistema imunológico do paciente, permitindo uma resposta muitas vezes rápida e eficiente contra as células neoplásicas.⁴
- ◆ A primeira aprovação de pembrolizumabe como primeira linha para câncer de pulmão no Brasil foi em junho de 2017, para pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma epidermoide metastáticos virgens de tratamento e que apresentavam superexpressão em níveis maiores ou iguais a 50% de uma proteína no ambiente tumoral chamada PD-L1.⁵
- ◆ Na sequência, em junho de 2018 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi a primeira agência reguladora do mundo a aprovar o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede para primeira linha de adenocarcinoma sem mutações *drivers*, independente da expressão de PD-L1.⁶
- ◆ A seguir, apresentamos um caso em que foi realizado o tratamento conforme o protocolo do estudo KEYNOTE 042, com excelente resultado e principalmente com pouquíssima toxicidade, melhorando de forma substancial a qualidade de vida e certamente o tempo de vida desse paciente.

Caso clínico

Paciente

- ◆ MTF;
- ◆ 73 anos de idade;
- ◆ Casado;
- ◆ Dois filhos;
- ◆ Aposentado como dentista;
- ◆ Natural de Belo Horizonte (MG) e procedente de Campinas (SP);
- ◆ À espera do primeiro neto (filha mais velha estava grávida de quatro meses).

Antecedentes

- ◆ Hipertenso bem controlado;
- ◆ Diabético tipo 2 havia cerca de 15 anos, com tratamento irregular; Insuficiência renal crônica não dialítica;

- ◆ Tabagista desde os 30 anos de idade (com 80 maços-ano);
- ◆ Etilista social (com ingestão de até duas garrafas de vinho por semana).

Histórico familiar

- ◆ Não apresentava histórico de câncer na família.

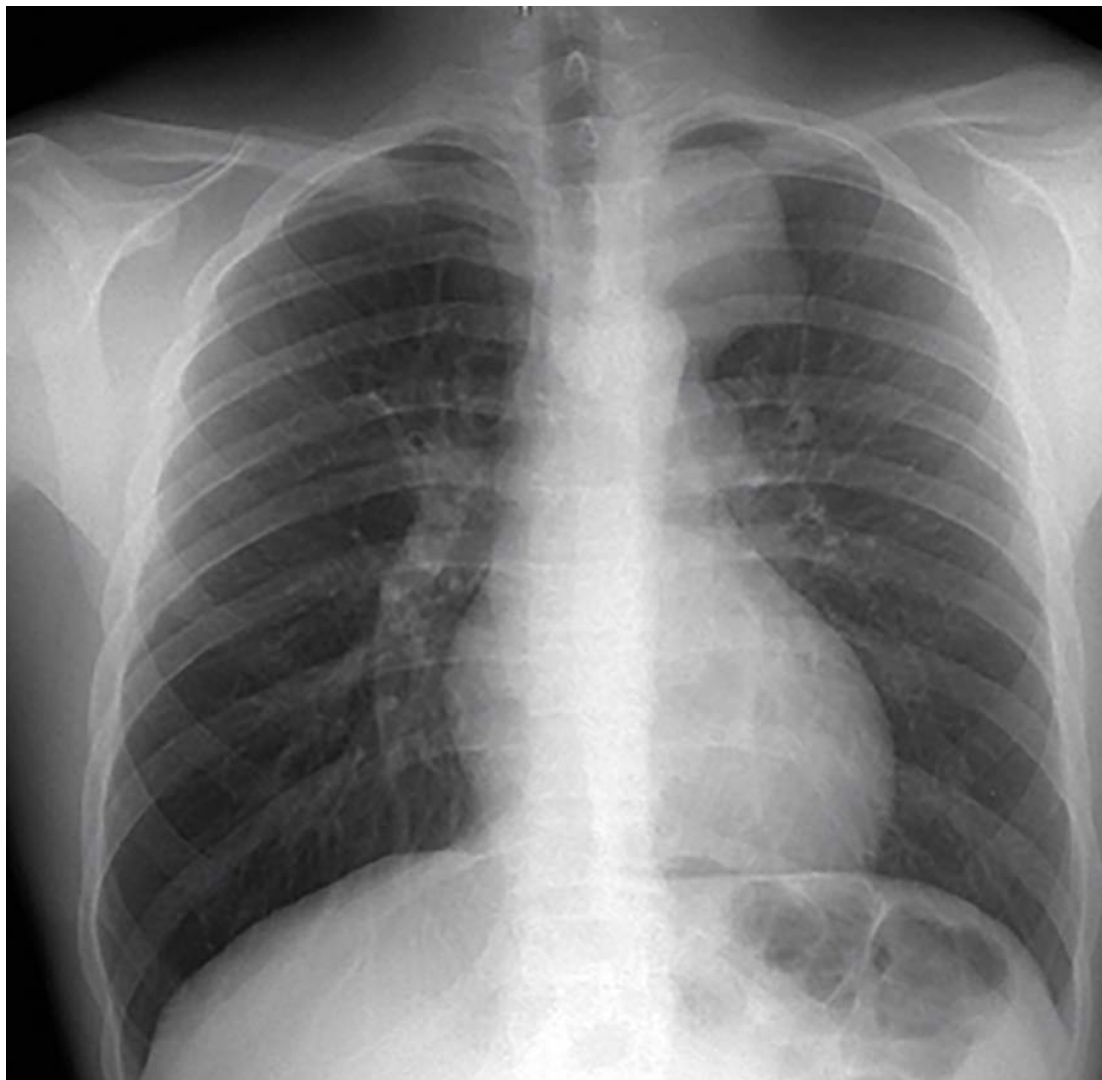
História da doença atual

Outubro de 2019

- ◆ Piora dos sintomas: o paciente procurou o pronto-socorro, onde foi realizado raio-x de tórax (Figura 1), foi encaminhado ao cirurgião torácico, que solicitou uma tomografia computadorizada de tórax (Figura 2) e broncoscopia:
 - ◆ estreitamento do brônquio fonte principal esquerdo, com lesão endobrônquica;
 - ◆ biópsia: carcinoma de pulmão de não pequenas células tipo carcinoma epidermoide.

PET-CT:

- ◆ lesão de 6,5 cm (já mostrada na tomografia);
- ◆ comprometimento de linfonodos hilares e mediastinais ipsilaterais (Figura 3).



Arquivo pessoal do autor.

Figura 1. Raio-x de tórax de outubro de 2019.

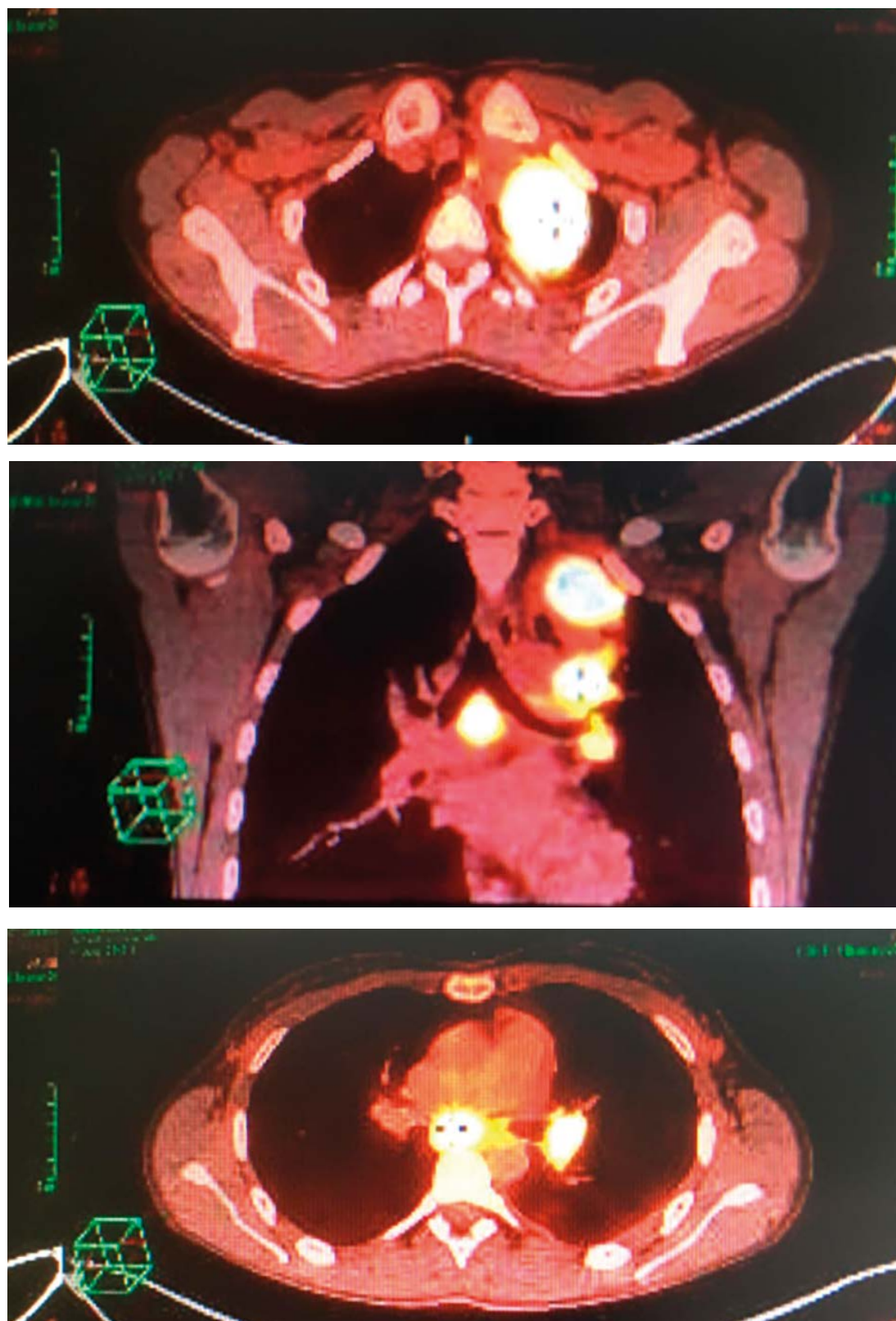
RNM de crânio:

- ◆ metástases cerebrais.



Arquivo pessoal do autor.

Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax de outubro de 2019.



Estadiamento e *status* PD-L1

- ◆ T3N2M1c, estágio IV;
- ◆ PD-L1: 30%.

Tratamento

- ◆ Considerando tratar-se de CEC de pulmão:
 - ◆ estágio IV;
 - ◆ com metástase cerebral;
 - ◆ sem edema cerebral;
 - ◆ sem necessidade de uso de corticoide em paciente de 73 anos de idade;
 - ◆ ECOG (do inglês Eastern Cooperative Oncology Group) 2;
 - ◆ com diabetes e função renal deprimida;
 - ◆ com *clearance* de creatinina de 35 mL/min;
 - ◆ demais exames laboratoriais normais.
- ◆ Optou-se por iniciar tratamento com **pembrolizumabe em monoterapia na dose de 200 mg a cada 21 dias**.
- ◆ A primeira aplicação foi feita no dia 18 de novembro de 2019.

Arquivo pessoal do autor.

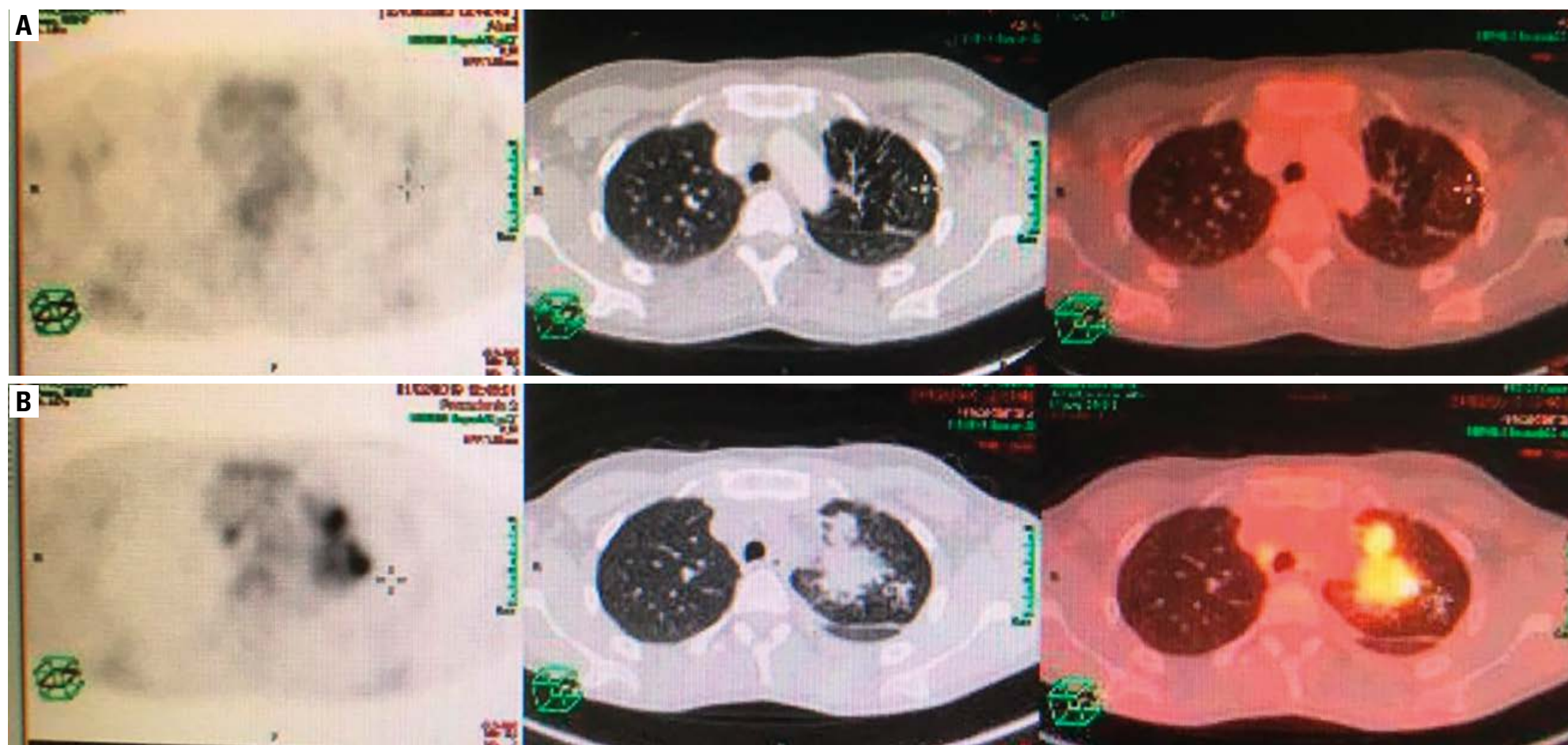
Figura 3. PET-CT de novembro de 2019.

Tratamento com pembrolizumabe

- ◆ **Após a primeira aplicação:** o paciente apresentou *rash* cutâneo grau I, com resolução com uso de anti-histamínico.
- ◆ **Após duas aplicações:** o paciente já mostrava melhora da fadiga e tosse e já havia ganhado 4 kg.
- ◆ **Após quatro aplicações de pembrolizumabe:** foram realizados exames de imagem para avaliação de resposta ao tratamento (Figuras 4 e 5).

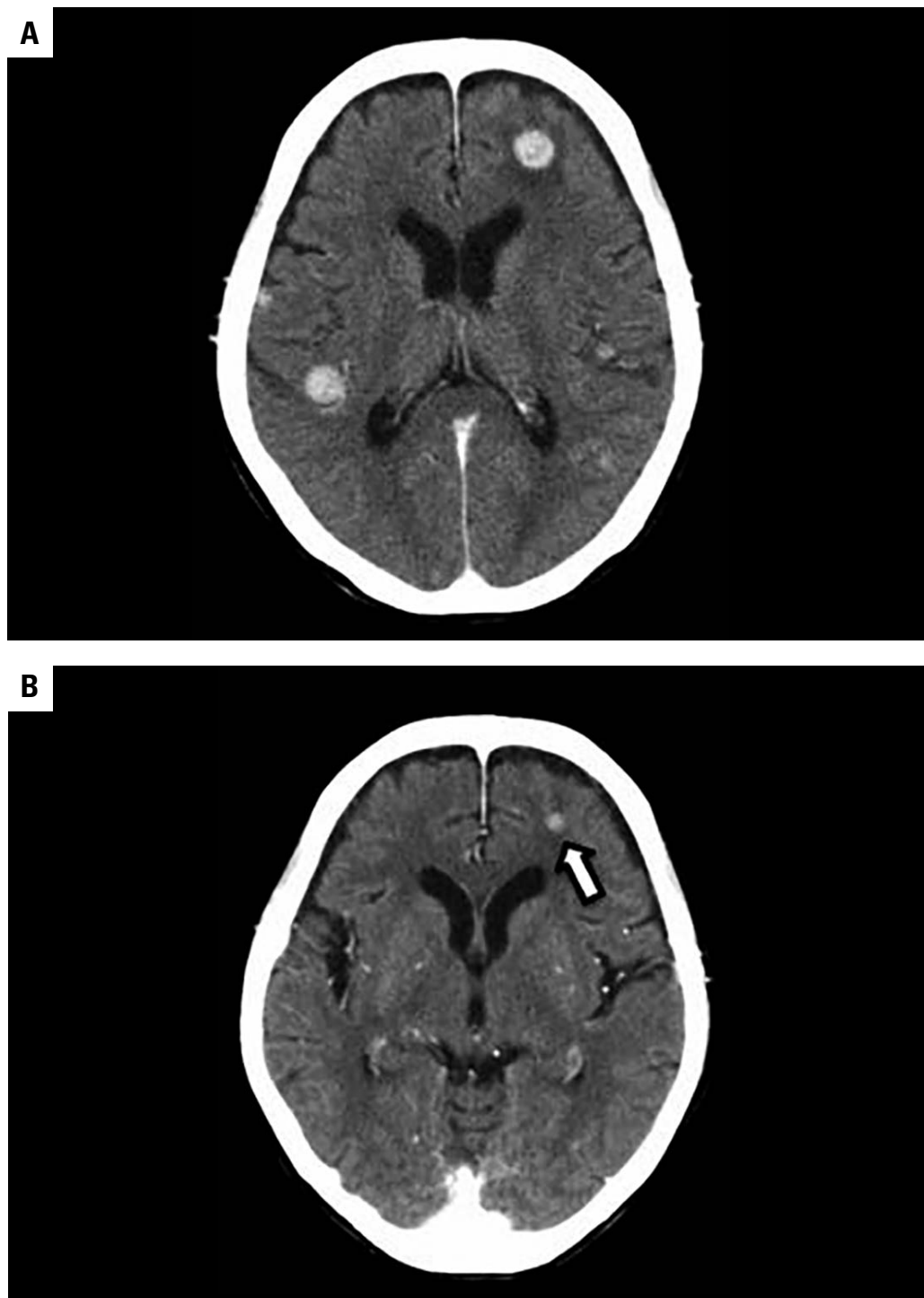
Acompanhamento

- ◆ O paciente manteve o tratamento com pembrolizumabe, sem outros efeitos colaterais.
- ◆ **Maio de 2020:** em função da pandemia da covid-19 (do inglês *corona virus disease 2019*) as aplicações foram alteradas para 400 mg a cada seis semanas, sem nenhum efeito colateral novo.
- ◆ **Julho de 2020:** o paciente mantinha as alterações vistas nos exames de fevereiro de 2020, bem como a resposta ao tratamento, sem sinais de progressão.



Arquivo pessoal do autor.

Figura 4. PET-CT. (A) Janeiro de 2020; (B) Outubro de 2019.

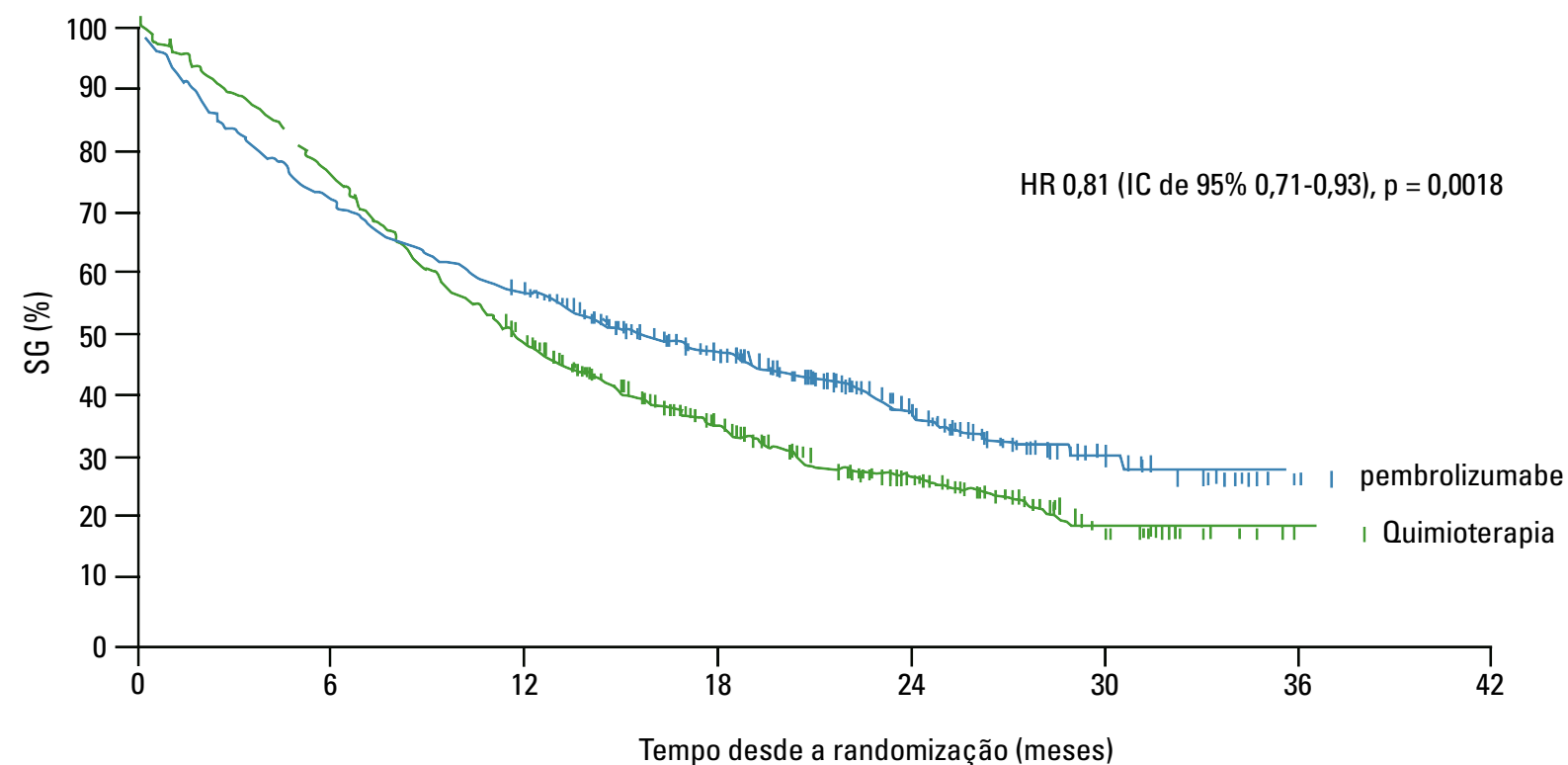


Arquivo pessoal do autor.

Figura 5. Ressonância magnética. **(A)** Novembro de 2019; **(B)** Janeiro de 2020.

Discussão

- ◆ O estudo de fase III, randomizado e prospectivo KEYNOTE 042 incluiu, em 213 centros de 32 países, 1.274 pacientes com CPNPC, com doença metastática, no caso de adenocarcinoma, sem mutações ativadoras de *EGFR* ou translocações de *ALK*, com PD-L1 \geq a 1%, que não haviam recebido nenhum tratamento para a doença avançada.⁷
- ◆ O estudo foi positivo para seu *endpoint* primário, com ganho de sobrevida global (SG) nos grupos:
 - ◆ **PD-L1 \geq 50%** (HR [do inglês *hazard ratio*] = 0,69; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,56 - 0,85; $p = 0,0003$)
 - ◆ **PD-L1 \geq 20%** (HR = 0,77; IC de 95%: 0,64-0,92; $p = 0,0020$)
 - ◆ **PD-L1 \geq 1%** (HR = 0,81; IC de 95%: 0,71-0,93; $p = 0,0018$).
- ◆ No caso da avaliação dos pacientes com PD-L1 \geq 1%, a sobrevida mediana foi de 16,7 meses para pembrolizumabe versus 12,1 meses para quimioterapia (Figura 6).⁷
- ◆ A toxicidade no braço de pembrolizumabe foi muito menor, com taxas de eventos adversos de qualquer grau de 63% vs. 90% no braço de quimioterapia e eventos grau 3 ou mais de 18% para pembrolizumabe versus 41% para quimioterapia.⁷
- ◆ Embora 47% dos pacientes do braço de pembrolizumabe tivessem expressão de PD-L1 maior que 50%, o benefício da monoterapia foi visto na população *intention-to-treat*, ou seja, no conjunto de pacientes com PD-L1 \geq 1%.⁷



Número em risco (censurado)

Grupo de pembrolizumabe	637 (0)	463 (0)	365 (3)	214 (104)	112 (174)	35 (235)	2 (264)	0 (266)
Grupo de quimioterapia	637 (0)	485 (6)	316 (10)	166 (88)	88 (128)	24 (175)	1 (198)	0 (199)

Adaptada de Mok et al., 2019.⁷

Figura 6. SG de pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ do estudo KEYNOTE 042.

Conclusão

- ◆ A imunoterapia permitiu alcançarmos **uma taxa de pacientes vivos em cinco anos da ordem de 23%** em comparação com 2% na era da quimioterapia citotóxica.⁸
- ◆ **Escolher o melhor tratamento para cada paciente é o grande desafio** do oncologista e para isso devemos analisar todas as evidências científicas disponíveis e as características de cada paciente.
- ◆ Para aqueles pacientes com CPNPC metastático ou localmente avançado com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e para quem é desejável evitar quimioterapia, **o uso de pembrolizumabe isolado mostrou-se seguro e eficaz, sendo uma importante opção de tratamento.** Isso é especialmente verdade para os pacientes com mais idade e com doenças crônicas.⁹

Referências

1. World Health Organization. Lung cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0>. Acesso em: nov. 2021.
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>>. Acesso em: nov. 2021.
3. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447-68.
4. Bodor JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-Line Therapies for Metastatic Lung Adenocarcinoma Without a Driver Mutation. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):529-535.
5. Onconews. ANVISA aprova pembrolizumabe em câncer de pulmão. Disponível em: <<https://www.onconews.com.br/site/noticias/noticias/ultimas/2667-anvisa-aprova-pembrolizumabe-no-tratamento-do-c%C3%A2ncer-de-pulm%C3%A3o.html>>. Acesso em: nov. 2021.
6. ANVISA. ANVISA aprova indicação inédita para câncer de pulmão. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4528872&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-aprova-indicacao-inedita-para-cancer-de-pulmao&inheritRedirect=true>. Acesso em: nov. 2021.
7. Mok T, Wu Y, 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):1819-30.
8. Garon EB, Matthew D, Naiyer A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518-27.
9. Nosaki K, Saka H, de Castro G Jr, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019;135:188-95.

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.



©2021 Planmark Editora EIRELI. – Todos os direitos reservados. 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 11416 - nov21

BR-KEY-01938 PRODUZIDO EM NOVEMBRO/2021 VÁLIDO POR 2 ANOS

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 resseção 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 resseção 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; 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 ineligíveis 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 ≥ 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 ≥ 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 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, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com RCC com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência após nefrectomia, ou após nefrectomia e resseção de lesões metastáticas. Também em monoterapia, é indicado 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 ≥ 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. Em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha de carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irresssecável, localmente avançado ou metastático em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10 . É indicado também 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. É indicado ainda para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático, com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. E, em combinação com lenvatinibe, para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia. **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 ≥ 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 melhoraram 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. Com base 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-histamínicos. 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: piroxia, 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 imunossuppressores 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 resseção 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 1.437 pacientes com CPCNP, HNSCC ou carcinoma esofágico 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 (55%), anemia (51%), fadiga (39%), constipação (37%), diarreia (33%), neutropenia (29%), perda de apetite (34%) e vômitos (28%). 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 eritrodismestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonía (25%), tosse (21%) e constipação (21%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe foi avaliada em 530 pacientes com câncer endometrial avançado que recebiam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 20 mg de lenvatinibe uma vez ao dia. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram hipertensão (63%), diarreia (57%), hipotireoidismo (56%), náuseas (51%), diminuição do apetite (47%), vômitos (39%), fadiga (38%), diminuição de peso (35%), artralgia (33%), proteinúria (29%), constipação (27%), cefaleia (27%), infecção do trato urinário (27%), disfonía (25%), dor abdominal (23%), estomatite (23%), astenia (23%), síndrome da eritrodismestesia palmo-plantar (23%), anemia (22%), hipomagnesemia (20%). 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 $\geq 10\%$ em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, incluíram: piroxia (33%), vômitos (30%), infecção do trato respiratório superior (29%) e cefaleia (25%). As anormalidades laboratoriais que ocorreram em uma taxa $\geq 10\%$ 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%. Reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico, câncer esofágico e CBNMI não responsivo ao BCG e de alto risco, e CCR 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. Para pacientes com câncer endometrial tratados com KEYTRUDA em combinação com lenvatinibe, deve-se administrar KEYTRUDA em combinação com lenvatinibe 20 mg por via oral, uma vez ao dia. Veja a bula em relação a alterações na dosagem de lenvatinibe. 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:** 1.0171.0209. MB131221.

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 imunossuppressores 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.

