

Dra. Danielli de Almeida Matias

CRM-RN 4.796



Combinação de Pembrolizumabe + quimioterapia em primeira linha no tratamento do câncer de pulmão de células escamosas sem expressão de PD-L1





Dra. Danielli de Almeida Matias

CRM-RN 4.796

Oncologista Clínica da Clínica de Oncologia e Mastologia de Natal e da Liga Norte Rio-Grandense Contra o Câncer;

Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC);

Membro do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT);

Membro da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Combinação de Pembrolizumabe + quimioterapia em primeira linha no tratamento do câncer de pulmão de células escamosas sem expressão de PD-L1

Introdução

O câncer de pulmão representa a maior causa de mortalidade por câncer no mundo.¹ Dentre suas histologias, o tumor de células escamosas geralmente não apresenta associação com mutações driver, como acontece com os não escamosos que apresentam mutações em genes, como: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, MET e TRK, o que lhe confere uma resposta a terapias-alvo superior àquelas obtidas com quimioterapia.^{2,3}

Além disso, existem diferentes respostas à quimioterapia com base no subtipo histológico dos cânceres, o que produz impacto significativo na sobrevida, favorecendo os não escamosos com a utilização do pemetrexede.⁴

Com o advento da imunoterapia, o tratamento dos pacientes com câncer de pulmão, independente da histologia, ganhou novas perspectivas, impulsionado pelos resultados dos estudos clínicos com os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 no cenário de doença metastática.⁵⁻⁹

Em 2018 dois estudos demonstraram importante resposta com ganho em sobrevida com a associação de quimioterapia à imunoterapia em primeira linha no tratamento do câncer de pulmão, tanto na histologia não escamosa quanto na escamosa.^{10,11}

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, com 71 anos de idade, teve início de quadro de dispneia súbita associada à tosse seca. Nega perda de peso ou outras queixas associadas, tendo procurado o pronto-socorro devido à progressão do quadro com piora clínica.

A angiotomografia de tórax demonstrou ausência de sinais de tromboembolismo pulmonar e área de consolidação em lobo inferior direito associada a derrame pleural. Foram realizadas drenagem torácica e biópsia da lesão, com diagnóstico de carcinoma de células escamosas com marcação de P40 por imuno-histoquímica e resultado de PD-L1 negativo. O estadiamento com positron emission tomography — computed tomography (PET-CT) demonstrou massa sólida com avidéz intensa pela fluorodeoxiglicose (FDG) (standard uptake value [SUV] de 8,7) medindo 4,6 × 4,4 cm localizada em lobo inferior do pulmão direito, derrame pleural à direita, linfonodos mediastinais em área paratraqueal alta, baixa, subcarinal e hilar de até 1,4 cm (SUV de 2,1) (Figura 1). Ressonância magnética de crânio sem anormalidades, e funções renal e hepática sem alterações.

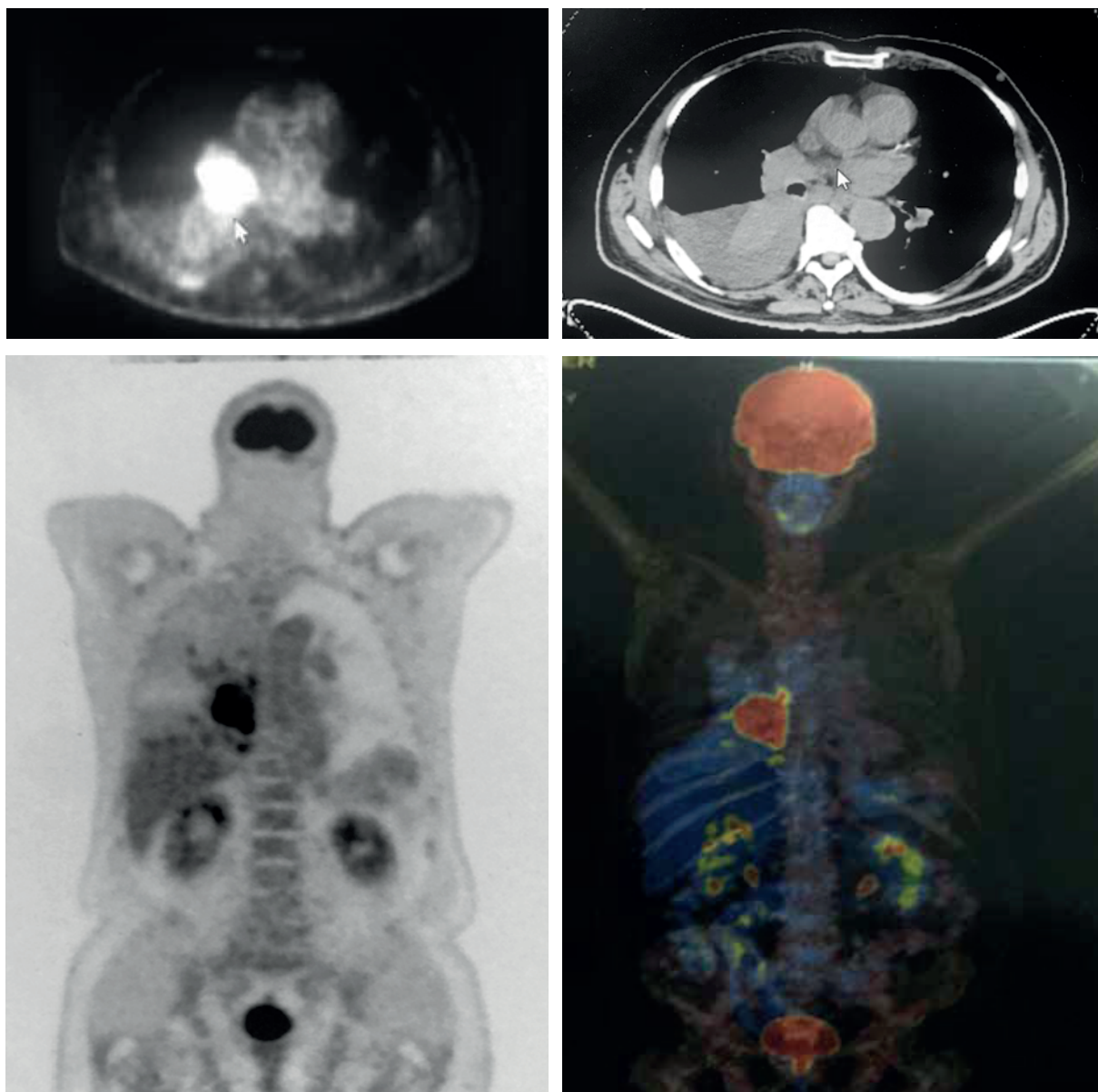
Estadiamento clínico final: T3N2M1. Iniciou-se esquema de tratamento sistêmico com quimioterapia, realizada com

carboplatina AUC 6 e 200 mg/m² de paclitaxel, associada à imunoterapia com pembrolizumabe na dose de 200 mg fixa a cada 21 dias por quatro ciclos.

O paciente apresentou náuseas e vômitos durante o tratamento, ou seja, eventos adversos de grau 2 manejáveis com antagonistas de 5HT₃ oral. Depois do quarto ciclo, porém, o paciente foi internado com neutropenia febril e medicado conforme *guideline* da ASCO, recuperando-se sem grandes intercorrências, com melhora dos sintomas

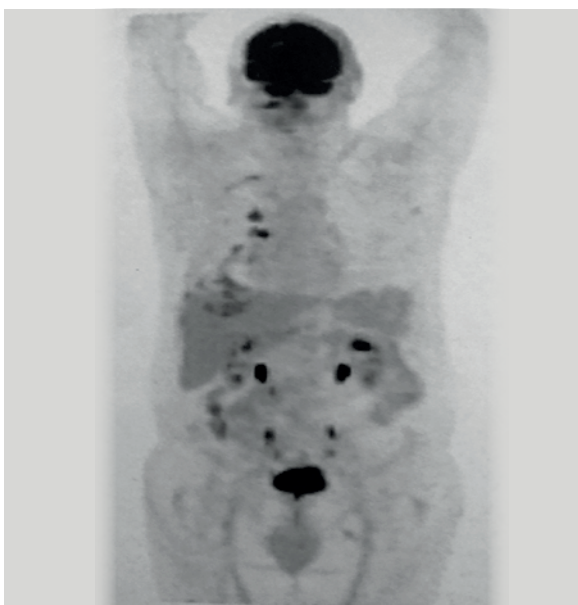
iniciais de dispneia e tosse, sendo reavaliado com imagem depois de dois e quatro ciclos (Figura 2). Durante o tratamento, realizou exame de FoundationOne® que evidenciou biomarcador tumor mutation burden (TMB) intermediário (6 Muts/Mb).

Depois de completar os quatro ciclos, o paciente continuou o tratamento com 200 mg de pembrolizumabe a cada 21 dias, mantendo boa resposta, permanecendo assintomático até o momento com 12 ciclos de tratamento (Figura 3).



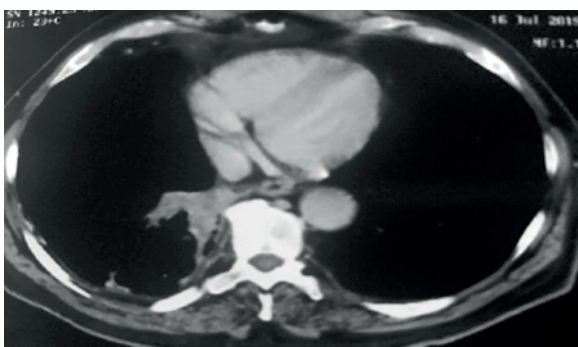
Arquivo pessoal da autora.

Figura 1. PET-CT pré-tratamento.



Arquivo pessoal da autora.

Figura 2. PET-CT pós-tratamento.



Arquivo pessoal da autora.

Figura 3. PET-CT da manutenção com pembrolizumabe.

Discussão

Até pouco tempo atrás, o melhor tratamento para os pacientes com câncer de pulmão com histologia escamosa se baseava em double de platina, com respostas pobres e tempo médio de sobrevida de sete meses em estádios avançados.¹² A possibilidade de dobrar as taxas de resposta com a associação da imunoterapia à quimioterapia levou à sobrevida média de cerca de 15 meses.¹¹

Os inibidores de *checkpoint* têm demonstrado atividade no tratamento do câncer de pulmão em várias linhas de terapia. Nos pacientes com expressão de PD-L1 maior que 50%, o estudo KEYNOTE-024 mostrou benefício em taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global para o tratamento com pembrolizumabe, independente da histologia, quando comparado com quimioterapia à base de platina.^{6,13} Além disso, o KEYNOTE-042 demonstrou esses mesmos benefícios em pacientes com expressão de PD-L1 maior que 1%.¹⁴

Já com a associação da imunoterapia à quimioterapia em primeira linha, os resultados são superiores àqueles obtidos com quimioterapia isolada independente da expressão do PD-L1. No estudo KEYNOTE-189, pacientes com histologia não escamosa sem mutações driver foram submetidos à quimioterapia com platina e pemetrexede com ou sem pembrolizumabe. Desses pacientes, um terço era negativo para PD-L1, e quando avaliada a sobrevida global por grupo de expressão do PD-L1, todos os grupos se beneficiaram da combinação.¹⁰

Quando se avalia o uso da combinação na histologia escamosa, os resultados são semelhantes. Os dados do KEYNOTE-407 incluíram 559 pacientes e compararam paclitaxel ou nab-paclitaxel com carboplatina em associação ou não a pembrolizumabe. A sobrevida média foi de 15,9 meses para a combinação de quimioterapia com imunoterapia com hazard ratio (HR) de 0,64 independente da expressão de PD-L1. A sobrevida livre de progressão foi de 6,4 meses para a combinação versus 4,8 meses para o grupo placebo com toxicidade semelhante, apresentando eventos adversos de grau 3 ou mais em 69,8% dos pacientes da combinação versus 68,2% daqueles no grupo de quimioterapia isolada.¹¹

Conclusão

Em pacientes com câncer de pulmão avançado ou metastático não tratados, a associação da quimioterapia à imunoterapia se

consolida como novo padrão de tratamento, independente da histologia, para aqueles pacientes sem mutações *driver* — o que traz aos pacientes um ganho em sobrevida com qualidade de vida.

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;0:3-31.
2. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389:299-311.
3. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA, et al. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol*. 2012;7(5):924-33.
4. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexede in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
5. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2018;10(2):93-105.
6. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-51.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
10. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-92.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-51.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
13. Bula de Keytruda® (pembrolizumabe). Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/ fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8791212019&pIdAnexo=11455142>.
14. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.

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



©2020 Planmark Editora EIRELI – Todos os direitos reservados. www.grupoplanmark.com.br

Rua Dona Brígida, 754 – Vila Mariana – São Paulo – SP – CEP 04111-081

Tel.: (11) 2061-2797 – administrativo@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 8666 - mar20

BR-LAM-00303 PRODUZIDO EM JULHO/2022 VÁLIDO POR 2 ANOS

KEYTRUDA (pembrolizumabe). INDICAÇÕES: como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irrecorrível; e para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa. É indicado também para o tratamento de pacientes com: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não tratado anteriormente, cujos tumores 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) ≥ 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 inelegíveis ou tenham optado por não se submeter a distectomia; adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapias, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu. 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 pembrexide, 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 ressecção 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, irrecorrível ou recorrente, que possuam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1). Em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para o tratamento de primeira linha de pacientes com HNSCC metastático, irrecorrível ou recorrente. 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, irrecorrível, 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 microsatelital alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. Em combinação com lenvatinibe, para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior, em qualquer cenário, e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia. Em combinação com quimioterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) localmente recorrente irrecorrível ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática; e para o tratamento neoadjuvante de pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial, em combinação com quimioterapia e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia. Em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 , conforme determinado por exame validado. **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:** *pneumonia:* 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 pneumonia moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumonia 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 adequada, 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. Relatar-se diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoadose diabética. Deve-se monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas. Administrar insulina e suspender KEYTRUDA, em caso de diabetes tipo 1 associado com hiperglicemia Grau ≥ 3 ou cetoadose, até atingir o controle metabólico. Transtornos tireoidianos foram relatados e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana e sinais e sintomas clínicos. O hipotireoidismo pode ser controlado sistemicamente. Suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipertireoidismo Grau (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) ou inferior, e que estiver controlada com reposição hormonal. **Sinais 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 necrose 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, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome de Guillain-Barré, síndrome misténcia, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite intersticial (não infecciosa) e hipoparatiroidismo. 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 infecção, 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 expressam 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 sobrevivência 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 nas 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 7.148 pacientes, entre todos os tipos de tumores, 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%), diarreia (22%) e náusea (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 infecção. A incidência de reações adversas imunomediadas foi de 36,1% para todos os graus e 8,9% para os graus 3–5 com KEYTRUDA em monoterapia no cenário adjuvante ($n = 1.480$), e 24,2% para todos os graus e 6,4% para os graus 3–5 no cenário metastático ($n = 5.375$). Nenhuma nova reação adversa imunomediada foi identificada no cenário adjuvante. A segurança de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi avaliada entre todos os tipos de tumores, em 3.123 pacientes 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 anemia (55%), náusea (54%), fadiga (38%), neutropenia (36%), constipação (35%), alopecia (35%), diarreia (34%), vômitos (28%) e perda de apetite (27%). 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 eritrodissiestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), distonia (25%), tosse (21%) e constipação (21%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe foi avaliada em 530 pacientes com câncer endometrial avançado que receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 20 mg de lenvatinibe uma vez ao dia. Nessa 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%), anorexia (33%), proteinúria (29%), constipação (27%), cefaleia (27%), infecção do trato urinário (27%), distonia (25%), dor abdominal (23%), estomatite (23%), astenia (23%), síndrome da eritrodissiestesia 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, 12,0%; hipertireoidismo, 4,8%; pneumonia, 4,4%; 5,7% em pacientes com CPCNP; e 5,2% a 10,8% em pacientes com LHC; colite, 2,0%; hepatite, 1,0%; hipofisite, 0,6%; nefrite, 0,4%; e insuficiência adrenal, 0,9%. Reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico, câncer esofágico, CBNMI não responsivo ao BCG e de alto risco, que estavam recebendo KEYTRUDA como monoterapia, foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou CPCNP. Em pacientes com TNBC de alto risco que estavam recebendo KEYTRUDA em combinação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel seguidos de doxorubicina ou epirubicina e ciclofosfamida), administrado como tratamento neoadjuvante e continuado como tratamento adjuvante em monoterapia, reações adversas com ocorrência em pelo menos 20% dos pacientes e com uma incidência maior ($\geq 5\%$ de diferença) em comparação à ocorrida nos pacientes com TNBC que estavam recebendo placebo em combinação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel seguidos por doxorubicina ou epirubicina e ciclofosfamida), administrado como tratamento neoadjuvante e continuado sozinho como tratamento adjuvante, foram: diarreia (41% vs. 34%), erupção cutânea (30% vs. 24%), piroxia (28% vs. 19%) e diminuição do apetite (23% vs. 17%). Dessas reações adversas, os eventos de Graus 3–4 foram diarreia (3,2% vs. 1,8%), erupção cutânea (1,8% vs. 0,3%), piroxia (1,3% vs. 0,3%) e diminuição do apetite (0,9% vs. 0,3%). Para informações de segurança adicional, quando pembrolizumabe for administrado em combinação, referir-se à bula do respectivo componente da terapia de combinação. **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 irremediável, 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 irremediável. 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. Pacientes que apresentaram progressão da doença ou toxicidade irremediável relacionada a KEYTRUDA como tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia não devem receber KEYTRUDA como agente adjuvante único. Veja a bula em relação a alterações na dosagem de lenvatinibe. Consulte a bula do produto as diretrizes específicas de preparação e administração, e para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA – Tabela 31. 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. MB180722.****

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.

