

Dr. Carlos Henrique Andrade Teixeira
CRM-SP 108.859



Pembrolizumabe no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas do tipo escamoso



Pembrolizumabe no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas do tipo escamoso



Dr. Carlos Henrique Andrade Teixeira

CRM-SP 108.859

Coordenador de Oncologia Torácica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Oncologista Clínico do Centro Paulista de Oncologia (CPO)

Introdução

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) do tipo escamoso (CEC) representa, em séries mais recentes, 36,5% dos pacientes diagnosticados com CPCNP no Brasil. Nos últimos anos, sua incidência vem caindo, provavelmente em decorrência do importante declínio do tabagismo no país.¹

Diferentemente dos adenocarcinomas, a população com CEC não se beneficiou da recente avalanche de novos tratamentos-alvo direcionados (ausência de mutações *drivers* sensibilizadoras), pouco caminhou em novas estratégias com quimioterapia e tampouco avançou com os antiangiogênicos no tratamento da doença avançada. A primeira mudança real no tratamento de primeira linha dos pacientes com CEC ocorreu depois dos resultados do estudo KEYNOTE-024, o qual demonstrou que pacientes com hiperexpressão de PD-L1 poderiam se beneficiar da imunoterapia isoladamente, alavancando sua sobrevida mediana para inéditos 30 meses versus 14,2 meses com quimioterapia (*hazard ratio* [HR] de 0,73 para CEC).²

No entanto, esse ganho foi restrito para a população com PD-L1 50%. De tal sorte, a maioria dos pacientes com CEC continuava órfã de novos tratamentos. Mais recentemente, dados do estudo KEYNOTE-189, realizado com a população com adenocarcinoma, revelou que poderiam ser combinadas quimioterapia e imunoterapia no tratamento de primeira linha, com resultados positivos para sobrevida em toda a população, independentemente do PD-L1 (*all comers*).³ De forma semelhante, o estudo KEYNOTE-407 foi desenhado para explorar o papel da combinação de quimioterapia e imunoterapia versus quimioterapia na população com CEC, independentemente da expressão do PD-L1.⁴ Neste fascículo será descrito e discutido o papel do tratamento combinado em primeira linha em um paciente com CEC em estágio IV.

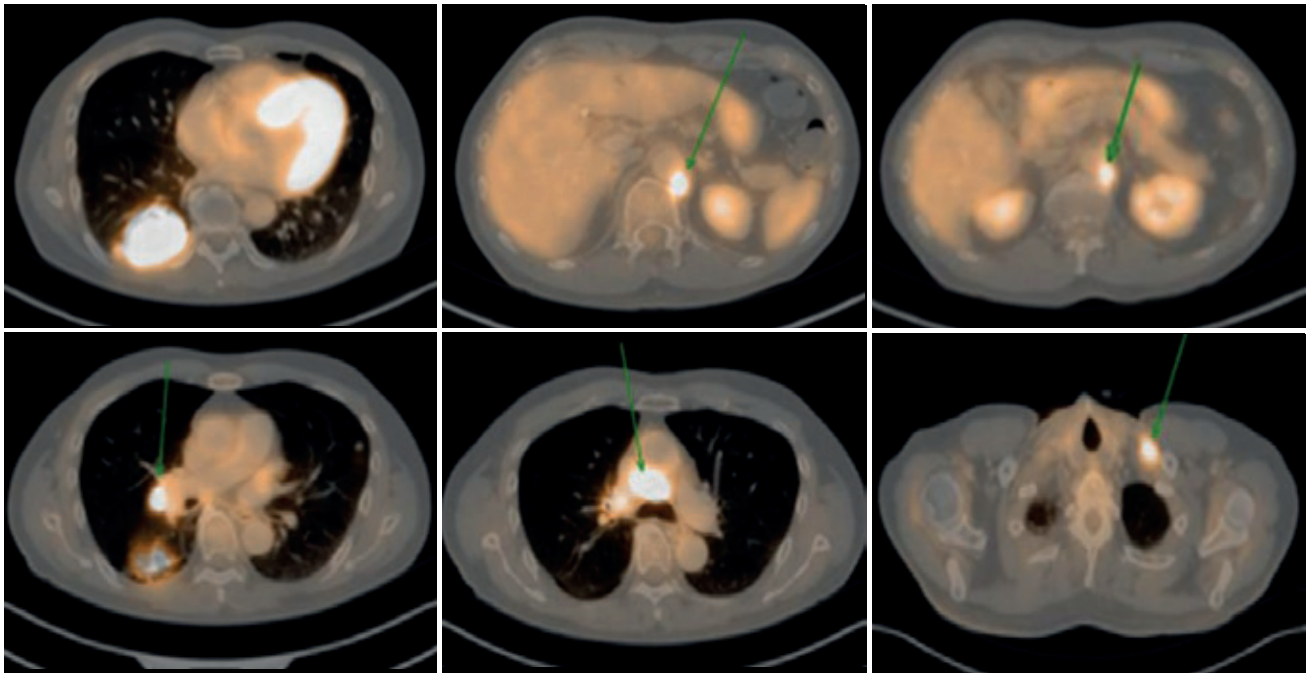
Caso clínico

Paciente do sexo masculino, com 68 anos de idade, engenheiro e ciclista, ex-tabagista (um maço por dia dos 18 aos 50 anos de idade), hipertenso controlado, sem história familiar para neoplasia. Em janeiro de 2019 iniciou quadro de febre, astenia, hemoptise discreta e dor em hemitórax posterior à direita. Procurou pronto atendimento em hospital terciário, onde foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de tórax em caráter emergencial, a qual revelou massa de 5 cm em lobo inferior direito, lesão-satélite de 1 cm e vários outros nódulos esparsos bilateralmente sugestivos de acometimento secundário.

O paciente foi submetido em 28 de janeiro de 2019 à biópsia percutânea guiada por tomografia, cujo resultado anatomopatológico revelou tratar-se de um carcinoma escamoso primário de pulmão. Foi solicitada a pesquisa de PD-L1 no material biopsiado e o *tumor proportion score* (TPS) foi negativo.

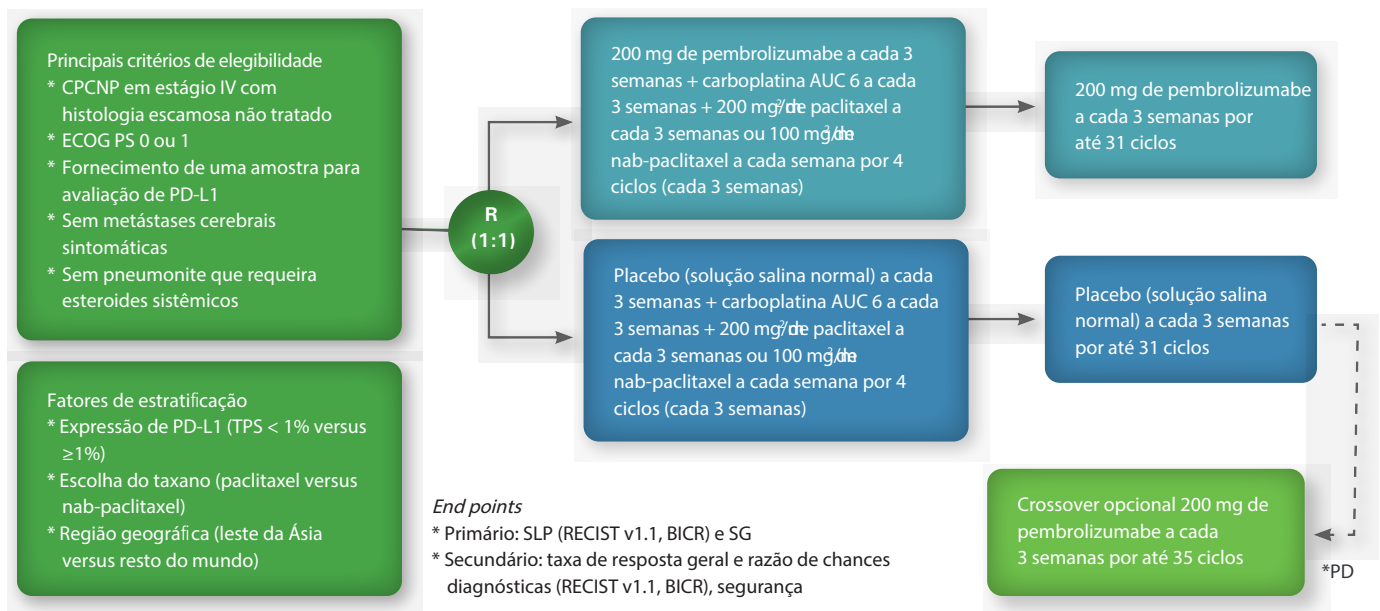
Em 4 de fevereiro de 2019 o paciente foi submetido à *positron emission tomography – computed tomography* (PET-CT), que mostrou hipercaptação na massa de 5,0 × 3,4 cm (*standardized uptake value* [SUV] = 22,4), na lesão-satélite de 1,0 cm (SUV = 5,7) e em várias cadeias linfonodais: hilar direita (2,2 cm; SUV = 9,0), subcarinal (0,8 cm; SUV = 3,3), paratraqueais inferior e superior (2,5 cm; SUV = 13), retrocrural esquerda (1,2 cm; SUV = 10,5), peritireoidiana direita (0,5 cm; SUV = 3,3), supraclavicular esquerda (1,2 cm; SUV = 11,5); além de múltiplos nódulos pulmonares não calcificados esparsos, medindo até 1,1 cm (SUV de até 5,7) (Figura 1).

Em 14 de fevereiro de 2019, o paciente iniciou tratamento combinado com carboplatina AUC 6, 200 mg/m² de paclitaxel e 200 mg de pembrolizumabe no primeiro ciclo, conforme protocolo do estudo KEYNOTE-407 (Figura 2).



Arquivo pessoal do autor.

Figura 1. PET-CT inicial mostrando hipercaptação de fluordeoxiglicose (FDG) na lesão principal em lobo inferior direito e em várias lesões secundárias.



ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group - Performance-Status ; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; BICR, blinded independent central review.

Elaborada a partir de Paz-Ares et al., 2018.⁴

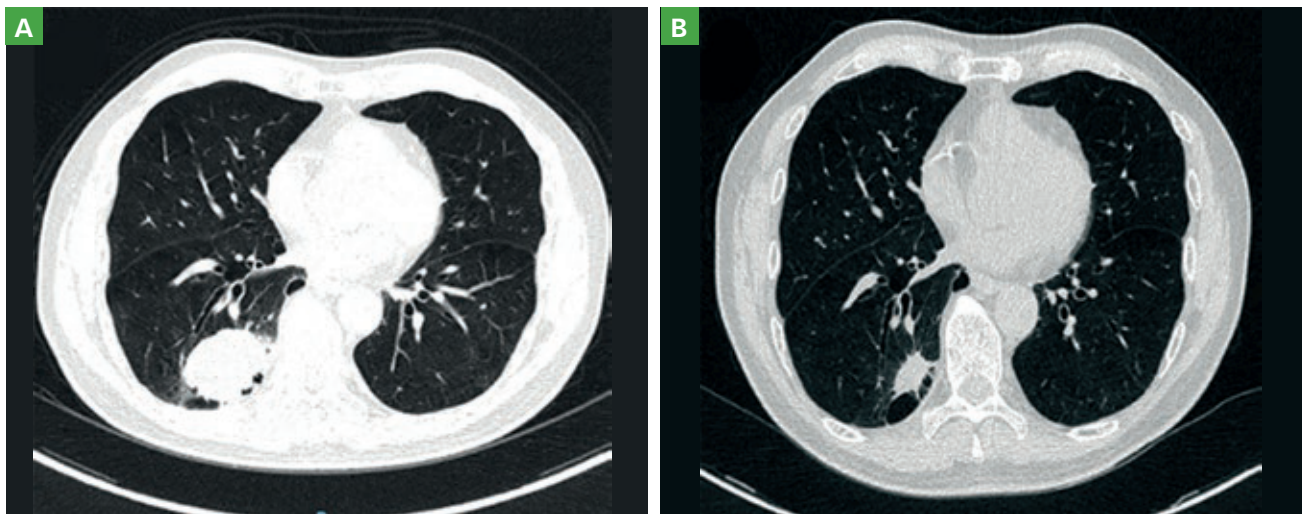
Figura 2. Desenho do KEYNOTE-407 e principais critérios de inclusão.

Em 18 de abril de 2019, o paciente completou quatro ciclos de tratamento, com melhora importante da dor, ganhou peso, cessou tosse com hemoptise e voltou a praticar atividades esportivas (ciclismo).

Em 29 de abril de 2019 foi realizada uma tomografia para re-estadiamento, mostrando excelente resposta parcial (Figura 3).

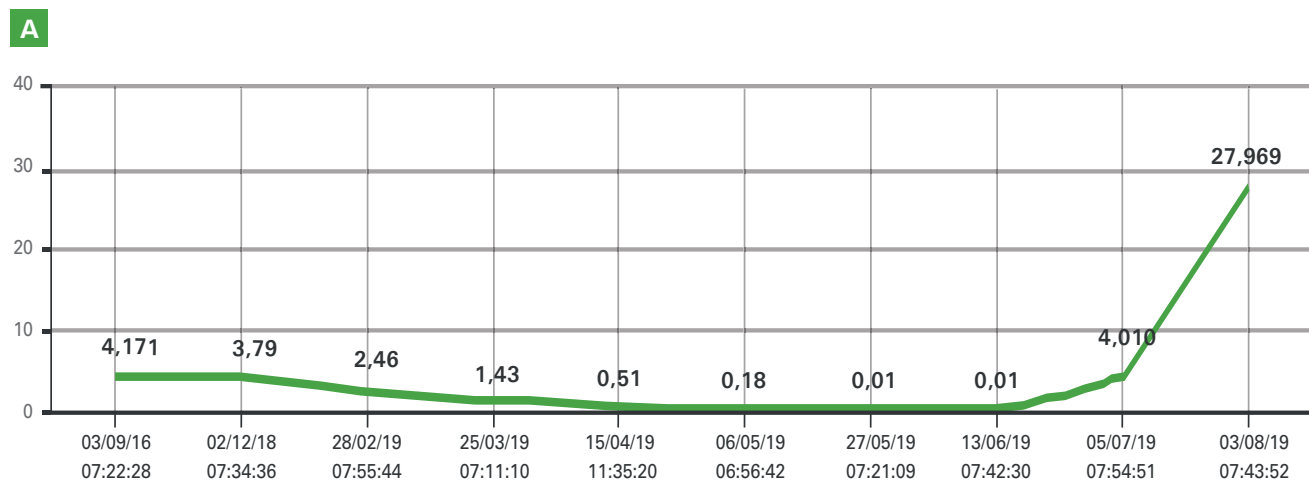
O paciente teve reação infusional ao paclitaxel G1 no primeiro ciclo e desenvolveu tireoidite autoimune (hiper/hipotireoidismo) (Figura 4). Encontra-se atualmente em uso de levotiroxina na dose de 50 mcg/dia.

A manutenção está sendo realizada com pembrolizumabe isolado (quinto ciclo), com ótima tolerância, mantendo resposta clínica importante.



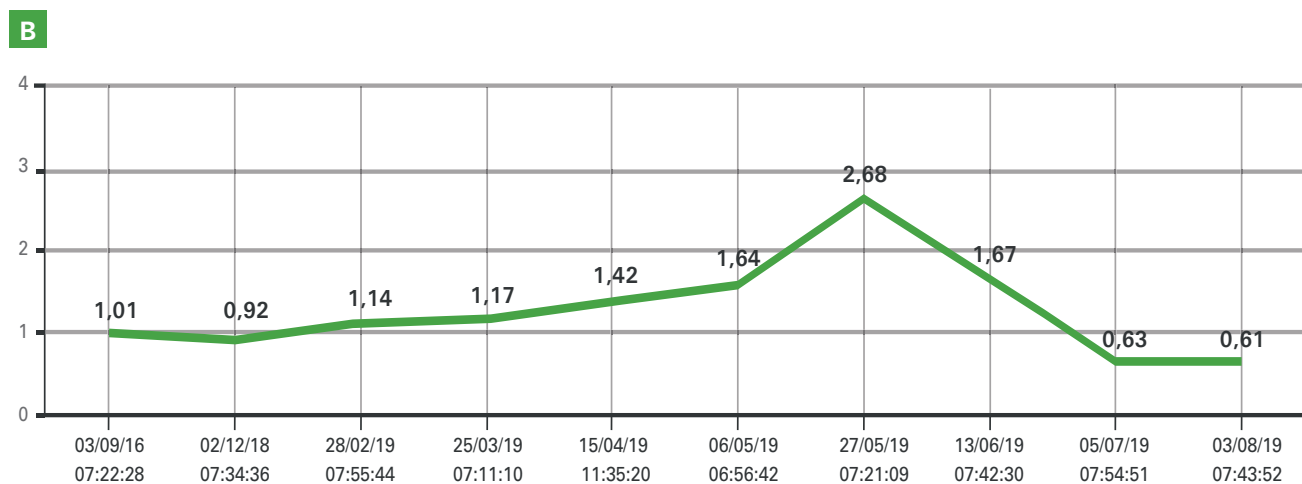
Arquivo pessoal do autor.

Figura 3. (A) Corte axial tomográfico mostrando a lesão principal antes do tratamento. (B) Lesão com resposta parcial depois de quatro ciclos de carboplatina, paclitaxel e pembrolizumabe.



Data/Hora coleta: 03/08/2019 - 07:43:52

Data/Hora liberação: 06/08/2019 - 09:13:14



Data/Hora coleta: 03/08/2019 - 07:43:52

Data/Hora liberação: 06/08/2019 - 09:13:14

Arquivo pessoal do autor.

Figura 4. (A) Curva evolutiva do *thyroid-stimulating hormone* (TSH). (B) Curva evolutiva da tirosina livre (T4L).

Discussão

O estudo de fase 3 KEYNOTE-407 foi desenhado para testar a superioridade da combinação de quimioterapia e imunoterapia em população com CPCNP com histologia escamosa versus a quimioterapia-padrão baseada em platina. Depois da inclusão de 559 pacientes e de seguimento mediano de 7,8 meses, obteve-se na segunda análise interina um resultado extremamente positivo nos dois *end points* primários: SLP (6,4 × 4,8 meses, HR de 0,56, $p < 0,001$) e SG (15,9 × 11,3 meses, HR de 0,64, $p < 0,001$) (Figura 5). Não houve piora dos índices de toxicidade \geq G3 (69,8% × 68,2%). Os resultados de taxa de resposta também foram superiores no braço da combinação (57,9% × 38,4%).⁴

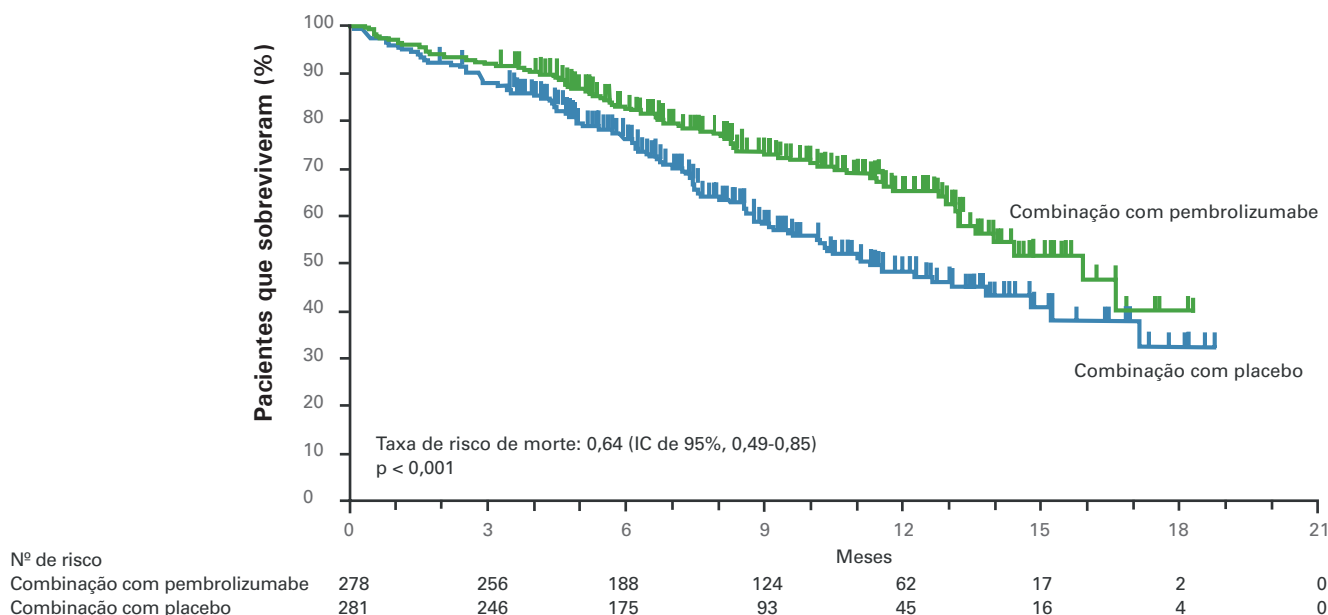
Os resultados do KEYNOTE-407 redefiniram o tratamento do CEC metastático, que pouco avançou na última década. Não obstante a imunoterapia isolada ter sido aprovada para uso em CPCNP em primeira linha (para ambas as histologias) no Brasil em 2017 (KEYNOTE-024), a grande maioria dos pacientes não atingiu o critério mínimo de corte de PD-L1 ($\geq 50\%$) para essa indicação. Estudos nacionais sugerem que, na população brasileira, a prevalência de pacientes com hiperexpressão de PD-L1 seja aproximadamente 17%, bem abaixo do encontrado no KEYNOTE-024.⁵ Sendo assim, o fato de o KEYNOTE-407 ter incluído a população de *all comers*, isto é, sem *cut off* mínimo de PD-L1 por TPS, ampliou-se enormemente o alcance dos potenciais benefícios da imunoterapia.

A combinação de quimioterapia (carboplatina e pemetrexede)/pembrolizumabe já é realidade nos adenocarcinomas depois da aprovação no

Na análise de subgrupo do KEYNOTE-407 em pacientes com PD-L1 negativo foi possível observar o benefício da combinação de quimioterapia (carboplatina e [nab]-paclitaxel)/pembrolizumabe de sobrevida livre de progressão e sobrevida global¹

Brasil do KEYNOTE-189 em junho de 2018, mostrando que o racional de conjugar os benefícios da quimioterapia com a imunoterapia independe da histologia. Estudos pré-clínicos demonstram que a quimioterapia pode ser capaz de gerar neo-antígenos a partir da lise tumoral e dessa forma aumentar a imunogenicidade do tumor.⁶ Mesmo na análise de subgrupo do KEYNOTE-407 em pacientes com PD-L1 negativo foi possível observar um benefício inquestionável de SLP (HR de 0,68) e SG (HR de 0,61).⁴

Embora pouco utilizado no Brasil, o nab-paclitaxel era uma das opções possíveis de taxano (a critério do investigador) em combinação com carboplatina nos dois grupos do KEYNOTE-407. Na conferência mundial de câncer de pulmão em Toronto em 2018 foram apresentadas as curvas de SLP e SG quanto à opção do taxano, e o benefício da combinação de quimioterapia e pembrolizumabe se manteve, independentemente dessa escolha.⁷



IC, intervalo de confiança.

Adaptada de Paz-Ares et al., 2018.⁴

Figura 5. Curva de sobrevida do KEYNOTE-407 — Redução do risco de morte em 36%.

Ainda não há uma definição de quão melhor possa ser a combinação de quimioterapia e pembrolizumabe versus pembrolizumabe isolado na população com PD-L1 $\geq 50\%$, pois não há dados de estudo de fase 3 com essa randomização. Até o momento, a melhor conduta nesse cenário acaba sendo construída depois da discussão dos benefícios do KEYNOTE-024 e do KEYNOTE-407 e de suas respectivas toxicidades de forma personalizada com cada paciente.⁴

Em relação aos pacientes com PDL-1 $>1\%$ e $< 50\%$ podemos também discutir a indicação de pembrolizumabe monodroga após recente aprovação no Brasil do KEYNOTE-042. Os dados nessa sub-população sugerem melhores desfechos com o uso da combinação quimioterapia/imunoterapia baseado nos dados do KEYNOTE-407, porém em alguns pacientes com alguma contra indicação a quimioterapia, pacientes frágeis ou que não gostariam de receber quimioterapia, a possibilidade do uso de pembrolizumabe isolado deve ser considerada, conforme o ganho em sobrevida global na população ITT (*intention-to-treat*) do estudo KEYNOTE-042.⁸

Vale ressaltar que o KEYNOTE-407 trouxe dados claros em termos de segurança e eventos adversos: não foi observado nenhum novo efeito advindo da combinação (como a maior taxa de nefrite verificada no KEYNOTE-189), as taxas de toxicidade G3 foram semelhantes nos dois grupos (69,8% com quimioterapia/pembrolizumabe versus 68,2% com quimio-

terapia). Quanto aos efeitos imunomediados, estes foram mais presentes no braço da combinação (10,8% \times 3,2% de toxicidade G ≥ 3) — principalmente hipotireoidismo/hipertireoidismo e pneumonite.⁴

No caso clínico descrito foi observada uma ótima tolerância ao tratamento, sendo verificado hipertireoidismo G1 transitório depois de 18 semanas do início do tratamento com posterior evolução para um hipotireoidismo G2 (Figura 4) controlado com levotiroxina, sem necessidade de interrupção da imunoterapia. Disfunção tireoideana foi relacionada como possível fator preditivo de resposta ao pembrolizumabe por Osorio e et al. em subanálise do estudo KEYNOTE-001.⁹ Nesse estudo os autores observaram uma sobrevida de 40 meses nos pacientes que desenvolveram hipotireoidismo/hipertireoidismo versus sobrevida de 14 meses naqueles em que tal alteração não foi verificada.⁹

Conclusão

O tratamento do CEC tem um novo padrão com a chegada da combinação de quimioterapia e pembrolizumabe. Os ganhos obtidos em taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e uma redução de 36% do risco de morte aliados a um bom perfil de toxicidade tornaram esse regime a opção preferencial no cenário de primeira linha, independentemente da expressão de PD-L1.

Referências

1. Araújo LH, Baldotto C, Castro Jr G, et al.; Grupo Brasileiro De Oncologia Torácica. Câncer de pulmão no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64.
2. Reck M, Delvys RA, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537-46.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
4. 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(21):2040-51.
5. Gelatti AC, Moura F, Gaiger AM, et al. Lower prevalence of PD-L1 expression in advanced non-small lung cancer in Brazil. In: *J Clin Oncol*. 2018;36(15):e21140.
6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10.
7. Halmos B, Luft A, Majem M, et al. MA10.08 Choice of taxane and outcomes in the KEYNOTE-407 study of pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic squamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S391.
8. 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):1819-1830.
9. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(3):583-9.

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
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 8665 - mar20

BR-LAM-00303 PRODUZIDO EM JUNHO/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 bacio *Calmette-Guérin* (BCG), com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam inelegíveis 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 fluoropiridina 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 pemetrexed, 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 (CCR) avançado ou metastático. Em monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com RCC com rins 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 fluoropiridina, 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 possuam 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: pneumonite:** em caso de suspeita, avaliar com imagem radiográfica e excluir outras causas. Administrar corticosteróides 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 corticosteróides 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 corticosteróides (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 corticosteróides 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 corticosteróides 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 cetocidose 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 cetocidose, 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 hipotireoidismo 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 corticosteróides. 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 urticária, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica, 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 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 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 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 corticosteróides, 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 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 corticosteróides 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 corticosteróides 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 a 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 a 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 infusão. 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 entorpesia 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 recebiam 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%), artralgia (33%), proteinúria (29%), constipação (27%), cefaleia (27%), infecção do trato urinário (27%), distonia (25%), dor abdominal (23%), estomatite (23%), astenia (23%), síndrome da entorpesia 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: pirexia (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%; pneumonite, 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%), pirexia (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%), pirexia (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 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. Pacientes que apresentaram progressão da doença ou toxicidade inaceitável 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 na 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 corticosteróides 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.

