ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab.

Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirrecetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) (isótopo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa (ver secção 5.1).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP)
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais (TPS - *tumour proportion score*) ≥ 50% sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK.

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas não-escamoso metastático em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

KEYTRUDA em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas escamoso metastático em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um

TPS ≥ 1% e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia. Doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido a terapêutica alvo antes do tratamento com KEYTRUDA.

Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV.

Carcinoma urotelial
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - *combined positive score*) ≥ 10 (ver secção 5.1).

Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP)
KEYTRUDA em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irressecável, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS ≥ 50% e quando existe progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (ver secção 5.1).

Carcinoma de células renais (CCR)
KEYTRUDA em combinação com axitinib está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento de cancro.

Teste ao PD-L1 para doentes com CPCNP, carcinoma urotelial ou CCECP
Para o tratamento com KEYTRUDA em monoterapia, é recomendado realizar o teste à expressão tumoral de PD-L1 utilizando um teste validado para selecionar os doentes com CPCNP ou carcinoma urotelial não previamente tratados (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Doentes com CCECP devem ser selecionados para tratamento com KEYTRUDA em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) com base na expressão de PD-L1 no tumor confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Posologia
A dose recomendada de KEYTRUDA em monoterapia é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

A dose recomendada de KEYTRUDA como parte da terapêutica combinada é 200 mg a cada 3 semanas administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento inicial transitório do tamanho do tumor ou aparecimento de pequenas novas lesões durante os primeiros meses de tratamento, seguido de redução do volume tumoral). Recomenda-se a continuação do tratamento dos doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença, até que seja confirmada a progressão da doença.

Para o tratamento adjuvante do melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano.

Atrasar doses ou interrupção definitiva (ver também secção 4.4)
Não são recomendadas reduções da dose de KEYTRUDA. Para gerir as reações adversas, KEYTRUDA deve ser suspenso ou interrompido conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendação de modificação do tratamento para KEYTRUDA

Reações adversas imunitárias	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Pneumonite	Grau 2	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Graus 3 ou 4, ou Grau 2 recorrente	Interromper definitivamente
Colite	Graus 2 ou 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Interromper definitivamente
Nefrite	Grau 2 com creatinina > 1,5 a ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau ≥3 com creatinina > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
Endocrinopatias	Insuficiência suprarrenal e hipofisite de Grau 2	Suspender tratamento até estar controlado com substituição hormonal
	Insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Graus 3 ou 4 Diabetes tipo 1 associada a hiperglicemia de Grau ≥ 3 (glucose > 250 mg/dl ou > 13,9 mmol/l) ou associada com cetoacidose Hipertiroidismo de Grau ≥ 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1* Para doentes com endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4 que melhorem para Grau 2 ou inferior, e estejam controlados com substituição hormonal, se indicado, pode ser considerada a continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides, se necessário. De outra forma o tratamento deve ser interrompido.
	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo pode ser gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento.

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Modificação do tratamento
Hepatite **NOTA:** para doentes com CCR tratados com **pembrolizumab em combinação com axitinib** com enzimas hepáticas aumentadas, ver as orientações para dosagem a seguir a esta tabela.	Grau 2 com aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes LSN	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT > 5 vezes o LSN ou a bilirrubina total > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
	No caso de metástases no fígado com aumentos de Grau 2 dos valores iniciais da AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT ≥ 50% e que dure ≥1 semana	Interromper definitivamente
Reações cutâneas	Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau 4 ou confirmação de SSJ ou NET	Interromper definitivamente
Outras reações adversas imunitárias	Com base na gravidade e tipo de reação (Grau 2 ou Grau 3)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Miocardite de Graus 3 ou 4 Encefalite de Graus 3 ou 4 Síndrome de Guillain-Barré de Graus 3 ou 4	Interromper definitivamente
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Interromper definitivamente
Reações relacionadas com a perfusão	Graus 3 ou 4	Interromper definitivamente

Nota: os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para os acontecimentos adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

* Se a toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Graus 0-1 no período de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA, ou caso não seja possível reduzir a dose de corticosteroide para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia em 12 semanas, KEYTRUDA deve ser interrompido definitivamente.

A segurança de reiniciar o tratamento com pembrolizumab em doentes que tiveram previamente miocardite imunitária não é conhecida.

KEYTRUDA, em monoterapia ou como terapêutica combinada, deve ser interrompido definitivamente para reações adversas imunitárias de Grau 4 ou Grau 3 recorrente, a menos que indicado na Tabela 1.

Para toxicidade hematológica de Grau 4, apenas em doentes com LHc, KEYTRUDA deve ser suspenso até as reações adversas recuperarem para Graus 0-1.

KEYTRUDA em combinação com axitinib no CCR
Para doentes com CCR tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinib, ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) relativamente à dosagem de axitinib. Quando axitinib é usado em combinação com pembrolizumab, o aumento da dose acima da dose inicial de 5 mg pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais (ver secção 5.1).

Para aumento das enzimas hepáticas em doentes com CCR a ser tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinib:

- Se ALT ou AST ≥ 3 vezes o LSN mas < 10 vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser interrompidos até recuperação destas reações adversas para Graus 0-1. Pode ser considerada corticoterapia. Pode ser considerada a readministração com um único medicamento ou a readministração sequencial com ambos os medicamentos após recuperação. Se for readministrado axitinib, pode ser considerada a redução da dose de acordo com o RCM de axitinib.
- Se ALT ou AST ≥ 10 vezes o LSN ou > 3 vezes o LSN concomitantemente com bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser permanentemente descontinuados e pode ser considerada corticoterapia.

Aos doentes tratados com KEYTRUDA tem de ser dado o cartão de alerta do doente e informação sobre os riscos de KEYTRUDA (ver também o Folheto Informativo).

Populações especiais
Idosos
Não é necessário ajuste posológico para doentes ≥ 65 anos (ver secção 5.1). Dados de doentes ≥ 65 anos são muito limitados para tirar conclusões para a população com LHc (ver secção 5.1). Os dados de pembrolizumab em monoterapia em doentes com melanoma em estadio III ressecado, de pembrolizumab em combinação com axitinib em doentes com CCR avançado, da combinação com quimioterapia em doentes com CPCNP metastático, e de pembrolizumab (com ou sem quimioterapia) em doentes a receber tratamento em primeira linha com CCECP metastático ou recorrente irressecável ≥ 75 anos são limitados (ver secções 4.4 e 5.1).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de KEYTRUDA em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração
KEYTRUDA é para administração intravenosa. Tem de ser administrado por perfusão durante 30 minutos. KEYTRUDA não pode ser administrado por injeção intravenosa ou bólus.

Para as utilizações em combinação, consultar o RCM das terapêuticas concomitantes. Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA deve ser administrado em primeiro lugar.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Avaliação da situação do PD-L1
Ao avaliar a situação do PD-L1 do tumor é importante que seja escolhida uma metodologia robusta e bem validada para minimizar as determinações falso negativo ou falso positivo.

Reações adversas imunitárias
Ocorreram reações adversas relacionadas com o sistema imunitário, incluindo casos graves e fatais, em doentes a receber pembrolizumab. A maioria das reações adversas relacionadas com o sistema imunitário que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram reversíveis e resolvidas com a interrupção do pembrolizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Também ocorreram reações adversas imunitárias após a última dose de pembrolizumab. Reações adversas imunitárias que afetem mais do que um sistema do organismo podem ocorrer simultaneamente.

Na suspeita de reações adversas imunitárias, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o pembrolizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1, deve ser iniciada a redução dos corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos, em doentes cujas reações adversas imunitárias não podem ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossupressores sistémicos.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa recuperar para Grau ≤ 1 e se a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab tem de ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de toxicidade de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que estão controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Pneumonite imunitária
Foi notificada pneumonite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para pneumonite de Grau 2, e interrompido definitivamente para pneumonite de Grau 3, Grau 4 ou Grau 2 recorrente (ver secção 4.2).

Colite imunitária
Foi notificada colite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para colite de Grau 2 ou Grau 3, e interrompido definitivamente para colite de Grau 4 ou Grau 3 recorrente (ver secção 4.2). O risco potencial de perfuração gastrointestinal deve ser considerado.

Hepatite imunitária
Foi notificada hepatite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau 2) e de 1-2 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau ≥ 3) de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido definitivamente (ver secção 4.2).

Nefrite imunitária
Foi notificada nefrite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o pembrolizumab deve ser suspenso para nefrite de Grau 2 e interrompido definitivamente para nefrite de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunitárias
Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo insuficiência suprarrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo com tratamento com pembrolizumab.

No caso de endocrinopatias imunitárias pode ser necessária terapêutica hormonal de substituição prolongada.

Foi notificada insuficiência suprarrenal (primária e secundária) em doentes a receber pembrolizumab. Foi também notificada hipofisite em doentes a receber pembrolizumab. (Ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal e hipofisite (incluindo hipofunção hipofisária) e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para tratar a insuficiência suprarrenal e outras hormonas de substituição conforme clinicamente indicado. Pembrolizumab deve ser suspenso na insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Grau 2 até que o acontecimento esteja controlado com substituição hormonal. Pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido perante insuficiência suprarrenal ou hipofisite de Graus 3 ou 4. Pode ser considerada a continuação do pembrolizumab, após redução dos corticosteroides, se necessário (ver secção 4.2). A função hipofisária e valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar substituição hormonal adequada.

Foi notificada diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Deve ser administrada insulina para a diabetes tipo 1 e o pembrolizumab deve ser suspenso em casos de diabetes tipo 1 associados com hiperglicemia de Grau ≥ 3 ou cetoacidose até que seja atingido o controlo metabólico (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de disfunção tiroideia, incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite em doentes a receber pembrolizumab, que podem ocorrer a qualquer altura durante o tratamento. O hipotiroidismo é mais frequentemente notificado em doentes com CCECP com tratamento prévio de radioterapia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais clínicos e sintomas de disfunção da tiroide. O hipotiroidismo pode ser gerido sintomaticamente. O pembrolizumab deve ser suspenso para hipertiroidismo de Grau ≥ 3 até recuperação para Grau ≤ 1. A função tiroideia e os valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar uma substituição hormonal adequada.

Para doentes com endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4 que melhorem para Grau 2 ou inferior, e estejam controlados com substituição hormonal, se indicado, pode ser considerada a continuação do pembrolizumab após redução dos corticosteroides, se necessário. Caso contrário, o tratamento deve ser interrompido (ver secção 4.2 e 4.8).

Reações adversas cutâneas imunitárias
Foram notificadas reações cutâneas imunitárias graves em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas graves suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o pembrolizumab deve ser suspenso para reações cutâneas de Grau 3 até recuperação para Grau ≤ 1 ou interrompido definitivamente para reações cutâneas de Grau 4, e devem ser administrados corticosteroides (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). No caso de suspeita de SSJ ou NET, o pembrolizumab deve ser suspenso e o doente deve ser referenciado a uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se for confirmada SSJ ou NET, o pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente (ver secção 4.2).

Deve ser utilizada precaução quando se considera a utilização de pembrolizumab em doentes que tiveram previamente uma reação adversa cutânea grave ou ameaçadora de vida em tratamento prévio com outros agentes antineoplásicos imunoestimulantes.

Outras reações adversas imunitárias
Foram notificadas, em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas imunitárias clinicamente significativas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite e mielite (ver secções 4.2 e 4.8).

Com base na gravidade e tipo da reação adversa, pembrolizumab deve ser suspenso para acontecimentos de Grau 2 ou Grau 3 e administrados corticosteroides.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa recuperar para Grau ≤ 1 e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de Grau 4.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente por miocardite, encefalite ou síndrome de Guillain-Barré de Graus 3 ou 4 (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações adversas relacionadas com transplantes

Rejeição de transplante de órgão sólido
No período de pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com pembrolizumab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com pembrolizumab versus o risco de uma possível rejeição de órgão deverá ser considerado nestes doentes.

Complicações do Transplante Alogénico de Células Estaminais Hematopoiéticas (HSCT)

HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab
Foram observados casos de doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD) e doença hepática veno-oclusiva (VOD) em doentes com LHc sujeitos a HSCT alogénico após exposição prévia a pembrolizumab. Até que sejam publicados mais dados, deve ser efetuada uma avaliação cuidada dos potenciais benefícios do HSCT e do possível aumento do risco de complicações associadas ao transplante caso a caso (ver secção 4.8).

HSCT alogénico antes do tratamento com pembrolizumab
Em doentes com história de HSCT alogénico, foi reportada GVHD aguda, incluindo GVHD fatal, após tratamento com pembrolizumab. Os doentes que experienciaram GVHD após o procedimento de transplante podem ter um risco acrescido para GVHD após o tratamento com pembrolizumab. Deve ser considerado o benefício do tratamento com pembrolizumab versus o risco de possível GVHD em doentes com história de HSCT alogénico.

Reações relacionadas com perfusão
Foram notificadas reações graves relacionadas com perfusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Para reações à perfusão de Graus 3 ou 4, a perfusão deve ser interrompida e pembrolizumab interrompido definitivamente (ver secção 4.2). Doentes com reação à perfusão de Graus 1 ou 2 podem continuar a receber o pembrolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Precauções específicas da doença

Utilização de pembrolizumab em doentes com carcinoma urotelial que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina
O médico prescritor deve ter em consideração o início retardado do efeito de pembrolizumab antes de iniciar o tratamento em doentes com características de prognóstico mais reservado e/ou doença mais agressiva. No carcinoma urotelial, foi observado um maior número de mortes em dois meses com pembrolizumab em comparação com quimioterapia (ver secção 5.1). Os fatores associados a morte precoce foram doença de progressão rápida em tratamentos prévios com platina e metástases hepáticas.

Utilização de pembrolizumab em doentes com carcinoma urotelial que são considerados não elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 10
As características de base e prognóstico da doença da população em estudo no KEYNOTE-052 incluiu uma proporção de doentes elegíveis para terapêutica de combinação com base em carboplatina, para os quais o benefício está a ser avaliado num estudo comparativo, e doentes elegíveis para monoquimioterapia, para os quais não estão disponíveis dados aleatorizados. Adicionalmente, não estão disponíveis dados de segurança e eficácia em doentes mais fragilizados (por ex.: estado de performance ECOG 3) considerados não elegíveis para quimioterapia. Na ausência destes dados, pembrolizumab deve ser utilizado com precaução nesta população, após avaliação individual cuidada do risco-benefício.

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CPCNP
De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas do tratamento combinado com pembrolizumab é mais elevada do que com pembrolizumab em monoterapia ou quimioterapia isolada, refletindo as contribuições de cada um destes componentes (ver secções 4.2 e 4.8). Não se encontra disponível uma comparação direta de pembrolizumab quando utilizado em combinação com quimioterapia ou pembrolizumab utilizado em monoterapia.

Os médicos devem considerar a relação benefício/risco das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em doentes com CPCNP cujos tumores expressam PD-L1 e sem tratamento anterior.

No KEYNOTE-042, após o início do tratamento foi observado um número maior de mortes nos primeiros 4 meses de tratamento, seguido de um benefício na sobrevivência a longo prazo com pembrolizumab utilizado em monoterapia em comparação com a quimioterapia (ver secção 5.1).

Os dados de eficácia e segurança de doentes ≥ 75 anos são limitados. Para doentes ≥ 75 anos, o tratamento combinado com pembrolizumab deve ser utilizado com precaução após avaliação individual cuidada do potencial benefício/risco (ver secção 5.1).

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CCECP
De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas do tratamento combinado com pembrolizumab é mais elevada do que com pembrolizumab em monoterapia ou quimioterapia isolada, refletindo as contribuições de cada um destes componentes (ver secção 4.8).

Os médicos devem considerar a relação benefício/risco das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em doentes com CCECP cujos tumores expressam PD-L1 (ver secção 5.1).

Utilização de pembrolizumab para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma
Foi observada uma tendência para uma maior frequência de reações adversas graves e relevantes em doentes ≥ 75 anos. Os dados de segurança de pembrolizumab em doentes ≥ 75 anos tratados no âmbito do melanoma adjuvante são limitados.

Utilização de pembrolizumab em combinação com axitinib para o tratamento em primeira linha de doentes com CCR
Quando pembrolizumab é administrado com axitinib, foram notificadas com frequências mais elevadas que o esperado, aumento de ALT e AST de Graus 3 e 4 em doentes com CCR avançado (ver secção 4.8). A enzimas hepáticas devem ser monitorizadas antes da iniciação e periodicamente durante o tratamento. Pode ser considerada uma monitorização mais frequente das enzimas hepáticas em comparação com a utilização dos medicamentos em monoterapia. Devem seguir-se as orientações de gestão médica para ambos os medicamentos (ver secção 4.2 e consultar o RCM de axitinib).

Doentes excluídos dos estudos clínicos
Os doentes com as seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no SNC; estado de performance ECOG ≥ 2 (exceto para carcinoma urotelial e CCR); infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C; com doença autoimune sistémica ativa; doença pulmonar intersticial; pneumonite prévia com necessidade de corticoterapia sistémica; história de hipersensibilidade grave a outros anticorpos monoclonais; a receber imunossupressores e com história de reações adversas imunitárias graves ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou Grau 3 necessitando de tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) durante mais de 12 semanas. Foram ainda excluídos dos estudos clínicos doentes com infeções ativas sendo necessário ter a infeção tratada antes de receber pembrolizumab. Os doentes com infeções ativas que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram controlados com tratamento médico adequado. Doentes com compromisso renal (creatinina > 1,5 x LSN) ou alterações hepáticas (bilirrubina > 1,5 x LSN, ALT e AST > 2,5 x LSN na ausência de metástases hepáticas) clinicamente significativas foram excluídos dos estudos clínicos no início do estudo, logo, a informação é limitada em doentes com compromisso renal grave e compromisso hepático moderado a grave.

Existem dados de segurança e eficácia limitados de KEYTRUDA em doentes com melanoma ocular (ver secção 5.1).

Para doentes com LHc refratário ou recidivado, os dados clínicos de utilização de pembrolizumab em doentes não elegíveis para ASCT, por razões que não a falência da quimioterapia de resgate são limitados (ver secção 5.1).

Após consideração cuidada do aumento do risco potencial, o pembrolizumab pode ser utilizado nestes doentes enquadrado na abordagem clínica apropriada.

Cartão de alerta do doente
Todos os prescritores de KEYTRUDA têm de estar familiarizados com a Informação aos Médicos e as Normas Orientadoras de Monitorização. O prescritor tem de discutir os riscos do tratamento de KEYTRUDA com o doente. O doente tem de receber com cada prescrição um cartão de alerta do doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação medicamentosa com pembrolizumab. Não são esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas dado que pembrolizumab é eliminado da circulação através de catabolismo.

Deve evitar-se o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores antes de iniciar pembrolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de pembrolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias (ver secção 4.4). Os corticosteroides podem também ser utilizados como medicação prévia, quando pembrolizumab é utilizado em associação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar as reações adversas relacionadas com a quimioterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com pembrolizumab e até pelo menos 4 meses após a última dose de pembrolizumab.

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o pembrolizumab; no entanto, tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio da sinalização do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em perda fetal aumentada (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial da administração de pembrolizumab durante a gravidez poder causar efeitos nefastos no feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou nado-morto. As imunoglobulinas G4 (IgG4) humanas atravessam a barreira placentária; como tal, o pembrolizumab sendo uma IgG4 tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com pembrolizumab.

Amamentação
Desconhece-se se o pembrolizumab é excretado no leite humano. Uma vez que se sabe que os anticorpos podem ser excretados no leite humano, não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção definitiva da amamentação ou a interrupção definitiva com pembrolizumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os possíveis efeitos do pembrolizumab na fertilidade. Não se verificaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutivos femininos e masculinos em macacos, com base nos estudos de toxicidade repetida a 1 e 6-meses (ver seção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pembrolizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Em alguns doentes foram notificadas tonturas e fadiga após a administração de pembrolizumab (ver seção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Pembrolizumab é mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário. A maioria, incluindo reações graves, resolveram-se após o início de tratamento médico apropriado ou retirada de pembrolizumab (ver a seguir "Descrição das reações adversas selecionadas").

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 5.884 doentes com melanoma avançado, melanoma em estadio III ressecado (terapêutica adjuvante), CPCNP, LHc, carcinoma urotelial ou CCECP em 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) em estudos clínicos. As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas ao medicamento notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Nesta população de doentes, o tempo mediano de observação foi de 7,3 meses (intervalo: 1 dia a 31 meses) e as reações adversas mais frequentes com pembrolizumab foram fadiga (32%), náuseas (20%) e diarreia (20%). A maioria das reações adversas notificadas para monoterapia foram de Graus 1 ou 2 de gravidade. As reações adversas mais graves foram as reações adversas imunitárias e reações graves relacionadas com perfusão (ver secção 4.4).

A segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia foi avaliada em 1.067 doentes com CPCNP ou CCECP que receberam 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas, em estudos clínicos. As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram anemia (50%), náuseas (50%), fadiga (37%), obstipação (35%), diarreia (30%), neutropenia (30%), apetite diminuído (28%) e vómito (25%). A incidência de reações adversas de Graus 3-5 em doentes com CPCNP foi de 67% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 66% para quimioterapia isolada e em doentes com CCECP foi de 85% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 84% para quimioterapia mais cetuximab.

A segurança de pembrolizumab em combinação com axitinib foi avaliada num estudo clínico em 429 doentes com CCR avançado que receberam 200 mg de pembrolizumab a cada 3 semanas e 5 mg de axitinib duas vezes ao dia. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotiroidismo (35%), apetite diminuído (30%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (28%), náuseas (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (25%), tosse (21%), e obstipação (21%). As incidências de reações adversas de Graus 3-5 foram de 76% para a terapêutica de combinação com pembrolizumab e 71% para sunitinib em monoterapia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia ou outros medicamentos anti-tumorais ou notificadas na utilização pós-comercialização são listadas na Tabela 2. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumab ou quimioterapias administrados isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas nos estudos

clínicos com a terapêutica combinada. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com pembrolizumab*

	Monoterapia	**Combinação com quimioterapia**	**Combinação com axitinib**
Infeções e infestações			
Frequentes	pneumonia	pneumonia	pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	
Frequentes	trombocitopenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia
Pouco frequentes	neutropenia, leucopenia, eosinofilia		linfopenia, eosinofilia
Raros	púrpura trombocitopénica imune, anemia hemolítica, aplasia dos glóbulos vermelhos puros, linfohistiocitose hemofagocítica	eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário			
Frequentes	reação associada a perfusão intravenosa[a]	reação associada a perfusão intravenosa[a]	reação associada a perfusão intravenosa[a]
Pouco frequentes	sarcoidose		
Desconhecido	rejeição de transplante de órgão sólido		
Doenças endócrinas			
Muito frequentes	hipotiroidismo[b]		hipertiroidismo, hipotiroidismo[b]
Frequentes	hipertiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo	hipofisite[d], tiroidite[e], insuficiência suprarrenal[c]
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal[c], hipofisite[d], tiroidite[e]	hipofisite[d], tiroidite[e], insuficiência suprarrenal[c]	
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes	apetite diminuído	hipocaliemia, apetite diminuído	apetite diminuído
Frequentes	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia
Pouco frequentes	diabetes mellitus tipo 1[f]	diabetes mellitus tipo 1	diabetes mellitus tipo 1[f]
Perturbações do foro psiquiátrico			
Frequentes	insónia	insónia	insónia

Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes	cefaleia	tonturas, cefaleia, neuropatia periférica, disgeusia	cefaleia, disgeusia
Frequentes	tonturas, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	letargia	tonturas, letargia, neuropatia periférica
Pouco frequentes	epilepsia	epilepsia	síndrome miasténica[l]
Raros	encefalite, síndrome Guillain-Barré[g], mielite[h], síndrome miasténica[i], meningite asséptica[j]		
Afeções oculares			
Frequentes	olho seco	olho seco	olho seco
Pouco frequentes	uveíte[k]		uveíte[k]
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		
Cardiopatias			
Frequentes	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)
Pouco frequentes	derrame pericárdico, pericardite	derrame pericárdico	miocardite[l]
Raros	miocardite[l]	miocardite[l], pericardite	
Vasculopatias			
Muito frequentes			hipertensão
Frequentes	hipertensão	hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse, disfonia
Frequentes	pneumonite[m]	pneumonite[m]	pneumonite[m]
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	diarreia, dor abdominal[n], náuseas, vómito, obstipação	diarreia, náuseas, vómito, obstipação, dor abdominal[n]	diarreia, dor abdominal[n], náuseas, vómito, obstipação
Frequentes	colite[o], boca seca	colite[o], boca seca	colite[o], boca seca
Pouco frequentes	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]
Raros	perfuração do intestino delgado		
Afeções hepatobiliares			
Frequentes			hepatite[r]
Pouco frequentes	hepatite[r]	hepatite[r]	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes	erupção cutânea[s], prurido[t]	erupção cutânea[s], alopecia, prurido[t]	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea[s], prurido[t]
Frequentes	reações cutâneas graves[u], eritema, pele seca, vitíligo[v], eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves[u], eritema, pele seca	reações cutâneas graves[u], dermatite acneiforme, dermatite, pele seca, alopecia, eczema, eritema
Pouco frequentes	queratose liquenoide[w], psoríase, dermatite, pápula, alterações da cor do cabelo	psoríase, dermatite acneiforme, dermatite, vitíligo[v], eczema	alterações da cor do cabelo, queratose liquenoide, pápula, psoríase, vitíligo[v]
Raros	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso	alterações da cor do cabelo, queratose liquenoide, pápula	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	dor musculosquelética[x], artralgia	dor musculosquelética[x], artralgia	dor musculosquelética[x], artralgia, dor nas extremidades
Frequentes	dor nas extremidades, miosite[y], artrite[z]	miosite[y], dor nas extremidades, artrite[z]	miosite[y], artrite[z], tenossinovite[aa]
Pouco frequentes	tenossinovite[aa]	tenossinovite[aa]	
Doenças renais e urinárias			
Frequentes		nefrite[bb], insuficiência renal aguda	insuficiência renal aguda, nefrite[bb]
Pouco frequentes	nefrite[bb]		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	fadiga, astenia, edema[cc], pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema[cc]	fadiga, astenia, pirexia
Frequentes	estado gripal, arrepios	arrepios, estado gripal	edema[cc], estado gripal, arrepios
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes		creatininemia aumentada	alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, creatininemia aumentada

Frequentes	aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, hipercalcemia, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada, creatininemia aumentada	hipercalcemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada	fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia, bilirrubinemia aumentada
Pouco frequentes	amilase aumentada	bilirrubinemia aumentada, amilase aumentada	amilase aumentada

*As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 2 podem não ser completamente atribuíveis a pembrolizumab isoladamente, pois podem conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados numa combinação.
†Com base numa questão padrão incluindo bradiarritmias e taquiarritmias.
Os seguintes termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma situação clínica em vez de um acontecimento único.

a. reação relacionada com a perfusão (hipersensibilidade ao fármaco, reação anafilática, reação anafilactoide, hipersensibilidade e síndrome de libertação de citocinas)
b. hipotiroidismo (mixedema)
c. insuficiência suprarrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária)
d. hipofisite (hipopituitarismo)
e. tiroidite (tiroidite autoimune e anomalia da tiroide)
f. diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidose diabética)
g. síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axónica e polineuropatia desmielinizante)
h. mielite (incluindo mielite transversa)
i. síndrome miasténica (miastenia grave, incluindo exacerbação)
j. meningite asséptica (meningite, meningite não infecciosa)
k. uveíte (irite e iridociclite)
l. miocardite (miocardite autoimune)
m. pneumonite (doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização)
n. dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior)
o. colite (colite microscópica, enterocolite, enterocolite hemorrágica, e colite autoimune)
p. pancreatite (pancreatite autoimune e pancreatite aguda)
q. ulceração gastrointestinal (úlcera gástrica e úlcera duodenal)
r. hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por fármacos e hepatite aguda)
s. erupção cutânea (erupção eritmatosa, erupção folicular, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa e erupção cutânea genital)
t. prurido (urticária, urticária papular, prurido generalizado e prurido genital)
u. reações cutâneas graves (dermatite bolhosa, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupção exfoliativa, pênfigo, necrose cutânea, erupção cutânea tóxica e os seguintes com Grau ≥ 3: dermatose neutrofílica febril aguda, contusão, úlceras de decúbito, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa, icterícia, penfigoide, prurido, prurido generalizado, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa e lesão da pele)
v. vitíligo (despigmentação da pele, hipopigmentação da pele e hipopigmentação da pálpebra)
w. queratose liquenoide (líquen plano e líquen esclero-atrófico)
x. dor musculosquelética (desconforto musculosquelético, dorsalgia, rigidez musculosquelética, dor no peito musculosquelética e torcicolo)
y. miosite (mialgia, miopatia, polimialgia reumática e rabdomiólise)
z. artrite (inchaço das articulações, poliartrite e derrame articular)
aa. tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão)
bb. nefrite (nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial e falência renal, falência renal aguda ou lesão renal aguda com evidência de nefrite, síndrome nefrótica e glomerulonefrite membranosa)
cc. edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquidos, retenção de líquidos, edema da pálpebra e edema do lábio, edema da face, edema localizado e edema periorbital)

Descrição das reações adversas selecionadas
Os dados para as seguintes reações adversas autoimunes baseiam-se em doentes que receberam pembrolizumab em quatro doses (2 mg/kg a cada 3 semanas, 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas ou 200 mg a cada 3 semanas) em estudos clínicos (ver secção 5.1). As normas orientadoras para a gestão destas reações adversas estão descritas na seção 4.4.

Reações adversas imunitárias (ver secção 4.4)

Pneumonite imunitária
Ocorreu pneumonite em 253 (4,3%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) e 9 (0,2%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,3 meses (intervalo de 2 dias a 26,8 meses). A duração mediana foi 1,9 meses (intervalo de 1 dia a 25,3+ meses). A pneumonite ocorreu mais frequentemente em doentes com uma história prévia de radioterapia torácica (8,1%) do que em doentes que não receberam previamente radioterapia torácica (3,4%). A pneumonite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 98 (1,7%) doentes. A pneumonite resolveu-se em 138 doentes, 2 com sequelas.

Em doentes com CPCNP, ocorreu pneumonite em 160 (5,7%), incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) e 10 (0,4%), respetivamente. Em doentes com CPCNP, ocorreu pneumonite em 8,9% com uma história prévia de radioterapia torácica.

Colite imunitária
Ocorreu colite em 107 (1,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 31 (0,5%), 62 (1,1%) e 3 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da colite foi 4,3 meses (intervalo de 7 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 0,9 meses (intervalo de 1 dia a 8,7+ meses). A colite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 29 (0,5%) doentes. A colite resolveu-se em 84 doentes, 2 com sequelas.

Hepatite imunitária
Ocorreu hepatite em 50 (0,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 8 (0,1%), 31 (0,5%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hepatite foi 3,6 meses (intervalo de 8 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 1,1 meses (intervalo de 1 dia a 20,9+ meses). A hepatite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 19 (0,3%) doentes. A hepatite resolveu-se em 36 doentes.

Nefrite imunitária
Ocorreu nefrite em 22 (0,4%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 5 (0,1%), 14 (0,2%) e 1 (<0,1%) doentes a receber pembrolizumab em monoterapia, respetivamente. O tempo mediano para o início da nefrite foi 5,0 meses (intervalo de 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 2,6 meses (intervalo de 6 dias a 12,0 meses). A nefrite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 10 (0,2%) doentes. A nefrite resolveu-se em 13 doentes, 3 com sequelas. Em doentes com CPCNP não-escamoso tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo (n=488), a incidência de nefrite foi 1,4% (todos os Graus) com 0,8% casos de Grau 3 e 0,4% de Grau 4.

Endocrinopatias imunitárias
Ocorreu insuficiência suprarrenal em 46 (0,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 19 (0,3%), 20 (0,3%) e 3 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da insuficiência suprarrenal foi 5,4 meses (intervalo de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo de 3 dias a 26,2+ meses). A insuficiência suprarrenal causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 4 (0,1%) doentes. A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 16 doentes, 4 com sequelas.

Ocorreu hipofisite em 36 (0,6%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 13 (0,2%), 19 (0,3%) e 1 (<0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hipofisite foi 5,9 meses (intervalo de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (intervalo de 3 dias a 18,1+ meses). A hipofisite causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 8 (0,1%) doentes. A hipofisite resolveu-se em 17 doentes, 8 com sequelas.

Ocorreu hipertiroidismo em 244 (4,1%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 64 (1,1%) e 7 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipertiroidismo foi 1,4 meses (intervalo de 1 dia a 22,5 meses). A duração mediana foi 1,8 meses (intervalo de 4 dias a 29,2+ meses). O hipertiroidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 3 (0,1%) doentes. O hipertiroidismo resolveu-se em 191 (78,3%) doentes, 5 com sequelas.

Ocorreu hipotiroidismo em 645 (11,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 475 (8,1%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipotiroidismo foi 3,5 meses (intervalo de 1 dia a 19,6 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo de 2 dias a 32,6+ meses). Dois doentes (< 0,1%) interromperam definitivamente o pembrolizumab por hipotiroidismo. O hipotiroidismo resolveu-se em 153 (23,7%) doentes, 10 com sequelas. Em doentes com LHc (n=241) a incidência de hipotiroidismo foi de 14,1% (todos os Graus) com 0,4% casos de Grau 3. Em doentes com CCECP tratados com pembrolizumab em monoterapia (n=909), a incidência de hipotiroidismo foi de 16,1% (todos os Graus) com 0,3% casos de Grau 3. Em doentes com CCECP tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia com platina e 5-FU (n=276), a incidência de hipotiroidismo foi de 15,2%, todos de Grau 1 ou 2.

Reações adversas cutâneas imunitárias
As reações cutâneas imunitárias graves ocorreram em 89 (1,5%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 5 em 10 (0,2%), 65 (1,1%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início das reações cutâneas graves foi 3,3 meses (intervalo de 3 dias a 19,4 meses). A duração mediana foi de 1,6 meses (intervalo de 1 dia a 27,3+ meses). As reações cutâneas graves levaram à interrupção definitiva de pembrolizumab em 9 (0,2%) doentes. As reações cutâneas graves resolveram-se em 64 doentes.

Foram observados casos raros de SSJ e NET, alguns com resultado fatal (ver secções 4.2 e 4.4).

Complicações de HSCT alogénico no LHc
Dos 23 doentes com LHc que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 6 doentes (26%) desenvolveram GVHD, uma das quais foi fatal, e 2 doentes (9%) desenvolveram VOD hepática grave após condicionamento de intensidade reduzida, uma das quais foi fatal. Os 23 doentes tiveram um tempo de seguimento mediano de 5,1 meses a partir do HSCT alogénico subsequente (intervalo: 0-26,2 meses).

Enzimas hepáticas aumentadas quando pembrolizumab é combinado com axitinib no CCR
Num estudo clínico em doentes com CCR sem tratamento anterior que receberam pembrolizumab em combinação com axitinib, foi observada uma incidência mais elevada que o esperado de elevação de ALT (20%) e AST (13%) de Graus 3 e 4. A mediana do tempo para o início do aumento de ALT foi 2,3 meses (intervalo: 7 dias a 19,8 meses). Em doentes com ALT ≥ 3 vezes o LSN (Graus 2-4, n=116), a elevação da ALT resolveu-se para Graus 0-1 em 94% dos casos. Cinquenta e nove por cento dos doentes com ALT aumentado recebeu corticosteroides sistémicos. Dos doentes que recuperaram, em 92 (84%) foram readministrados tanto pembrolizumab (3%) ou axitinib (31%) em monoterapia, como ambos (50%). Destes doentes, 55% não teve recorrência de ALT > 3 vezes o LSN, e dos doentes com recorrência de ALT > 3 vezes o LSN, todos recuperaram. Não houve eventos hepáticos de Grau 5.

Resultados laboratoriais alterados

Em doentes tratados com pembrolizumab em monoterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 10,9% para linfócitos diminuídos, 8,2% para sódio diminuído, 6,3% para hemoglobina diminuída, 5,2% para fosfato diminuído, 4,8% para glucose aumentada, 2,8% para AST aumentada, 2,7% para fosfatase alcalina aumentada, 2,7% para ALT aumentada, 2,2% para potássio diminuído, 1,8% para cálcio aumentado, 1,8% para neutrófilos diminuídos, 1,8% para potássio aumentado,1,7% para bilirrubina aumentada, 1,7% para plaquetas diminuídas, 1,6% para albumina diminuída, 1,5% para cálcio diminuído, 1,3% para creatinina aumentada, 0,8% para leucócitos diminuídos, 0,7% para magnésio aumentado, 0,6% para glucose diminuída, 0,2% para magnésio diminuído e 0,2% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 26,7% para neutrófilos diminuídos, 23,9% para linfócitos diminuídos, 19,1% para hemoglobina diminuída, 17,9% para leucócitos diminuídos, 12,2% para plaquetas diminuídas, 10,2% para sódio diminuído, 8,9% para fosfato diminuído, 7,4% para glucose aumentada, 6,5% para potássio diminuído, 3,3% para creatinina aumentada, 3,1% para ALT aumentada, 3,1% para AST aumentada, 3,1% para cálcio diminuído, 3,0% para potássio aumentado, 2,9% para albumina diminuída, 2,3% para cálcio aumentado, 1,2% para fosfatase alcalina aumentada, 0,8% para glucose diminuída, 0,7% para bilirrubina aumentada e 0,3% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 20,1% para ALT aumentada, 13,2% para AST aumentada, 10,8% para linfócitos diminuídos, 8,9% para glucose aumentada, 7,8% para sódio diminuído, 6,4% para fosfato diminuído, 6,2% para potássio aumentado, 4,3% para creatinina aumentada, 3,6% para potássio diminuído, 2,1% para bilirrubina aumentada, 2,1% para hemoglobina diminuída, 1,7% para fosfatase alcalina aumentada, 1,5% para INR da protrombina aumentado, 1,4% para leucócitos diminuídos, 1,4% para plaquetas diminuídas, 1,2% para tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, 1,2% para neutrófilos diminuídos, 1,2% para sódio aumentado, 0,7% para cálcio diminuído, 0,7% para cálcio aumentado, 0,5% para albumina diminuída, e 0,2% para glucose diminuída.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos realizados em doentes tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada três semanas, 200 mg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada duas ou três semanas em monoterapia, 36 (1,8%) de 2.034 doentes avaliados teve teste positivo para anticorpos emergentes de tratamento com pembrolizumab, dos quais 9 (0,4%) doentes tinham anticorpos neutralisantes para pembrolizumab. Não houve evidência de uma farmacocinética alterada ou de um perfil de segurança com desenvolvimento de anticorpo de ligação ou neutralisante anti-pembrolizumab.

População pediátrica

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 154 doentes pediátricos com melanoma avançado, linfoma ou em tumores sólidos PD-L1 positivos em estadio avançado, em recaída ou refratários com 2 mg/kg a cada 3 semanas na Fase I/II do estudo KEYNOTE-051. O perfil de segurança nestes doentes pediátricos foi geralmente similar ao observado em adultos tratados com pembrolizumab. As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos doentes pediátricos) foram pirexia (31%), vómito (26%), cefaleia (22%), dor abdominal (21%), anemia (21%) e obstipação (20%). A maioria das reações adversas notificadas em monoterapia foram de gravidade Graus 1 ou 2. Sessenta e nove (44,8%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 5, dos quais 6 (3,9%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas que resultaram em morte. As frequências são baseadas em todas as reações adversas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com pembrolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC18

Mecanismo de ação
KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antigénio e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

Eficácia e segurança clínicas
As doses de pembrolizumab de 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas e 10 mg/kg cada 2 semanas foram avaliadas em estudos clínicos de melanoma ou CPCNP previamente tratado. Com base na modelização e simulação das relações dose/exposição para eficácia e segurança de pembrolizumab, não existem diferenças clinicamente significativas na eficácia ou segurança entre as doses de 200 mg cada 3 semanas, 2 mg/kg cada 3 semanas e 400 mg cada 6 semanas em monoterapia (ver secção 4.2).

Melanoma
KEYNOTE-006: Estudo controlado em doentes com melanoma sem tratamento prévio com ipilimumab
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-006, estudo de Fase III, multicêntrico, aberto, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber pembrolizumab na dose de 10 mg/kg a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas (n=278). Não era obrigatório que doentes com melanoma com mutação BRAF V600E tivessem recebido previamente tratamento com um inibidor BRAF.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foi permitido que doentes clinicamente estáveis com evidência inicial da progressão da doença recebessem tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 48, e a cada 12 semanas daí em diante.

Dos 834 doentes, 60% eram do sexo masculino, 44% tinha idade ≥ 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 18-89]) e 98% eram caucasianos. Sessenta e cinco por cento dos doentes estava em

estadio M1c, 9% tinha história de metástases cerebrais, 66% não tinha recebido terapêuticas prévias enquanto 34% tinha recebido uma terapêutica prévia. Trinta e um por cento tinha um estado de performance ECOG de 1, 69% tinha ECOG de 0 e 32% tinha LDH elevada. Foram notificadas mutações BRAF em 302 (36%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 139 (46%) tinham sido previamente tratados com um inibidor de BRAF.

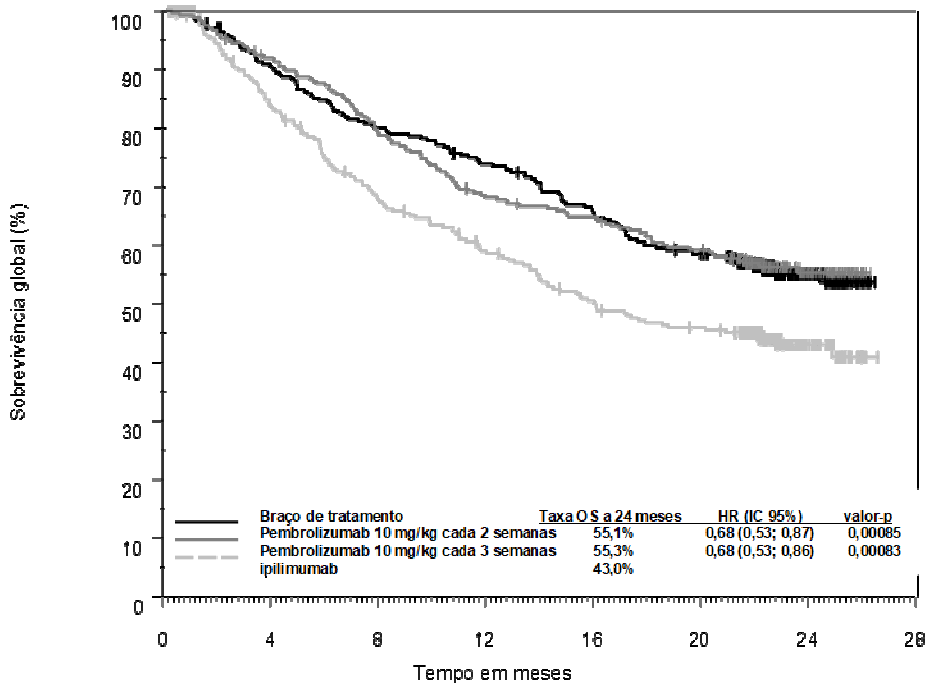
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS; avaliada por revisão de Avaliação Integrada de Radiologia e Oncologia [IRO] usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST], versão 1.1) e sobrevivência global (OS). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta. A Tabela 3 resume os principais parâmetros de eficácia nos doentes sem tratamento prévio com ipilimumab na análise final realizada após um período de seguimento mínimo de 21 meses. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 1 e 2.

Tabela 3: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-006

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=277**	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=279**	**Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=278**
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançada (24; NA)	Não alcançada (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Número (%) de doentes com acontecimento	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Valor-p[†]	<0,001	<0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Melhor resposta objetiva			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Resposta completa %	13%	12%	5%
Resposta parcial %	23%	25%	8%
Duração da resposta[‡]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,0; 22,8+)	Não alcançada (1,8; 22,8+)	Não alcançada (1,1+; 23,8+)
% em curso aos 18 meses	68%[§]	71%[§]	70%[§]

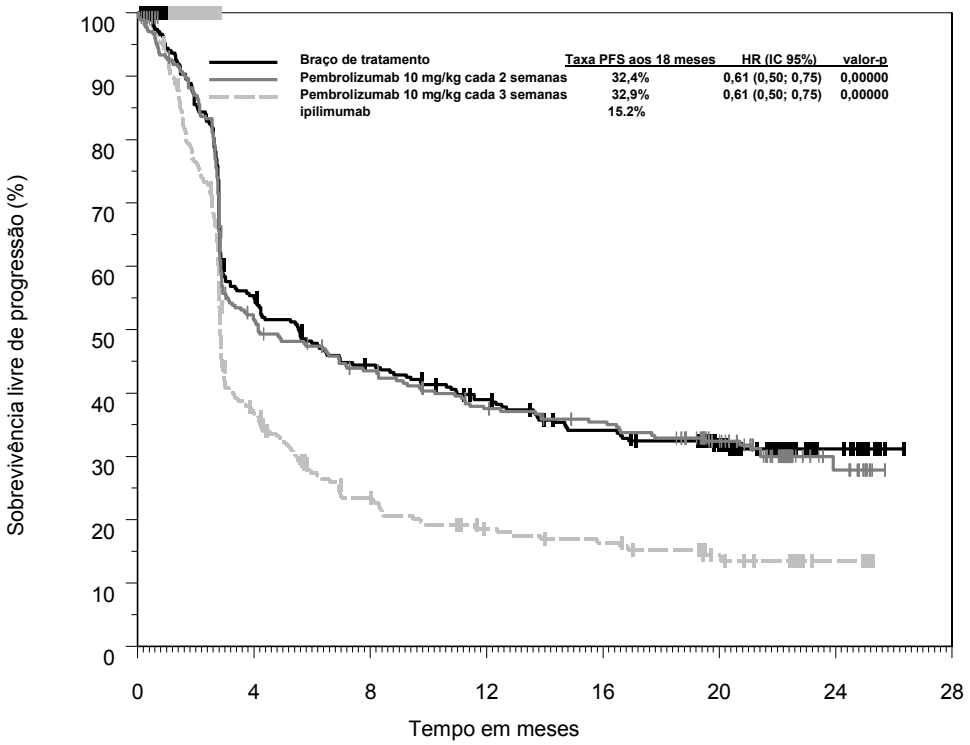
* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com ipilimimab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
§ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = Não disponível

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população com intenção de tratar)



Número em risco								
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população com intenção de tratar)



Números em risco								
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Estudo controlado em doentes com melanoma tratados previamente com ipilimumab

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-002, um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes previamente tratados com ipilimumab e com mutação BRAF V600, com um inibidor BRAF ou MEK. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 (n=180) ou 10 mg/kg (n=181) a cada 3 semanas ou quimioterapia (n=179; incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel). Foram excluídos do estudo doentes com doença autoimune ou a fazer imunossupressores; outros critérios de exclusão foram história de reações adversas graves ou potencialmente fatais relacionadas com a imunidade associadas ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou toxicidade de Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou dose equivalente) durante mais do que 12 semanas; reações adversas em curso ≥ Grau 2 de tratamento prévio com ipilimumab; hipersensibilidade grave anterior a outros anticorpos monoclonais; história de pneumonite ou doença pulmonar intersticial; infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C e estado de performance ECOG ≥2.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 48, e cada 12 semanas daí em diante. Os doentes em quimioterapia que sofreram progressão da doença após a primeira avaliação da doença agendada, verificada de forma independente, puderam mudar de grupo de tratamento e passar a receber 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas em regime de dupla ocultação.

Dos 540 doentes, 61% eram do sexo masculino, 43% tinha idade ≥ 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 15-89]) e 98% eram caucasianos. Oitenta e dois por cento tinham estadio M1c, 73% tinha recebido pelo menos dois e 32% três ou mais tratamentos sistémicos prévios para melanoma avançado. Quarenta e cinco por cento tinham estado de performance ECOG de 1, 40% tinham LDH elevada e 23% tinham mutação BRAF.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS avaliada pela IRO usando RECIST versão 1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta. A Tabela 4 resume os principais parâmetros de eficácia na análise final em doentes previamente tratados com ipilimumab e a curva de Kaplan-Meier para a PFS é mostrada na Figura 3. Ambos os grupos de pembrolizumab foram superiores à quimioterapia para PFS e não houve diferença entre as doses de pembrolizumab. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e a quimioterapia na análise final da OS, que não foi ajustada para os efeitos potenciais de confundimento do *crossover*. Dos doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, 55% cruzaram e, subsequentemente, receberam tratamento com pembrolizumab.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-002

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas n=180**	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=181**	**Quimioterapia n=179**
PFS			
Número (%) de doentes com acontecimento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Valor-p†	<0,001	<0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	2,9 (2,8; 3.8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor-p†	0,1173	0,0106‡	---
Mediana em meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Melhor resposta objetiva			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Resposta completa %	3%	7%	0%
Resposta parcial %	19%	20%	5%
Duração da resposta§			
Mediana em meses (intervalo)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Não alcançado (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% em curso aos 12 meses	73%¶	79%¶	0%¶

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

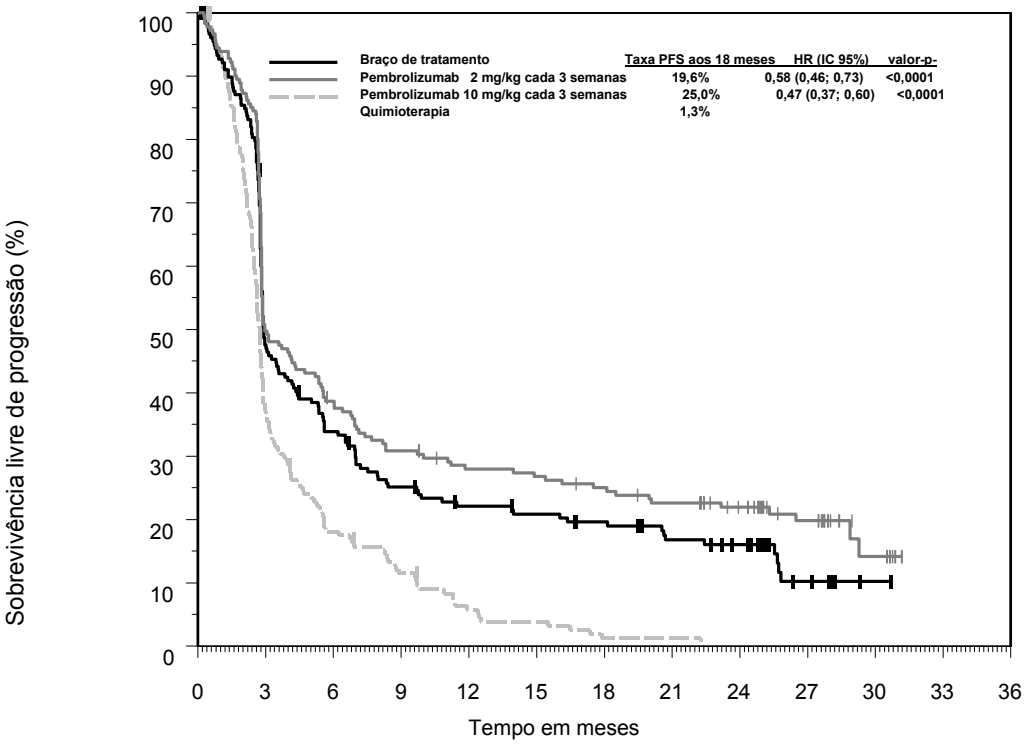
† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Não estatisticamente significativo após ajuste para a multiplicidade

§ Com base em doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada na análise final

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-002 (população com intenção de tratar)



Número em risco							
Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas	181	69	48	42	30	5	0
Quimioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Estudo aberto em doentes com melanoma sem tratamento prévio e previamente tratados com ipilimumab

A segurança e a eficácia de pembrolizumab em doentes com melanoma avançado foram avaliadas num estudo aberto, não controlado, KEYNOTE-001. A eficácia foi avaliada em 276 doentes a partir de duas *coortes* definidas, uma que incluiu doentes previamente tratados com ipilimumab (e com mutação BRAF V600, com um inibidor MEK ou BRAF) e o outro que incluiu doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 3 semanas. Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até à confirmação da progressão da doença. Os critérios de exclusão foram semelhantes aos de KEYNOTE-002.

Dos 89 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab previamente tratados com ipilimumab, 53% eram do sexo masculino, 33% tinham idade ≥ 65 anos e a idade mediana foi de 59 anos (intervalo 18-88). Apenas dois doentes não eram caucasianos. Oitenta e quatro por cento tinham estádio M1c e 8% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Setenta por cento tinham recebido pelo menos dois e 35% dos doentes três ou mais tratamentos sistémicos prévios para o melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 13% da população do estudo. Todos os doentes com tumores com mutação BRAF foram tratados previamente com um inibidor BRAF.

Dos 51 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab, sem tratamento prévio com ipilimumab, 63% eram do sexo masculino, 35% tinham idade ≥ 65 anos, sendo a idade mediana 60 anos (intervalo 35-80). Apenas um doente não era caucasiano. Sessenta e três por cento tinham estadio M1c e 2% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Quarenta e cinco por cento não tinham recebido terapêutica

anterior para melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 20 (39%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 10 (50%) tinham sido tratados previamente com um inibidor BRAF.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a ORR avaliada por revisão independente usando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a taxa de controlo da doença (DCR; incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável), duração da resposta, PFS e OS. A resposta do tumor foi avaliada em intervalos de 12 semanas. A Tabela 5 resume as principais medidas de eficácia em doentes sem tratamento prévio ou previamente tratados com ipilimumab, a receber pembrolizumab numa dose de 2 mg/kg com base num período de seguimento mínimo de 30 meses para todos os doentes.

Tabela 5: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-001

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes previamente tratados com ipilimumab n=89**	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab n=51**
Melhor resposta objetiva* por IRO†		
ORR %, (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Resposta completa	7%	12%
Resposta parcial	19%	24%
Taxa de controlo da doença %‡	48%	49%
Duração da resposta§		
Mediana em meses (intervalo)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% em curso aos 24 meses¶	75%	71%
PFS		
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (2,8; 8.3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS aos 12 meses	34%	38%
OS		
Mediana em meses (IC 95%)	18,9 (11; não disponível)	28,0 (14; não disponível)
OS aos 24 meses	44%	56%

* Inclui doentes sem doença mensurável por um radiologista independente nos valores iniciais
† IRO = Radiologia integrada e avaliação por oncologista utilizando o RECIST 1.1
‡ Com base na melhor resposta da doença estável ou melhoria
§ Com base em doentes com resposta confirmada por revisão independente, com início na data em que a resposta foi registada primeiro; n= 23 para doentes previamente tratados com ipilimumab; n=18 para doentes sem tratamento prévio com ipilimumab
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Os resultados dos doentes previamente tratados com ipilimumab (n=84) e sem tratamento prévio com ipilimumab (n=52) que receberam 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas foram idênticos aos observados em doentes que receberam 2 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas.

Análise da subpopulação

Estado da mutação BRAF em melanoma
Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-002 em doentes que eram BRAF *wild type* (n=414; 77%) ou com mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF (n=126; 23%) conforme resumido na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-002

	BRAF *wild type*		**mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF**	
Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas (n=136)**	**Quimioterapia (n=137)**	**Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas (n=44)**	**Quimioterapia (n=42)**
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-006 de doentes que eram BRAF *wild type* (n=525; 63%), com mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF (n=163; 20%) e com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF (n=139; 17%) conforme resumido na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-006

	BRAF *wild type*		**mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF**		**mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF**	
Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=52)**
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com o ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Estado PD-L1 em melanoma

Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-002 em doentes com PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em ≥ 1% das células tumorais e imunitárias associadas ao tumor relativamente ao total de células tumorais viáveis – marcação MEL) vs. PD-L1 negativos. A expressão de PD-L1 foi testada retrospetivamente por ensaio de imuno-histoquímica com o anticorpo anti PD-L1 22C3. Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (79%), 69% (n=294) eram PD-L1 positivos e 31% (n=134) eram PD-L1 negativos. A tabela 8 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.

Tabela 8: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1no KEYNOTE-002

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Quimioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Quimioterapia
	PD-L1 positivos		**PD-L1 negativos**	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foi efetuada uma análise de subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-006 em doentes que eram PD-L1 positivos (n=671; 80%) vs. doentes PD-L1 negativos (n=150; 18%). Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (98%), 82% eram PD-L1 positivos e 18% eram PD-L1 negativos. A tabela 9 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.

Tabela 9: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-006

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab
	PD-L1 positivos		**PD-L1 negativos**	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com o ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Melanoma ocular

Em 20 doentes com melanoma ocular incluídos no KEYNOTE-001, não foram notificadas respostas objetivas; foi notificada doença estável em 6 doentes.

KEYNOTE-054: Estudo clínico controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma completamente ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-054, um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com melanoma completamente ressecado em estadio IIIA (metástase do gânglio linfático > 1 mm), IIIB ou IIIC. Um total de 1.019 doentes adultos foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg a cada três semanas (n=514) ou placebo (n=505), durante até um ano, até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7ª edição, por estadio (IIIA *vs*. IIIB *vs*. IIIC 1-3 gânglios linfáticos positivos *vs*. IIIC ≥ 4 gânglios linfáticos positivos) e região geográfica (América do Norte, países Europeus, Austrália e outros países como designado). Os doentes tinham que ter sido submetidos a disseção dos gânglios linfáticos e, se indicado, radioterapia nas 13 semanas anteriores ao início do tratamento. Os doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica que requereu imunossupressão ou melanoma ocular ou da mucosa não foram elegíveis. Os doentes que receberam tratamento anterior para o melanoma além de cirurgia ou interferão para melanomas primários espessos sem evidência de envolvimento de gânglios linfáticos não foram elegíveis. Os doentes foram sujeitos a exames imagiológicos a cada 12 semanas após a primeira dose de pembrolizumab durante os primeiros dois anos, depois a cada 6 meses dos 3 aos 5 anos e depois anualmente.

Entre os 1.019 doentes, as características de base incluíram: idade mediana de 54 anos (25% com 65 anos ou mais); 62% homens; e estado de performance ECOG de 0 (94%) e 1 (6%). Dezasseis por cento tinham estadio IIIA; 46% tinham estadio IIIB; 18% tinham estadio IIIC (1-3 gânglios linfáticos positivos) e 20% tinham estadio IIIC (≥ 4 gânglios linfáticos positivos); 50% tinham mutação BRAF V600 positiva e 44% tinham BRAF *wild-type*. A expressão de PD-L1 foi testada retrospetivamente por método de imuno-histoquímica com o anticorpo anti PD-L1 22C3; 84% dos doentes tinham melanoma PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em ≥ 1% das células tumorais e imunitárias associadas ao tumor relativamente ao total de células tumorais viáveis). Foi utilizado o mesmo sistema de marcação para o melanoma metastático (marcação MEL).

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a sobrevivência livre de recorrência (RFS) avaliada pelo investigador em toda a população e na população com tumores PD-L1 positivos, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante) ou morte, o que quer que ocorra primeiro. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em RFS para doentes aleatorizados no braço de pembrolizumab em comparação com placebo na análise interina pré-especificada. Os resultados de eficácia com base num seguimento adicional de sete meses encontram-se resumidos na Tabela 10 e Figura 4.

Tabela 10: Resultados de eficácia no KEYNOTE-054

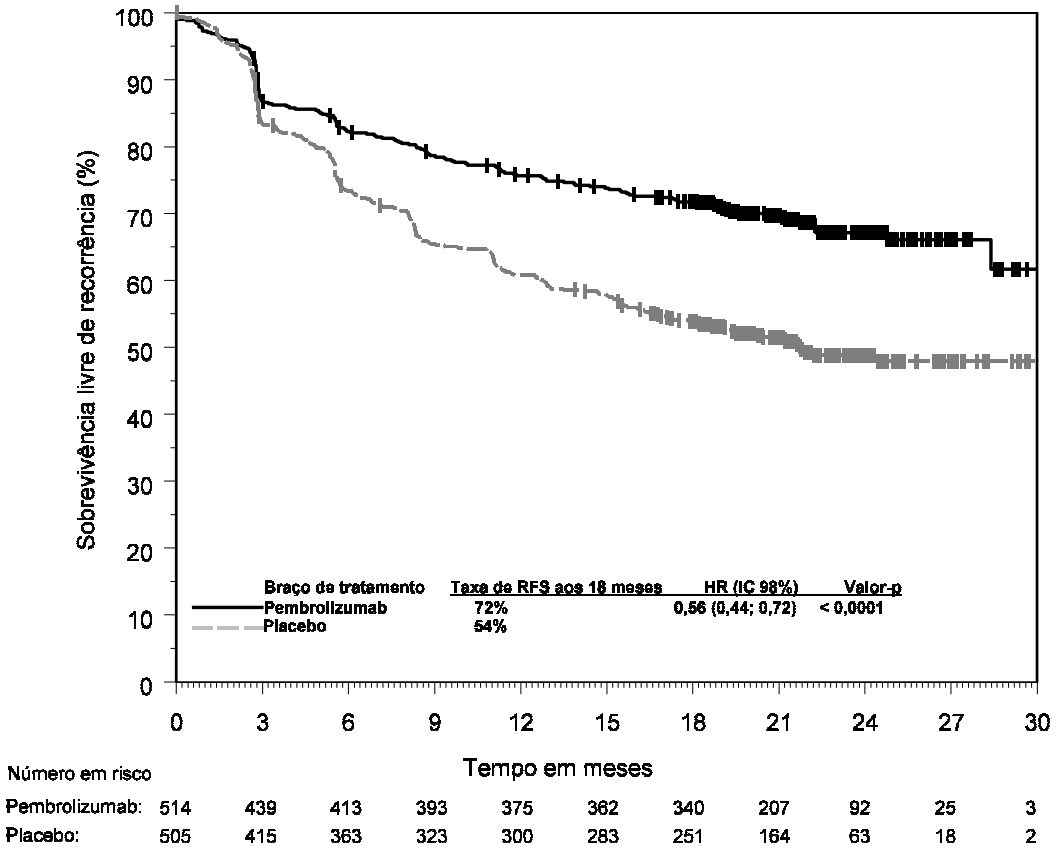
Parâmetro de avaliação	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514**	**Placebo n=505**
Número (%) de doentes com acontecimento	158 (31%)	246 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	21,7 (17,1; NA)
*Hazard ratio** (IC 98%)	0,56 (0,44; 0,72)	
Valor-p (log-rank estratificado)	< 0,0001	
RFS a 6 meses		
Taxa RFS	82%	73%
RFS a 12 meses		
Taxa RFS	76%	61%
RFS a 18 meses		
Taxa RFS	72%	54%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

NA = não alcançada

O KEYNOTE-054 incluiu doentes de acordo com o AJCC, 7ªedição, e foi efetuada uma análise da RFS a um subgrupo de acordo com o AJCC, 8ª edição, após os resultados de RFS do estudo serem notificados. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na RFS para os doentes aleatorizados no braço de pembrolizumab em comparação com placebo, na população global com melanoma em estadio III ressecado de acordo com o AJCC, 7ª edição. O melanoma em estadio IIIA de acordo com o AJCC 8ª edição identifica uma população de doentes com um melhor prognóstico em comparação com o estadio IIIA de acordo com o AJCC, 7ª edição. De acordo com a classificação do AJCC, 8ª edição, um total de 82 indivíduos foram classificados com estadio IIIA; 42 no braço de pembrolizumab e 40 no braço de placebo; com um total de 13 eventos de RFS; 6 no braço de pembrolizumab e 7 no braço de placebo. Há dados limitados sobre os indivíduos com estadio IIIA de acordo com AJCC, 8ª edição, no momento desta análise da RFS.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)



Embora a análise em doentes com tumores PD-L1 positivos fosse um parâmetro de avaliação co-primário, foram realizadas análises a sub-grupos pré-definidos em doentes cujos tumores eram PD-L1 negativos, mutação BRAF positiva ou negativa. A Tabela 11 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1 e estado de mutação BRAF.

Tabela 11: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 e estado de mutação BRAF no KEYNOTE-054

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas**	**Placebo**	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas**	**Placebo**
	PD-L1 positivo		**PD-L1 negativo**	
	n=428	**n=425**	**n=59**	**n=57**
RFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
Taxa RFS a 6 meses	84%	75%	81%	64%
	mutação BRAF positiva		**mutação BRAF negativa**	
	n=245	**n=262**	**n=233**	**n=214**
RFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
Taxa RFS a 6 meses	83%	73%	80%	72%

*Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

CPCNP

KEYNOTE-024: Estudo controlado em doentes com CPCNP não previamente tratados

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, aberto, controlado, para o tratamento do CPCNP metastático não previamente tratado. Os doentes tinham tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=154) ou a escolha do investigador de quimioterapia contendo platina (n=151; incluindo pemetrexedo+carboplatina, pemetrexedo+cisplatina, gemcitabina+cisplatina, gemcitabina+carboplatina, ou paclitaxel+carboplatina. Doentes com CPCNP não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo.). Os doentes foram tratados com pembrolizumab até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento podia continuar apesar da progressão da doença se o doente estivesse clinicamente estável e se fosse considerado pelo investigador que obtinha benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK; doenças auto-imunes que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. A avaliação da resposta tumoral foi feita a cada 9 semanas. Doentes a fazer quimioterapia que experimentaram progressão da doença confirmada por avaliação independente puderam cruzar para receber pembrolizumab.

Entre os 305 doentes no KEYNOTE-024, as características basais incluíam: idade mediana de 65 anos (54% tinham 65 anos ou mais); 61% sexo masculino; 82% caucasianos, 15% asiáticos; e 35% e 65% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. As características da doença eram de histologia escamosa (18%) e não-escamosa (82%); M1 (99%); e metástases cerebrais (9%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a PFS avaliada por revisão central independente em ocultação (*blinded independent central review* - BICR) utilizando o RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). A Tabela 12 resume as principais medidas de eficácia para toda a população com intenção de tratar (ITT). Os resultados PFS e ORR são notificados a partir de uma análise interina de um seguimento mediano de 11 meses. Os resultados OS são notificados a partir da análise final de um seguimento mediano de 25 meses.

Tabela 12: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-024

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor-p[†]	<0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	73 (47%)	96 (64%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,63 (0,47; 0,86)	
Valor-p[†]	0,002	
Mediana em meses (IC 95%)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
% Resposta completa	4%	1%
% Resposta parcial	41%	27%
Duração da resposta[‡]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% com duração ≥ 6 meses	88%[§]	59%[¶]

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

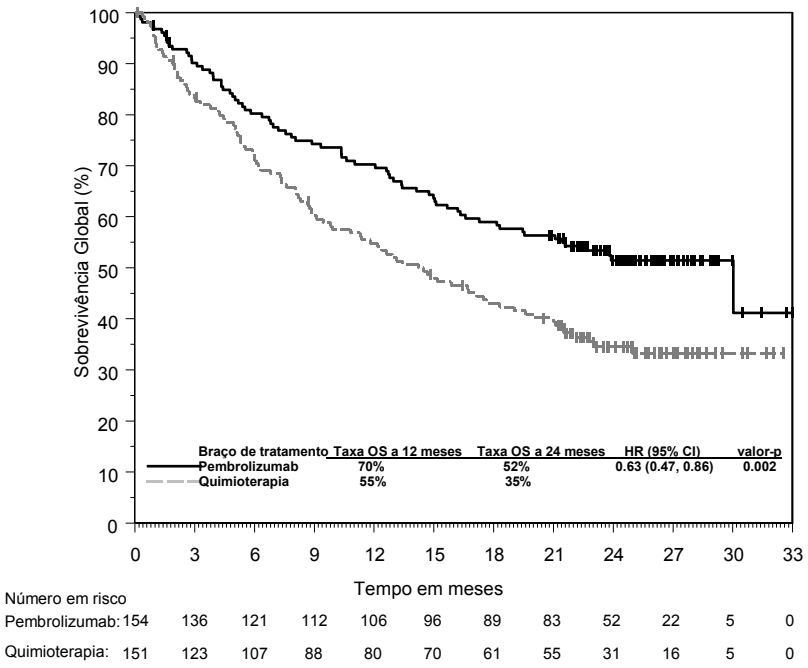
§ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 43 doentes com respostas de 6 meses ou mais

¶ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 16 doentes com respostas de 6 meses ou mais

NA = não disponível

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)



Numa análise do subgrupo, foi observado um benefício de sobrevivência reduzido com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia num baixo número de doentes que nunca foram fumadores; no entanto, devido ao baixo número de doentes, não podem ser retiradas conclusões definitivas destes dados.

KEYNOTE-042: Estudo controlado em doentes com CPCNP não previamente tratados
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram também avaliadas no KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, controlado, para o tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático não previamente tratado. A concepção do estudo foi idêntica à do KEYNOTE-024, com excepção dos doentes terem tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 1% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=637) ou a escolha do investigador de quimioterapia contendo platina (n=637; incluindo pemetrexedo+carboplatina ou paclitaxel+carboplatina. Doentes com CPCNP não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo). A avaliação do estadio do tumor foi feita a cada 9 semanas durante as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas daí em diante.

Entre os 1.274 doentes no KEYNOTE-042, 599 (47%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais desses 599 incluíam: idade mediana de 63 anos (45% tinham 65 anos ou mais); 69% sexo masculino; 63% caucasianos e 32% asiáticos; 17% hispânicos ou latinos; e 31% e 69% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. As características da doença eram de histologia escamosa (37%) e não-escamosa (63%); estadio IIIA (0,8%); estadio IIIB (9%); estadio IV (90%); e metástases cerebrais tratadas (6%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para doentes em que os tumores expressavam PD-L1 com um TPS ≥ 1% aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia (HR 0,82; IC 95% 0,71; 0,93 na análise final) e em doentes em que os tumores expressavam PD-L1

TPS ≥ 50% aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia. A Tabela 13 resume as principais medidas de eficácia para a população TPS ≥ 50% na análise final realizada de um seguimento mediano de 15,4 meses. A curva Kaplan-Meier para OS para a população TPS ≥ 50% com base na análise final é monstrada na Figura 7.

Tabela 13: Resultados de eficácia (PD-L1 TPS ≥ 50%) no estudo KEYNOTE-042

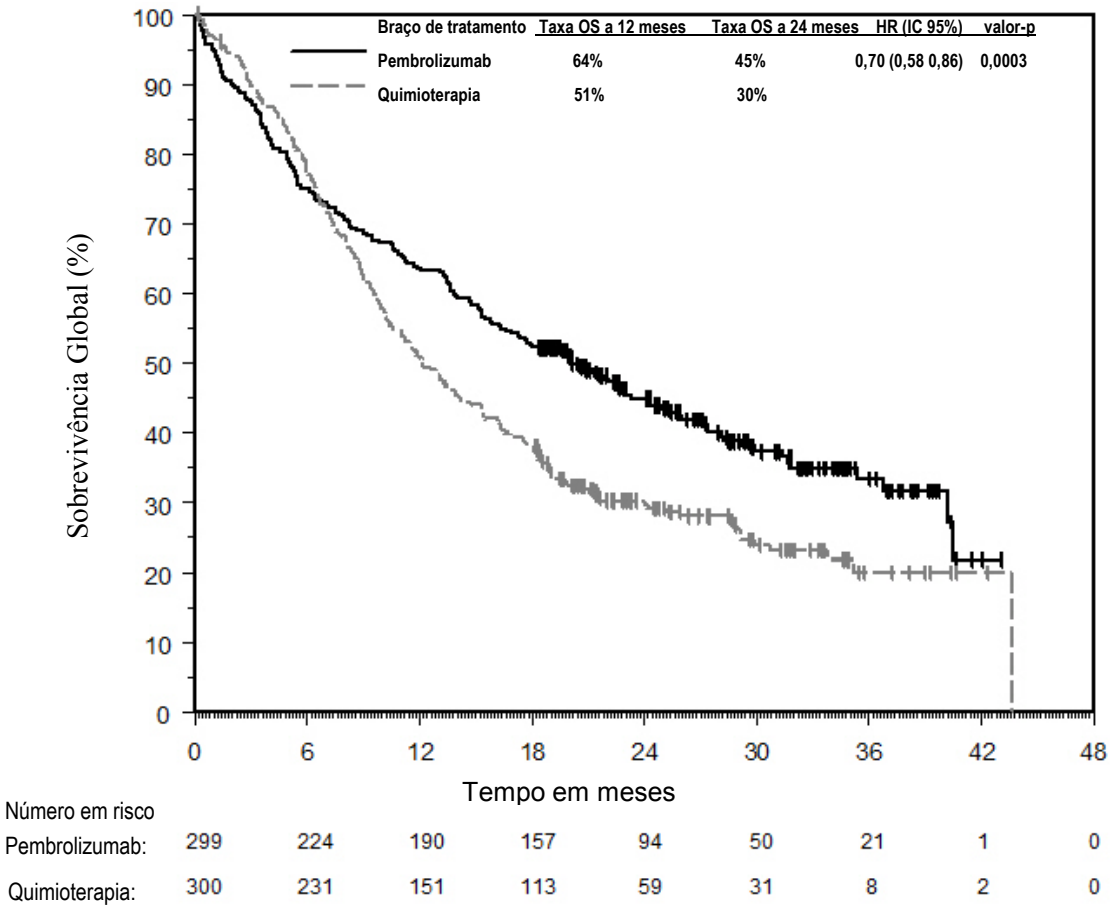
Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=299**	**Quimioterapia n=300**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	180 (60%)	220 (73%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
Valor-p[†]	0,0003	
Mediana em meses (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	238 (80%)	250 (83%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana em meses (IC 95%)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
% Resposta completa	1%	0.3%
% Resposta parcial	38%	32%
Duração da resposta[‡]		
Mediana em meses (intervalo)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% com duração ≥ 18 meses	57%	34%

[*] *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

[†] Com base no teste log-rank estratificado

[‡] Com base nos doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (doentes que expressaram PD-L1 com um TPS ≥ 50%, população com intenção de tratar)



Os resultados de uma análise exploratória post-hoc de subgrupo indicaram uma tendência para benefício reduzido da sobrevivência com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia, durante os primeiros 4 meses e durante toda a duração do tratamento, em doentes que nunca foram fumadores. No entanto, devido à natureza exploratória dessa análise de subgrupo, não é possível tirar conclusões definitivas.

KEYNOTE-189: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CPCNP não-escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo foi avaliada no estudo KEYNOTE-189, um estudo multicêntrico, aleatorizado, com controlo ativo, de dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram CPCNP não-escamoso metastático, sem tratamento prévio sistémico para CPCNP metastático e sem alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK. Não eram elegíveis os doentes com doença autoimune que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes:

- Pembrolizumab 200 mg com pemetrexedo 500 mg/m^2 e cisplatina 75 mg/m^2 ou carboplatina AUC 5 mg/ml/min, de acordo com a escolha do investigador, por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos seguida de pembrolizumab 200 mg e pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa a cada 3 semanas (n=410)

- Placebo com pemetrexedo 500 mg/m^2 e cisplatina 75 mg/m^2 ou carboplatina AUC 5 mg/ml/min, de acordo com a escolha do investigador, por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos seguida de placebo e pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa a cada 3 semanas (n=206)

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão de doença definida por RECIST 1.1 determinada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão de doença definida por RECIST determinada por BICR ou além da descontinuação de pemetrexedo se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Para os doentes que completaram 24 meses de tratamento ou que tiveram uma resposta completa, o tratamento com pembrolizumab poderia ser reiniciado em caso de progressão da doença e administrado até 1 ano adicional. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 6 e 12 semanas, e a cada 9 semanas a partir daí. Os doentes que receberam placebo e quimioterapia que experimentaram progressão da doença confirmada por avaliação independente receberam pembrolizumab em monoterapia.

Entre os 616 doentes no KEYNOTE-189, as características basais incluíram: idade mediana de 64 anos (49% tinham 65 anos ou mais); 59% sexo masculino; 94% caucasianos e 3% asiáticos; 43% e 56% respetivamente com estado de performance ECOG 0 ou 1; 31% PD-L1 negativos (TPS < 1%); e 18% com metástases cerebrais com tratamento ou sem tratamento na inclusão do estudo. Um total de 67 doentes no braço de placebo e quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 doentes adicionais receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, avaliadas por BICR utilizando RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi 10,5 meses (intervalo: 0,2 a 20,4 meses). A Tabela 14 resume os principais parâmetros de eficácia. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 8 e 9.

Tabela 14: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-189

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=410**	**Placebo + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=206**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	127 (31%)	108 (52%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor-p†	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (NA, NA)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	244 (60%)	166 (81%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor-p†	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de resposta objetiva		
ORR‡ % (IC 95%)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Resposta completa %	0,5%	0,5%
Resposta parcial %	47%	18%
Valor-p§	< 0,0001	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% com duração ≥ 6 meses¶	81%	63%
% com duração ≥ 9 meses¶	60%	44%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
§ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo estado do PD-L1, de quimioterapia contendo platina e de tabagismo
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = não disponível

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)

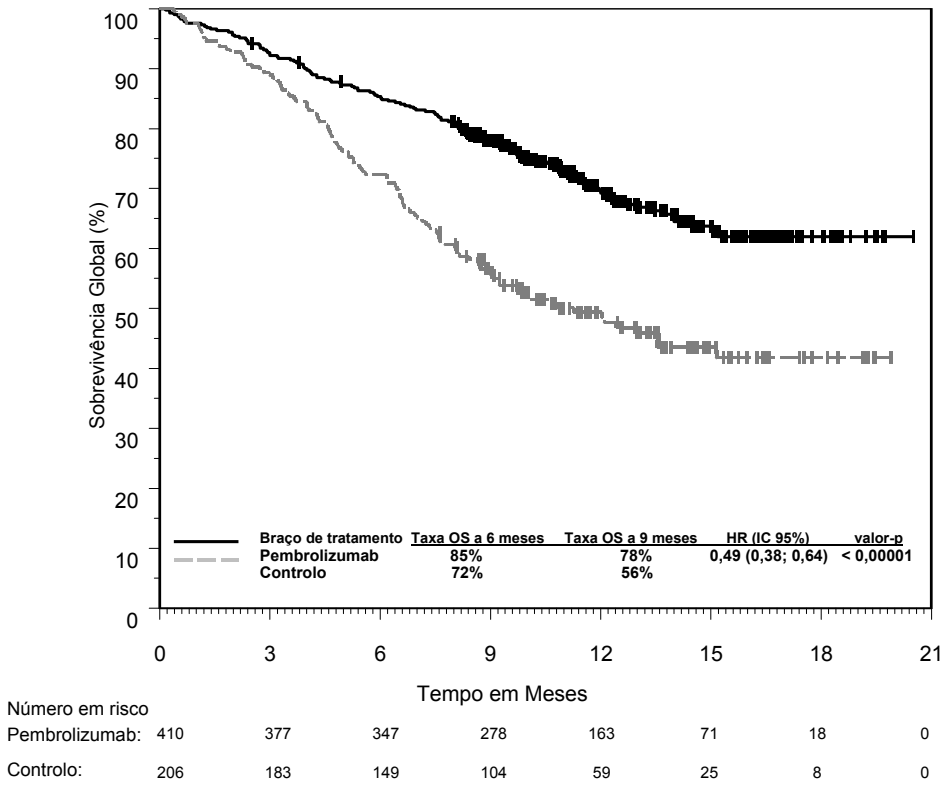
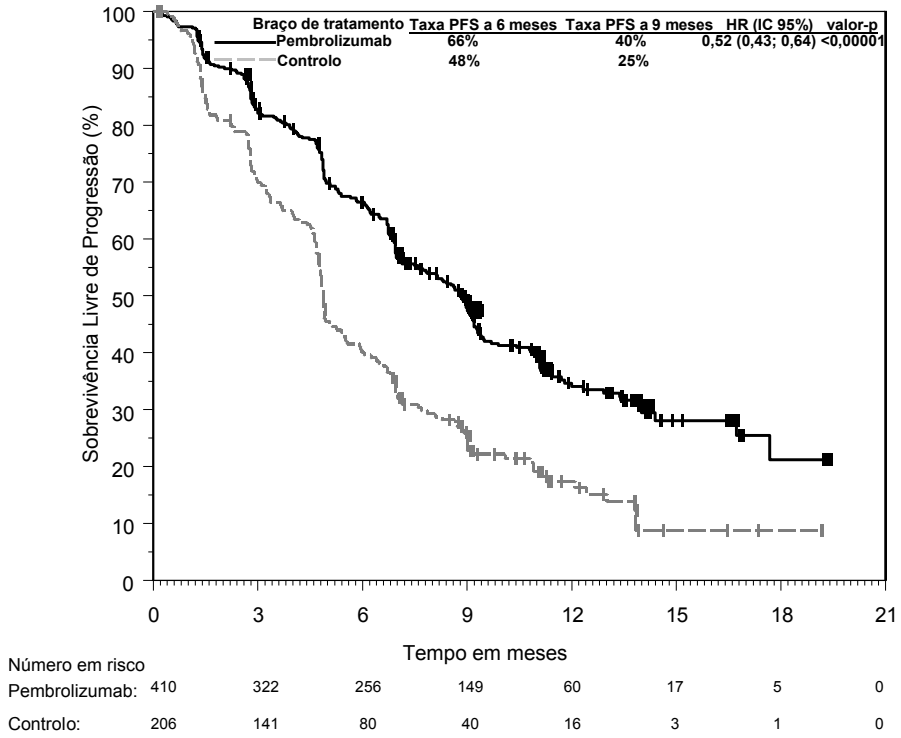


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-189 em doentes que tinham PD-L1 TPS < 1% [combinação com pembrolizumab: n=127 (31%) vs. quimioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [combinação com pembrolizumab: n=128 (31%) vs. quimioterapia: n=58 (28%) ou ≥ 50% [combinação com pembrolizumab: n=132 (32%) vs. quimioterapia: n=70 (34%)] (ver Tabela 15).

Tabela 15: Resultados de eficácia por Expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-189

Parâmetro de avaliação	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		**TPS 1 a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* *Hazard ratio* (terapêutica de combinação com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foram incluídos no estudo KEYNOTE-189 um total de 57 doentes com CPCNP com idade ≥ 75 anos (35 na combinação com pembrolizumab e 22 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=2,09 [IC 95% 0,84; 5,23] no OS e HR=1,73 [IC 95% 0,77; 3,90] no PFS para a terapêutica de combinação com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia e segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

KEYNOTE-407: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CPCNP escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel foi avaliada no estudo KEYNOTE-407, um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CPCNP escamoso metastático, independentemente do estado de expressão PD-L1do tumor e nenhum tratamento sistémico prévio para a doença metastática. Não eram elegíveis os doentes com doença autoimune que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. A aleatorização foi estratificada pela expressão PD-L1 do tumor (TPS < 1% [negativo] vs TPS ≥ 1%), paclitaxel ou nab-paclitaxel de acordo com a escolha do investigador e região geográfica (Ásia Oriental vs. Ásia não Oriental). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento via perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg e carboplatina AUC 6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m^2 no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas. Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1.
- Placebo e carboplatina AUC 6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos e paclitaxel 200 mg/m^2 no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, seguido de placebo a cada 3 semanas.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até progressão de doença definida por RECIST 1.1 determinada por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab for permitida para além da progressão de doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico.

Os doentes no braço de tratamento com placebo receberam pembrolizumab como um agente único no momento de progressão de doença.

A avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 6 semanas até à semana 18, a cada 9 semanas até à semana 45 e a cada 12 semanas a partir daí.

Um total de 559 doentes foram aleatorizados. As características da população do estudo foram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 29 a 88); 55% tinham 65 anos ou mais; 81% sexo masculino; 77% caucasianos; com estado de performance ECOG 0 (29%) ou 1 (71%); e 8% com metástases cerebrais tratadas na inclusão do estudo. Trinta e cinco por cento tinham expressão de PD-L1 do tumor TPS < 1% [negativo]; 19% eram da Ásia Oriental; e 60% receberam paclitaxel.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração de resposta, avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi 7,8 meses (intervalo: 0,1 a 19,1 meses). A Tabela 16 resume os principais parâmetros de eficácia. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 10 e 11.

Tabela 16: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-407

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS		
Número de acontecimentos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,9 (13,2; NA)	11,3 (9,5; 14,8)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor-p†	0,0008	
PFS		
Número de acontecimentos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,3; 5,7)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	
Valor-p†	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	58% (52; 64)	38% (33; 44)
Resposta completa %	1,4%	2,1%
Resposta parcial %	57%	36%
Valor-p‡	< 0,0001	
Duração da resposta		
Duração mediana da resposta em meses (intervalo)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% com duração ≥ 6 meses§	62%	40%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base no método de Miettinen e Nurminen
§ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = não disponível

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no KEYNOTE-407

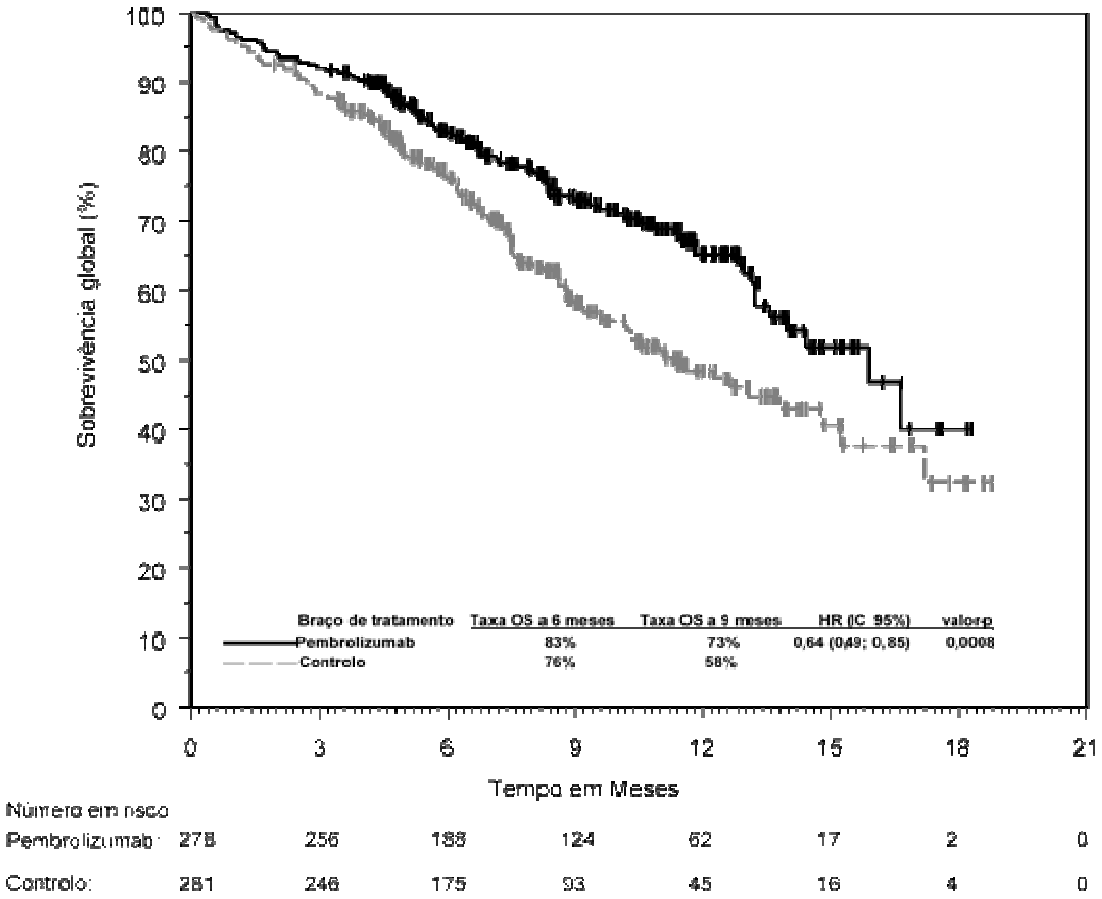
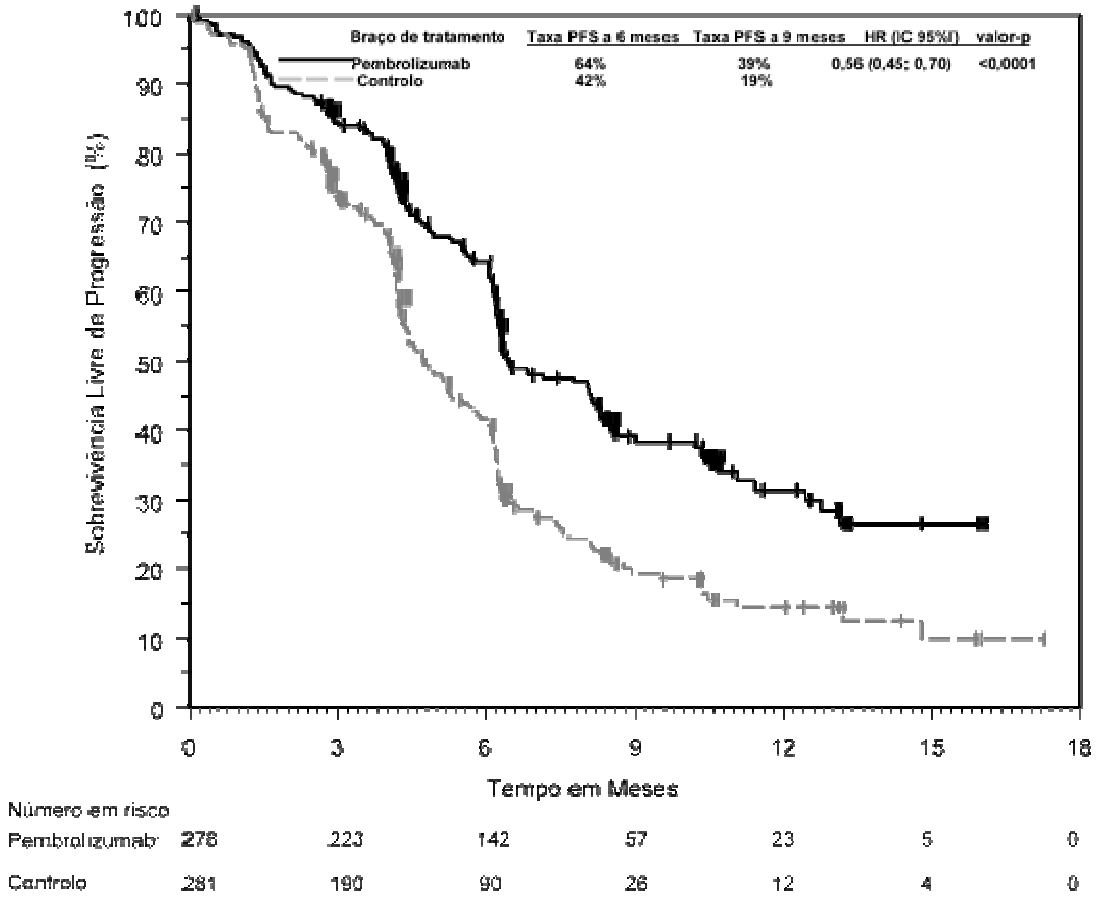


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-407



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-407 em doentes que tinham PD-L1 TPS < 1% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=95 (34%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=99 (35%)], TPS 1% a 49% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=103 (37%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=104 (37%)] ou TPS ≥ 50% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=73 (26%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=73 (26%)] (ver Tabela 17).

Tabela 17: Resultados de eficácia por Expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-407

Parâmetro de avaliação	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		**TPS 1a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,38; 0,98)		0,57 (0,36; 0,90)		0,64 (0,37; 1,10)	
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,47; 0,98)		0,56 (0,39; 0,80)		0,37 (0,24; 0,58)	
ORR %	63%	40%	50%	41%	60%	33%

* *Hazard ratio* (terapêutica de combinação com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foram incluídos no estudo KEYNOTE-407 um total de 65 doentes com CPCNP com idade ≥ 75 anos de idade (34 na terapêutica de combinação com pembrolizumab e 31 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=0,96 [IC 95% 0,37;2,52] na OS, um HR=0,60 [IC 95% 0,29;1,21] na PFS e um

ORR de 47% e 42% para a terapêutica de combinação com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia e segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

KEYNOTE-010: Estudo controlado de doentes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-10, um estudo controlado, multicêntrico, sem ocultação, para o tratamento do CPCNP avançado em doentes previamente tratados com quimioterapia contendo platina. Os doentes tinham expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 1% com base no PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Doentes com ativação da mutação EGFR ou translocação ALK também tiveram progressão da doença com a terapêutica aprovada para essas mutações antes de receber pembrolizumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 (n=344) ou 10 mg/kg (n=346) a cada 3 semanas ou docetaxel numa dose de 75 mg/m^2 cada 3 semanas (n=343) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu doentes com doenças autoimunes, com condição médica que necessita de imunossupressão; ou que tenham recebido mais do que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas.

As características iniciais desta população incluíam: idade mediana de 63 anos (42% tinham 65 anos ou mais); 61% sexo masculino; 72% caucasianos e 21% asiáticos e 34% e 66% respetivamente com estado de performance ECOG 0 e 1. As características da doença eram de histologia escamosa (21%) e não-escamosa (70%); estadio IIIA (2%); estadio IIIB (7%); estadio IV (91%); metástases no cérebro estáveis (15%) e a incidência de mutações cromossómicas foi EGFR (8%) ou ALK (1%). A terapêutica anterior incluiu regime de dupleto baseado em platina (100%); os doentes receberam uma (69%), ou duas ou mais (29%) linhas de tratamento.

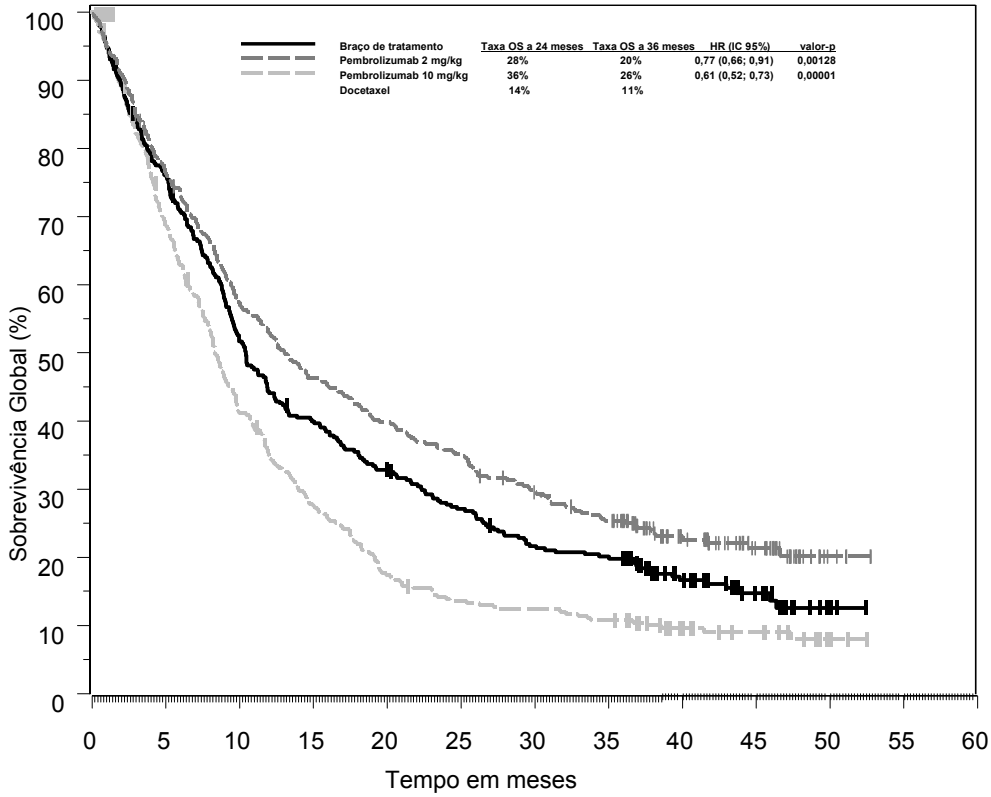
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando o RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta. A Tabela 18 resume os principais parâmetros de eficácia para a população total (TPS ≥ 1%) e para os doentes com TPS ≥ 50% e a Figura 12 apresenta a curva de Kaplan-Meier para OS (TPS ≥ 1%), com base numa análise final com um seguimento mediano de até 42,6 meses.

Tabela 18: Resposta no KEYNOTE-010 ao pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com CPCNP previamente tratados

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas
TPS ≥ 1%			
Número de doentes	344	346	343
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Valor-p[†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Número (%) de doentes com acontecimento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Valor-p[†]	0,065	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Resposta completa %	2%	3%	0%
Resposta parcial %	18%	18%	9%
Duração da resposta[‡,§]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% em curso[¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Número de doentes	139	151	152
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Número (%) de doentes com acontecimento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Resposta completa %	4%	4%	0%
Resposta parcial %	27%	28%	9%
Duração da resposta[‡,§]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% em curso[¶]	55%	47%	8%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com docetaxel) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1
§ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ A resposta em curso inclui todos os respondedores que na altura da análise estavam vivos, livres de progressão, não iniciaram novas terapêuticas anti-neoplásicas e que não se determinou que tivessem sido perdidos durante o seguimento

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-010 por braço de tratamento (doentes com expressão de PD-L1 TPS ≥ 1%, população com intenção de tratar)



Número em risco

Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaxel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Os resultados de eficácia foram idênticos para os braços de 2 mg/kg e 10 mg/kg de pembrolizumab. Os resultados de eficácia para OS foram consistentes independentemente da idade do espécime de tumor (novo vs. de arquivo) com base numa comparação intergrupos.

Na análise de um subgrupo, foi observado um benefício reduzido na sobrevivência do pembrolizumab em comparação com o docetaxel, para doentes que nunca foram fumadores ou doentes com tumores que acolhem mutações de ativação EGFR que receberam pelo menos quimioterapia com base em platina e um inibidor tirosinoquinase; no entanto, não se pode tirar qualquer conclusão destes dados, devido ao pequeno número de doentes.

Não foi estabelecida a eficácia e a segurança do pembrolizumab em doentes com tumores que não expressam o PD-L1.

Linfoma de Hodgkin clássico
KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: Estudos sem ocultação em doentes com LHc recidivado ou refratário
A eficácia do pembrolizumab foi investigada no KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013, dois estudos sem ocultação, multicêntricos para tratamento de 241 doentes com LHc. Estes estudos incluíram doentes que

falharam ASCT e BV, que não eram elegíveis para ASCT por não alcançarem remissão completa ou parcial com quimioterapia de resgate e falharam BV, ou falharam ASCT e não receberam BV. Cinco indivíduos não eram elegíveis para ASCT devido a outras razões que não a falência da quimioterapia de resgate. Ambos os estudos incluíam doentes independentemente da expressão de PD-L1. Doentes com pneumonite não infeciosa, ativa, transplante alogénico nos últimos 5 anos (ou >5 anos mas com GVHD), doença autoimune ativa ou uma condição médica que requer imunossupressão não foram elegíveis para qualquer um dos estudos. Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=210; KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg cada 2 semanas (n=31; KEYTRUDA-013) até toxicidade inaceitável ou progressão de doença confirmada.

Entre os doentes do KEYNOTE-087, as características basais incluíram idade mediana 35 anos (9% com 65 anos ou mais); 54% homens; 88% caucasianos; 49% e 51% tinham um estado de performance ECOG entre 0 e 1, respetivamente. O número mediano de linhas de tratamento prévias administradas para o tratamento de LHc foi de 4 (intervalo de 1 a 12). Oitenta e um por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 35% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Sessenta e um por cento dos doentes tinha recebido Auto-SCT, 38% não eram elegíveis para transplante, 17% não tinha utilizado brentuximab vedotina previamente e 36% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença incluíram 80% esclerose nodular, 11% celularidade mista, 4% predomínio linfocítico e 2% depleção linfocitária.

Entre os doentes do KEYNOTE-013, as características basais foram idade mediana 32 anos (7% com 65 anos ou mais); 58% homens; 94% caucasianos; e 45% e 55% tinham um estado de performance ECOG entre 0 e 1, respetivamente. O número mediano de linhas de tratamento prévias administradas para o tratamento de LHc foi de 5 (intervalo de 2 a 15). Oitenta e quatro por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 35% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Setenta e quatro por cento dos doentes tinham recebido Auto-SCT, 26% não eram elegíveis para transplante e 45% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença foram 97% esclerose nodular e 3% celularidade mista.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia (ORR e CRR) foram avaliados por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do International Working Group (IWG). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a duração da resposta, PFS e OS. A resposta foi avaliada no KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 cada 12 e 8 semanas, respetivamente, com a primeira avaliação planeada pós-inicial na Semana 12. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19: Resultados de eficácia nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087[a]	KEYNOTE-013[b]
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=31
Taxa de resposta objetiva[c]		
ORR % (IC 95%)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Remissão completa	22%	19%
Remissão parcial	47%	39%
Duração da resposta[c]		
Mediana em meses (intervalo)	11,1 (0,0+; 11,1)[d]	Não alcançada (0,0+; 45,6+)[e]
% com duração ≥ 6 meses	76%[f]	80%[g]
% com duração ≥ 12 meses	---	70%[h]
Tempo para a resposta		
Mediana em meses (intervalo)	2,8 (2,1; 8,8)[d]	2,8 (2,4; 8,6)[e]
PFS[c]		
Número (%) de doentes com acontecimento	70 (33%)	19 (61%)
Mediana em meses (IC 95%)	11,3 (10,8; Não alcançada)	11,4 (4,9; 27,8)
Taxa PFS a 6 meses	72%	66%
Taxa PFS a 9 meses	62%	---
Taxa PFS a 12 meses	---	48%
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	4 (2%)	6 (19%)
Taxa OS a 6 meses	99,5%	100%
Taxa OS a 12 meses	97,6%	87,1%

[a] Tempo de seguimento mediano de 10,1 meses
[b] Tempo de seguimento mediano de 52,8 meses
[c] Avaliadas por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do International Working Group (IWG) pelo PET CT scans
[d] Com base nos doentes (n=145) com uma resposta pela revisão independente
[e] Com base nos doentes (n=18) com uma resposta pela revisão independente
[f] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 31 doentes com respostas de 6 meses ou mais
[g] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 9 doentes com respostas de 6 meses ou mais
[h] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 7 doentes com respostas de 12 meses ou mais

Segurança e eficácia em doentes idosos
No global, 20 doentes com LHc ≥ 65 anos foram tratados com pembrolizumab nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013. Os dados desses doentes são muito limitados para tirar conclusões sobre a segurança e eficácia nesta população.

Carcinoma urotelial
KEYNOTE-045: Estudo controlado em doentes com carcinoma urotelial que receberam previamente quimioterapia contendo platina
A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-045, um estudo controlado, multicêntrico, aberto, aleatorizado (1:1), para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes com progressão da doença, em tratamento ou após tratamento com quimioterapia contendo platina. Os doentes têm que ter recebido regimes de tratamento de primeira linha contendo platina para doença localmente avançada/metastática ou tratamento neoadjuvante/adjuvante, com recorrência/progressão ≤ 12 meses após completar o tratamento. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=270) ou um dos seguintes regimes de quimioterapia,

de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) ou vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Os doentes foram tratados com pembrolizumab até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento poderia continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com doença autoimune, uma condição clínica que requer imunossupressão e doentes com mais de 2 linhas de quimioterapia prévia para carcinoma urotelial metastático. Doentes com estado de performance ECOG 2 tinham que ter hemoglobina ≥ 10 g/dl, não podiam ter metástases hepáticas e tinham que ter recebido a última dose do anterior tratamento de quimioterapia ≥ 3 meses antes do recrutamento. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas a partir daí.

Entre os 542 doentes aleatorizados no KEYNOTE-045, as características basais foram: idade mediana 66 anos (intervalo: 26 a 88), 58% com 65 anos ou mais; 74% homens; 72% caucasianos e 23% asiáticos; 56% tinham um estado de performance ECOG 1 e 1% tinham um estado de performance ECOG 2; e 96% tinham doença M1 e 4% doença M0. Oitenta e sete por cento dos doentes tinham metástases viscerais, incluindo 34% com metástases hepáticas. Oitenta e seis por cento tinha tumor primário no trato inferior e 14% tinham tumor primário no trato superior. Quinze por cento dos doentes tinham progressão da doença após tratamento prévio com quimioterapia neoadjuvante/adjuvante contendo platina. Vinte e um por cento tinham recebido previamente dois regimes sistémicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos doentes receberam previamente cisplatina, 23% receberam previamente carboplatina e 1% receberam tratamento com outros regimes terapêuticos contendo platina.

Os parâmetros primários de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram ORR (avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1) e duração da resposta. A Tabela 20 resume as principais medidas de eficácia para a população com intenção de tratar na análise final. Na figura 13 é apresentada a curva de Kaplan-Meier para OS com base na análise final. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS e ORR para doentes aleatorizados para pembrolizumab em comparação com quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e quimioterapia relativamente à PFS.

Tabela 20: Resposta no KEYNOTE-045 ao pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=270**	**Quimioterapia n=272**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	200 (74%)	219 (81%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor-p[†]	< 0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Número (%) de doentes com acontecimento	233 (86%)	237 (87%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
Valor-p[†]	0,313	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Taxa de resposta objetiva[‡]		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Valor-p[§]	< 0,001	
Resposta completa	9%	3%
Resposta parcial	12%	8%
Doença estável	17%	34%
Duração da resposta[‡,¶]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥12 meses	35 (68%)	5 (35%)

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

† Com base no teste log-rank estratificado

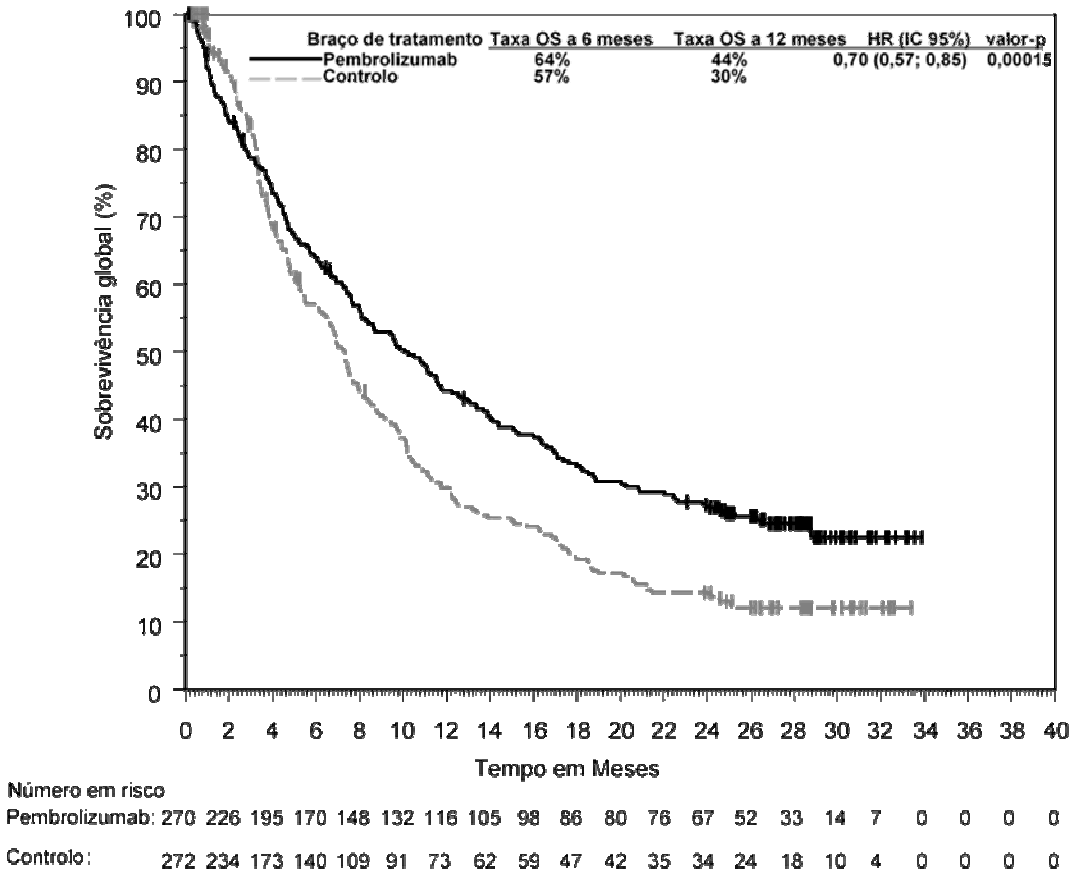
‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

¶ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

\# Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-045 por braço de tratamento (população com intenção de tratar)



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-045 em doentes que tinham PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. quimioterapia: n= 176 (65%)] ou ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. quimioterapia: n= 90 (33%)] tanto no braço de tratamento de pembrolizumab como no braço de tratamento de quimioterapia (ver Tabela 21).

Tabela 21: OS por Expressão de PD-L1

Expressão de PD-L1	Pembrolizumab	Quimioterapia	
	OS por Expressão de PD-L1 Número (%) de doentes com acontecimento*		*Hazard Ratio*† (IC 95%)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Com base na análise final

† *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Os resultados reportados pelos doentes (PROs) foram avaliados utilizando EORTC QLQ-C30. Para os doentes em tratamento com pembrolizumab foi observado um tempo de deterioração no estado de saúde global EORTC QLQ-C30/QoL mais prolongado em comparação com quimioterapia escolhida pelo investigador (HR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Durante as 15 semanas de seguimento, os doentes tratados com pembrolizumab tiveram um estado global de saúde estável (QoL, enquanto os tratados com a quimioterapia indicada pelo investigador tiveram um declínio no estado global de saúde. Estes resultados

devem ser interpretados no contexto do desenho de estudo sem ocultação e consequentemente com precaução.

KEYNOTE-052: Estudo sem ocultação em doentes com carcinoma urotelial que não são elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina

A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-052, um estudo multicêntrico sem ocultação, para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes que não eram elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina. Os doentes receberam pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento poderia continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma condição clínica que exigisse imunossupressão. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas a partir daí.

Entre os 370 doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina, as característica basais foram: idade mediana 74 anos (82% com 65 anos ou mais); 77% homens; e 89% caucasianos e 7% asiáticos. Oitenta e oito por cento tinham doença M1 e 12% tinham doença M0. Oitenta e cinco por cento dos doentes tinham metástases viscerais, incluindo 21% com metástases hepáticas. As causas para não elegibilidade com cisplatina incluíram: clearance basal da creatinina < 60 ml/min (50%), estado de performance ECOG 2 (32%), estado de performance ECOG 2 e clearance basal da creatinina < 60 ml/min (9%) e outras (falência cardíaca de Classe III, neuropatia periférica de Grau 2 ou superior e perda auditiva de Grau 2 ou superior, 9%). Noventa por cento dos doentes não tinham tido tratamento prévio e 10% receberam tratamento prévio com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina. Oitenta e um por cento tinham tumor primário no trato inferior e 19% dos doentes tinham tumor primário no trato superior.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram duração da resposta, PFS e OS. A Tabela 22 resume os principais parâmetros de eficácia para a população em estudo na análise final com base num tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,1; 41,2 meses) para todos os doentes.

Tabela 22: Resposta no KEYNOTE-052 ao pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina

Parâmetro de avaliação	**n=370**
Taxa de resposta objetiva*	
ORR %, (IC 95%)	29% (24; 34)
Taxa de controlo da doença†	47%
Resposta completa	9%
Resposta parcial	20%
Doença estável	18%
Duração da resposta	
Mediana em meses (intervalo)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% com duração ≥ 6 meses	81%‡
Tempo para a resposta	
Mediana em meses (intervalo)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediana em meses (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Taxa PFS a 6 meses	33%
Taxa PFS a 12 meses	22%
OS	
Mediana em meses (IC 95%)	11,3 (9,7; 13,1)
Taxa OS a 6 meses	67%
Taxa OS a 12 meses	47%

* Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1
† Com base na melhor resposta da doença estável ou melhoria
‡ Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 84 doentes com resposta a 6 meses ou mais

Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-052 em doentes que tinham tumores que expressavam PD-L1 com uma CPS < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n=110; 30%) com base no PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (ver Tabela 23).

Tabela 23: ORR e OS por Expressão de PD-L1

Parâmetro de avaliação	**CPS < 10 N=251**	**CPS ≥ 10 N=110**
Taxa de resposta objetiva*		
ORR %, (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Mediana em meses (IC 95%)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Taxa OS a 12 meses	41%	61%

* Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

O KEYNOTE-361 é um estudo clínico a decorrer de Fase III, aleatorizado, controlado, sem ocultação, de pembrolizumab com ou sem combinação com quimioterapia à base de platina versus quimioterapia como primeira linha de tratamento em indivíduos com carcinoma urotelial avançado ou metastático. Os dados preliminares de uma revisão inicial mostraram uma sobrevivência reduzida com pembrolizumab em

monoterapia em doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS < 10, comparado com quimioterapia padrão.

Com base numa recomendação de um *Data Monitoring Committee* externo, a inclusão no braço de pembrolizumab em monoterapia foi interrompida para os doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS < 10. O braço de pembrolizumab em monoterapia permanece aberto apenas para doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10. Os indivíduos cujos tumores expressam PD-L1 CPS < 10 já incluídos no braço de pembrolizumab em monoterapia podem continuar o tratamento. A aleatorização para os braços de quimioterapia e quimioterapia-pembrolizumab permanece aberta.

Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço
KEYNOTE-048: Estudo controlado de monoterapia e terapêutica combinada em doentes com CCECP não previamente tratados no cenário de doença recorrente ou metastática
A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-048, um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, controlado, em doentes com CCECP da cavidade oral, faringe ou laringe, recorrente ou metastático, confirmado histologicamente, não previamente submetidos a terapêutica sistémica para doença recorrente ou metastática e considerados incuráveis por terapêutica local. O estudo excluiu doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento, ou uma situação clínica que necessitavam de imunossupressão. Os doentes foram estratificados por expressão de PD-L1 do tumor (TPS ≥ 50% ou < 50%), estadio HPV (positivo ou negativo) e ECOG PS (0 vs.1). Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para cada um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas
- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m^2 a cada 3 semanas e 5-FU 1.000 mg/m^2/d 4 dias de perfusão contínua a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU)
- Cetuximab com dose de carga de 400 mg/m^2 e depois 250 mg/m^2 uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m^2 a cada 3 semanas e 5-FU 1.000 mg/m^2/d 4 dias de perfusão contínua a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU)

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST 1.1 determinada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida para além da progressão da doença definida por RECIST caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 9 semanas durante 24 meses.

Entre os 882 doentes no KEYNOTE-048, 754 (85%) tinham tumores que expressavam PD-L1 com um CPS ≥ 1 com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais destes 754 doentes incluíam: idade mediana de 61 anos (intervalo: 20 a 94); 36% tinham 65 anos ou mais; 82% sexo masculino; 74% caucasianos e 19% asiáticos; 61% com um estado de performance ECOG 1; e 77% antigos/atuais fumadores. As características da doença eram: 21% HPV positivo e 95% tinham doença de estadio IV (21% estadio IVa, 6% estadio IVb e 69% estadio IVc).

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliada por BICR de acordo com RECIST 1.1). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para todos os doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia em comparação com o tratamento padrão (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,87) e em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 1 aleatorizados para pembrolizumab em monoterapia em comparação com o tratamento padrão. As tabelas 24 e 25 resumem os principais resultados de eficácia para pembrolizumab em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com um CPS ≥ 1 na análise final do KEYNOTE-048 realizada num seguimento mediano de 13 meses para pembrolizumab em combinação com quimioterapia e um

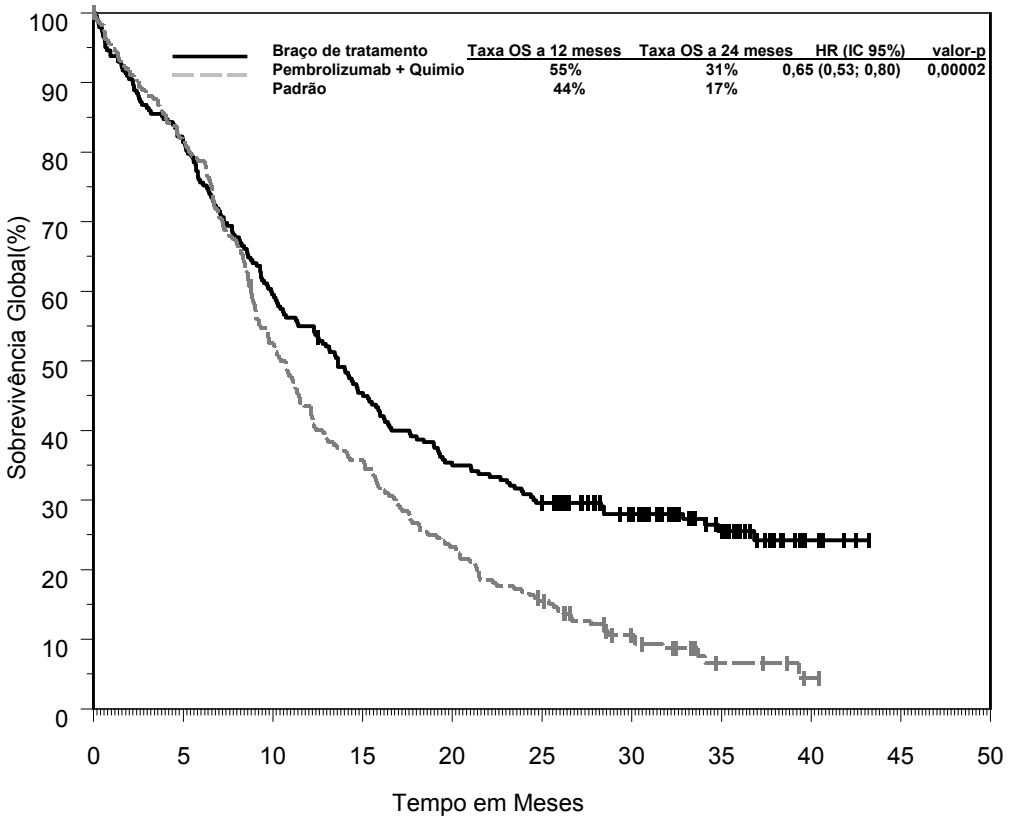
seguimento mediano de 11,5 meses para pembrolizumab em monoterapia. As curvas de Kaplan-Meier para OS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 14 e 15.

Tabela 24: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=242**	**Tratamento Padrão* n=235**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,6 (10,7;15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
Valor-p‡	0,00002	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana em meses (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
Valor-p‡	0,03697	
Taxa de resposta objetiva		
ORR§ % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	30%	33%
Valor-p¶	0,4586	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+;31,5+)
% em curso ≥ 6 meses	54%	34%

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado HPV (positivo vs. negativo) e estado PD-L1 (fortemente positivo vs. não fortemente positivo)

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)



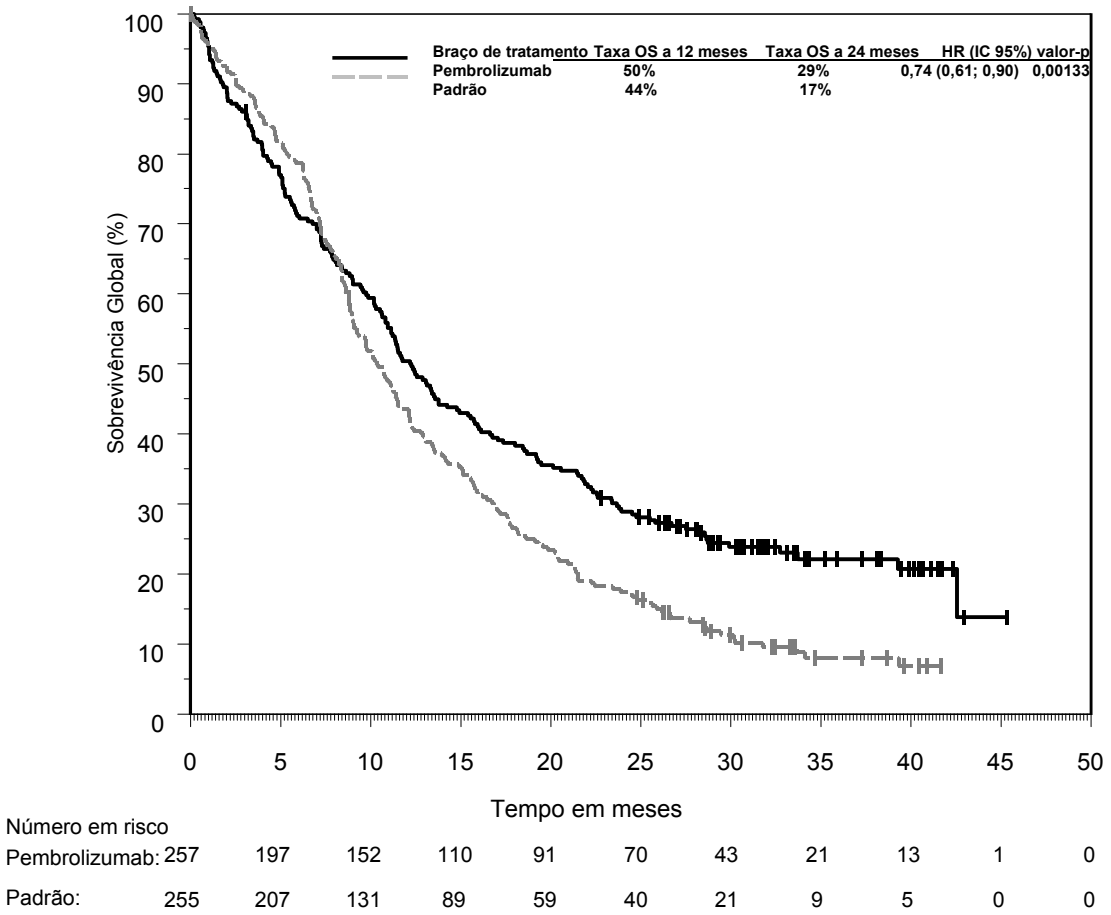
Número em risco											
Pembrolizumab + Quimio:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Padrão:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabela 25: Resultados de eficácia para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab n=257	Tratamento Padrão* n=255
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
Valor-p‡	0,00133	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
Valor-p‡	0,89580	
Taxa de resposta objetiva		
ORR§ % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta completa	5%	3%
Resposta parcial	14%	32%
Valor-p¶	1,0000	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% em curso ≥ 6 meses	81%	36%

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado HPV (positivo vs. negativo) e estado PD-L1 (fortemente positivo vs. não fortemente positivo)

Figure 15: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Foi realizada uma análise no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab mais quimioterapia: n=126 (49%) vs. tratamento padrão: n=110 (43%) e pembrolizumab em monoterapia: n=133 (52%) vs. tratamento padrão: n=122 (48%)] (ver Tabela 26).

Tabela 26: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS ≥ 20)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=126	Tratamento Padrão* n=110	Pembrolizumab em Monoterapia n=133	Tratamento Padrão* n=122
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Mediana em meses (IC 95%)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Valor-p‡	0,00044		0,00010	
Taxa OS a 6 meses (IC 95%)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Taxa OS a 12 meses (IC 95%)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Taxa OS a 24 meses (IC 95%)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)
Mediana em meses (IC 95%)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Valor-p‡	0,02951		0,46791	
Taxa PFS a 6 meses (IC 95%)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Taxa PFS a 12 meses (IC 95%)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Taxa PFS a 24 meses (IC 95%)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Taxa de resposta objetiva				
ORR§ % (IC 95%)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Duração da resposta				
Número de respondedores	54	42	31	44
Mediana em meses (intervalo)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Foi realizada uma análise exploratória do subgrupo no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 1 a < 20 [pembrolizumab mais quimioterapia: n=116 (45%) vs. tratamento padrão: n=125 (49%) e pembrolizumab em monoterapia: n=124 (48%) vs. tratamento padrão: n=133 (52%)] (ver Tabela 27).

Tabela 27: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1 a < 20)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=116	Tratamento Padrão* n=125	Pembrolizumab em Monoterapia n=124	Tratamento Padrão* n=133
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Mediana em meses (IC 95%)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Taxa OS a 6 meses (IC 95%)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83.8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Taxa OS a 12 meses (IC 95%)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Taxa OS a 24 meses (IC 95%)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Taxa PFS a 6 meses (IC 95%)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Taxa PFS a 12 meses (IC 95%)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Taxa PFS a 24 meses (IC 95%)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Taxa de resposta objetiva				
ORR‡ % (IC 95%)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Duração da resposta				
Número de respondedores	34	42	18	45
Mediana em meses (intervalo)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

KEYNOTE-040: Estudo controlado em doentes com CCECP previamente tratados com quimioterapia contendo platina

A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-040, um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, controlado para o tratamento de CCECP recorrente ou metastático histologicamente confirmado da cavidade oral, faringe ou laringe em doentes que tiveram progressão da doença durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina administrada para o tratamento de CCECP recorrente ou metastático ou após quimioterapia contendo platina administrada como parte de terapêutica de indução, concomitante ou adjuvante e doentes que não eram passíveis de tratamento local com intenção curativa. Os doentes foram estratificados pela expressão de PD-L1 (TPS ≥ 50%), estadio HPV e estado de performance ECOG e depois distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber tanto pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=247) ou um de três tratamentos padrão (n=248): metotrexato 40 mg/m^2 uma vez por semana (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas (n=99) ou cetuximab 400 mg/m^2 dose inicial e depois 250 mg/m^2 uma vez por semana (n=71). O tratamento poderia continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador

considerasse que continuava a ter benefício clínico. O estudo excluiu doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento, uma condição médica que necessitava de imunossupressão, ou que tivessem recebido tratamento prévio com 3 ou mais regimes sistémicos para o tratamento de CCECP recorrente e/ou metastático. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 9 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 52, e depois a cada 9 semanas até aos 24 meses.

Entre os 495 doentes no KEYNOTE-040, 129 (26%) tinham tumores que expressavam PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais destes 129 doentes incluíam: idade mediana de 62 anos (40% tinham 65 anos ou mais); 81% sexo masculino; 78% caucasianos; 11% asiáticos e 2% negros; 23% e 77% com um estado de performance ECOG 0 ou 1, respetivamente; e 19% com tumores HPV positivos. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes tinham doença M1 e a maioria tinha doença no estadio IV (32% estadio IV, 14% estadio IVa, 4% estadio IVb e 44% estadio IVc). Dezasseis por cento (16%) tinham progressão da doença após tratamento com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina e 84% tinham recebido previamente 1-2 regimes sistémicos para doença metastática.

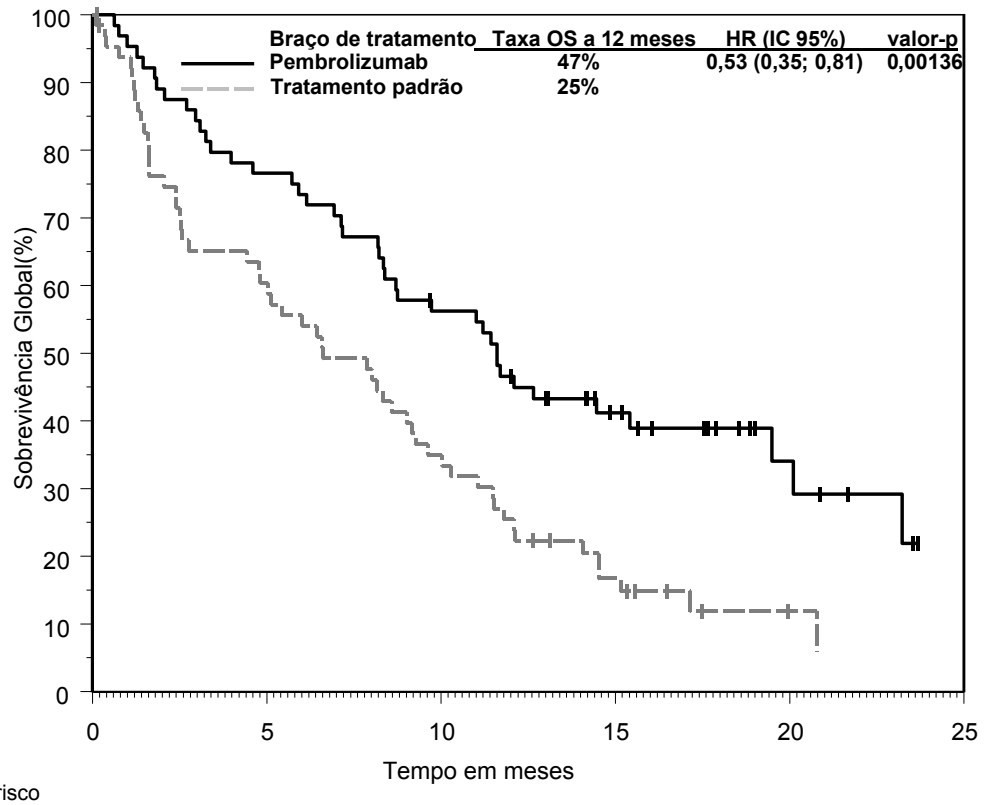
O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS na população ITT. A análise inicial resultou num HR para OS de 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01) com um valor-p de um lado de 0,0316. A mediana de OS foi 8,4 meses com pembrolizumab em comparação com 7,1 meses com o tratamento padrão. A Tabela 28 resume as principais medidas de eficácia para a população com TPS ≥ 50%. A curva de Kaplan-Meier para OS para a população com TPS ≥ 50% é mostrada na Figura 16.

Tabela 28: Eficácia de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com CCECP com TPS ≥ 50% que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina no KEYNOTE-040

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=64	Tratamento Padrão* n=65
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio[†] (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor-p[‡]	0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Número (%) de doentes com acontecimento	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio[†] (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
Valor-p[‡]	0,003	
Mediana em meses (IC 95%)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Taxa (%) aos 6 meses (IC 95%)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Taxa de resposta objetiva[§]		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Valor-p[¶]	0,0009	
Resposta completa	5%	2%
Resposta parcial	22%	8%
Doença estável	23%	23%
Duração da resposta[§,#]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançado (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Número (%[Þ]) de doentes com duração ≥6 meses	9 (66)	2 (50)

[*] Metotrexato, docetaxel ou cetuximab
[†] *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com tratamento padrão) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
[‡] Valor-p de um lado com base no teste log-rank
[§] Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1
[¶] Com base no método de Miettinen e Nurminen
[#] Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
[Þ] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-040, doentes com expressão de PD-L1 (TPS ≥ 50%)



Número em risco						
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Tratamento padrão:	65	38	22	9	2	0

Carcinoma de células renais
KEYNOTE-426: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CCR sem tratamento prévio
A eficácia de pembrolizumab em combinação com axitinib foi avaliada no KEYNOTE-426, um estudo aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, com controlo ativo conduzido em doentes com CCR avançado com componente de células claras, independentemente do estado de expressão de PD-L1 do tumor e das categorias dos grupos de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma situação clínica que necessitava de imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por categorias de risco (favorável *versus* intermédio *versus* alto) e região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* "Resto do Mundo"). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas em combinação com axitinib 5 mg por via oral, duas vezes por dia. Foi permitido o aumento da dose de axitinib para 7 mg duas vezes por dia aos doentes que toleraram axitinib 5 mg duas vezes por dia por 2 ciclos de tratamento consecutivos (i.e. 6 semanas) sem reações adversas ao axitinib > Grau 2 relacionadas com o tratamento e com pressão arterial bem controlada a ≤ 150/90 mm Hg. Foi permitido o aumento de dose de axitinib para 10 mg duas vezes por dia utilizando os mesmos critérios. Axitinib poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes por dia e subsequentemente para 2 mg duas vezes por dia para gerir toxicidade.
- sunitinib 50 mg por via oral, uma vez por dia durante 4 semanas e de seguida sem tratamento durante 2 semanas.

O tratamento com pembrolizumab e axitinib continuou até progressão de doença, definida por RECIST v1.1 verificada por BICR ou confirmada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou até um máximo de 24 meses para pembrolizumab. A administração de pembrolizumab e axitinib foi permitida além da progressão de doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que estava a obter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi efetuada na inclusão do estudo, na Semana 12 após aleatorização, a cada 6 semanas até à Semana 54, e daí em diante a cada 12 semanas. Foram realizados exames analíticos de bioquímica e hematologia a cada ciclo.

Foram aleatorizados um total de 861 doentes. As características da população em estudo eram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 26 a 90); 38% tinham 65 anos ou mais; 73% do sexo masculino; 79% Caucasianos e 16% Asiáticos; 80% tinham uma Escala de Desempenho de Karnofsky (EDK) 90-100 e 20% tinham EDK 70-80; a distribuição dos doentes pelas categorias de risco do IMDC foi 31% favorável, 56% intermédio e 13% alto.

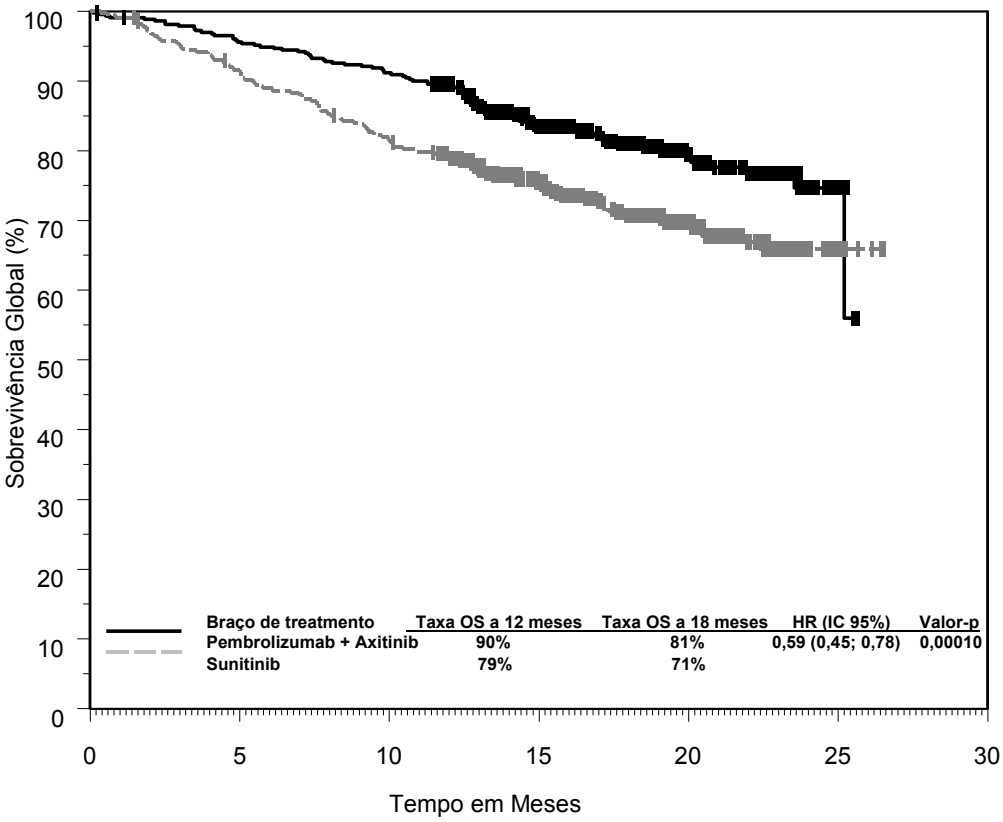
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi de 12,8 meses (intervalo: 0,1 a 21,5 meses). A Tabela 29 resume as principais medidas de eficácia da análise interina pré-especificada. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS, baseadas num seguimento adicional de quatro meses, são apresentadas nas Figuras 17 e 18.

Tabela 29: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Número de acontecimentos (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançada (NA, NA)	Não alcançada (NA, NA)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor-p[†]	0,00005	
PFS[‡]		
Número de acontecimentos (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor-p[†]	0,00012	
Taxa de resposta objetiva		
ORR[§] % (IC 95%)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Resposta completa	6%	2%
Resposta parcial	53%	34%
Valor-p[¶]	< 0,0001	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥ 6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥ 12 meses	58 (71%)	26 (62%)

[*] Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
[†] Com base no teste log-rank estratificado
[‡] Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1
[§] Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
[¶] Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por grupos de risco IMDC e região geográfica
[#] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier
NA = Não disponível

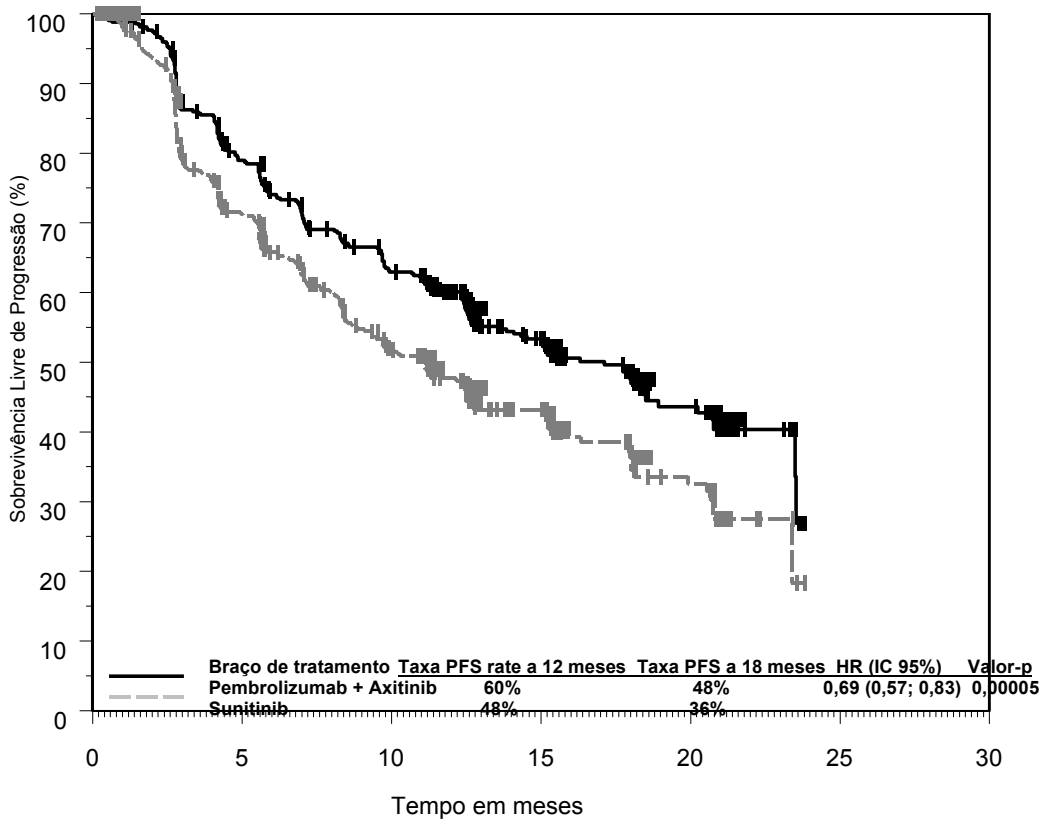
Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)*



Número em risco							
Pembrolizumab + Axitinib:	432	411	392	275	133	9	0
Sunitinib:	429	389	346	230	111	6	0

* O Valor-p é nominal. Ver a Tabela 29 para o Valor-p do teste inferencial de OS baseado na análise interina pré-especificada, na qual foi atingida significância estatística.

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)*



Número em risco							
Pembrolizumab + Axitinib:	432	324	247	145	51	0	0
Sunitinib:	429	277	175	90	32	0	0

*O Valor-p é nominal. Ver a Tabela 29 para o Valor-p do teste inferencial de PFS baseado na análise interina pré-especificada, na qual foi atingida significância estatística.

Foi realizada a análise de subgrupos no recrutamento do KEYNOTE-426 em doentes com PD-L1 CPS ≥ 1 [combinação pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)]; CPS < 1 [combinação pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)], e em doentes com categorias de risco IMDC de favorável [combinação pembrolizumab/axitinib: n=138 (32%) vs. sunitinib: n=131 (31%)]; intermédio [combinação pembrolizumab/axitinib: n=238 (55%) vs. sunitinib: n=246 (57%)]; e alto [combinação pembrolizumab/axitinib: n=56 (13%) vs. sunitinib: n=52 (12%)]. Os benefícios de OS e PFS foram observados independentemente do nível de expressão de PD-L1.
O estudo KEYNOTE-426 não foi desenvolvido para avaliar a eficácia de subgrupos individuais. A Tabela 30 resume as medidas de eficácia da análise interina pré-especificada por categoria de risco IMDC.

Tabela 30: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426 por Categoria de Risco IMDC

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Axitinib N = 432**	**Sunitinib N = 429**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
OS	**Taxa de OS a 12 meses, % (IC 95%)**		**OS HR (IC 95%)**
Favorável	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermédio	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Alto	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)

PFS	Mediana (IC 95%), meses		PFS HR (IC 95%)
Favorável	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermédio	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Alto	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
ORR confirmado	**% (IC 95%)**		**Diferença ORR, % (IC 95%)**
Favorável	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermédio	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Alto	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = não disponível

Foi realizada uma análise atualizada de OS quando os doentes tinham um seguimento mediano de 16,6 meses (intervalo: 0,1 a 26,3 meses). No momento desta análise, o *hazard ratio* na população total (IC 95%) era 0,59 (0,45; 0,78), com 84/432 (19,4%) eventos no braço de combinação e 122/429 (28,4%) eventos no braço de sunitinib. A taxa OS a 12 meses foi de 89,5% (IC 95%, 86,2; 92,1) para pembrolizumab em combinação com axitinib e 78,8% (IC 95%, 74,7; 82,4) para sunitinib. A taxa OS a 18 meses foi de 81,0% (IC 95%, 76,7; 84,6) para pembrolizumab em combinação com axitinib e 70,7% (IC 95%, 65,8; 75,1) para sunitinib. Para a categoria de risco IMDC, o *hazard ratio* da OS para o grupo de risco favorável foi 0,94 (IC 95%, 0,43; 2,07) para o grupo de risco intermédio o *hazard ratio* da OS foi 0,52 (IC 95%, 0,36; 0,75), e para o grupo de risco alto o *hazard ratio* da OS foi 0,50 (IC 95%, 0,29; 0,87).

<u>População pediátrica</u>
No KEYNOTE-051, 154 doentes pediátricos (60 crianças com idade entre 6 meses e menos de 12 anos e 94 adolescentes com idades entre 12 e 18 anos) com melanoma avançado ou tumores sólidos ou linfoma PD-L1 positivos em estadios avançados, em recaída ou refratários, receberam pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas. Todos os doentes receberam uma mediana de 3 doses (intervalo 1-35 doses) de pembrolizumab, com 130 doentes (84,4%) a receber 2 doses ou mais de pembrolizumab. Os participantes foram recrutados a partir de 28 tipos diferentes de tumores. Os tipos de tumores mais frequentes por histologia foram linfoma de Hodgkin (11,7%), glioblastoma multiforme (9,1%), neuroblastoma (6,5%), osteossarcoma (6,5%) e melanoma (5,2%). Dos 154 doentes incluídos, 134 tinham tumores sólidos, 18 linfoma de Hodgkin, e 2 outros tipos de linfoma. Em doentes com tumores sólidos e outros linfomas, a ORR foi 5,9%, nenhum doente teve uma resposta completa e 8 doentes (5,9%) tiveram resposta parcial. Na população de linfoma de Hodgkin, a ORR foi 50,0%, 2 doentes (11,1%) tiveram uma resposta completa e 7 doentes (38,9%) uma resposta parcial.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com pembrolizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de linfoma de Hodgkin (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de pembrolizumab foi estudada em 2.993 doentes com melanoma irressecável ou metastático, CPCNP, ou carcinoma que receberam doses num intervalo de 1 a 10 mg/kg a cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg a cada 3 semanas ou 200 mg a cada 3 semanas.

<u>Absorção</u>
Pembrolizumab é administrado por via intravenosa e, como tal, está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição
Consistente com uma distribuição extravascular limitada, o volume de distribuição do pembrolizumab no estado estacionário é pequeno (~6,0 l; CV: 20%). Como esperado para um anticorpo, o pembrolizumab não se liga às proteínas plasmáticas de forma específica.

Biotransformação
Pembrolizumab é catabolizado através de vias não específicas; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

Eliminação
A depuração (CL) de pembrolizumab é aproximadamente 23% inferior (média geométrica 195 ml/dia [CV%: 40%]) após alcançar a alteração máxima no estado estacionário em comparação com a primeira dose (252 ml/dia [CV%: 37%]); esta diminuição na CL com o tempo não é considerada clinicamente significativa. O valor médio geométrico (CV%) para o tempo de semivida terminal é 22 dias (32%) no estado estacionário.

Linearidade/não linearidade
A exposição ao pembrolizumab, expressa pela concentração máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de tempo de concentração no plasma (AUC) aumentou proporcionalmente dentro de intervalo da dose para a eficácia. As concentrações de pembrolizumab no estado estacionário foram alcançadas às 16 semanas de doses repetidas com um regime de administração a cada 3 semanas e a acumulação sistémica foi de 2,1 vezes. A mediana das concentrações mínimas (C_{min}) no estado estacionário foi de aproximadamente 22 mcg/ml, com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e 29 mcg/ml, com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas. A área sob a curva concentração-tempo mediana no estado estacionário durante 3 semanas ($AUC_{0\text{-}3semanas}$) foi de 794 mcg·dia/ml com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e de 1.053 mcg·dia/ml com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas.

Após a administração de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas em doentes com LHc, a C_{min} mediana no estado estacionário foi até 40% superior do que a dos outros tipos de tumores tratados com a mesma dosagem; no entanto o intervalo através das concentrações é similar. Não existem diferenças notáveis na C_{max} mediana entre o LHc e outros tipos de tumor. Com base nos dados de segurança disponíveis no LHc e outros tipos de tumor, estas diferenças não são clinicamente significativas.

Populações especiais
Os efeitos de várias covariáveis sobre a farmacocinética do pembrolizumab foram avaliados em análises de farmacocinética de população. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração de pembrolizumab: idade (intervalo de 15-94 anos), sexo, raça, compromisso renal ligeiro ou moderado, compromisso hepático ligeiro e carga tumoral. A relação entre o peso corporal e depuração suporta a utilização quer da dose fixa quer da dose com base no peso para providenciar um controlo de exposição adequado e similar. As concentrações de pembrolizumab com dosagem baseada no peso a 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes pediátricos (2 a 17 anos) é comparável à dos adultos com a mesma dose.

Compromisso renal
O efeito do compromisso renal sobre a depuração do pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética de população em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, em comparação com doentes com função renal normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração do pembrolizumab entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático
O efeito do compromisso hepático sobre a depuração de pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética da população em doentes com compromisso hepático ligeiro (conforme definido

utilizando os critérios de disfunção hepática do *US National Cancer Institute*) em comparação com doentes com função hepática normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de pembrolizumab entre doentes com compromisso hepático ligeiro e função hepática normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do pembrolizumab foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos cinamolgos administrados com doses intravenosas de 6, 40 ou 200 mg/kg uma vez por semana no estudo de 1 mês e uma vez a cada duas semanas no estudo de 6 meses, seguido de um período sem tratamento de 4 meses. Não foram observados achados de importância toxicológica e o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) em ambos os estudos foi ≥ 200 mg/kg, o que produziu múltiplos de exposição de 19 e 94 vezes a exposição em seres humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg, respetivamente. O múltiplo de exposição entre o NOAEL e uma dose em seres humanos de 200 mg foi 74.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com pembrolizumab. Pensa-se que a via do PD-1/PD-L1 está envolvida na manutenção de tolerância ao feto ao longo da gravidez. Tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em aumento da perda fetal.

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com pembrolizumab. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos, não foram observados efeitos relevantes nos órgãos reprodutores masculinos e femininos; no entanto, muitos dos animais nestes estudos não eram sexualmente maduros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
3 anos.

Após reconstituição
Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída ou diluída deve ser utilizada imediatamente. A solução reconstituída ou diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas no total após reconstituição, pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 15 ml, fechado com uma rolha cinzenta de bromobutilo e um selo de alumínio com uma capsula *flip-off* de cor abacate, contendo 50 mg de pembrolizumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração

- Antes da reconstituição, o frasco para injetáveis do pó liofilizado pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25°C) até 24 horas.
- Adicionar asseticamente 2,3 ml de água para injetáveis para obter uma solução a 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA. Cada frasco contém uma quantidade adicional de 10 mg (0,4 ml) para assegurar a recolha de 50 mg de KEYTRUDA por frasco. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.
- Para evitar a formação de espuma, verter a água ao longo das paredes do frasco e não diretamente sobre o pó liofilizado.
- Rodar lentamente o frasco para permitir a reconstituição do pó liofilizado. Aguardar até 5 minutos para as bolhas se dissiparem. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA reconstituído é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeite o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 50 mg/ml (5%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída ou diluída deve ser utilizada imediatamente. A solução reconstituída ou diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas no total após reconstituição, pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de utilizar. Na solução diluída podem ser observadas partículas proteicas translúcidas a brancas. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão com filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, não pirogénio de baixa ligação às proteínas, ou adicionar filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de julho de 2015
Data da última renovação: 24 de março de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pembrolizumab.
Cada ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirrecetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) (isótopo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, pH 5,2 – 5,8.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a resseção completa (ver secção 5.1).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP)
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com proporção de marcação das células tumorais (TPS - *tumour proportion score*) ≥ 50% sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK.

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas não-escamoso metastático em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK.

KEYTRUDA em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel está indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de células não-pequenas escamoso metastático em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS ≥ 1% e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia. Doentes

com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido a terapêutica alvo antes do tratamento com KEYTRUDA.

Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV.

Carcinoma urotelial
KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - *combined positive score*) ≥ 10 (ver secção 5.1).

Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP)
KEYTRUDA em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irressecável, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um TPS ≥ 50% e quando existe progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (ver secção 5.1).

Carcinoma de células renais (CCR)
KEYTRUDA em combinação com axitinib está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento de cancro.

Teste ao PD-L1 para doentes com CPCNP, carcinoma urotelial ou CCECP
Para o tratamento com KEYTRUDA em monoterapia, é recomendado realizar o teste à expressão tumoral de PD-L1 utilizando um teste validado para selecionar os doentes com CPCNP ou carcinoma urotelial não previamente tratados (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Doentes com CCECP devem ser selecionados para tratamento com KEYTRUDA em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) com base na expressão de PD-L1 no tumor confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Posologia
A dose recomendada de KEYTRUDA em monoterapia é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

A dose recomendada de KEYTRUDA como parte da terapêutica combinada é 200 mg a cada 3 semanas administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento inicial transitório do tamanho do tumor ou aparecimento de pequenas novas lesões durante os primeiros meses de tratamento, seguido de redução do volume tumoral). Recomenda-se a continuação do tratamento dos doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença, até que seja confirmada a progressão da doença.

Para o tratamento adjuvante do melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano.

Atrasar doses ou interrupção definitiva (ver também secção 4.4)
Não são recomendadas reduções da dose de KEYTRUDA. Para gerir as reações adversas, KEYTRUDA deve ser suspenso ou interrompido conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendação de modificação do tratamento para KEYTRUDA

Reações adversas imunitárias	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Pneumonite	Grau 2	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Graus 3 ou 4, ou Grau 2 recorrente	Interromper definitivamente
Colite	Graus 2 ou 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Interromper definitivamente
Nefrite	Grau 2 com creatinina > 1,5 a ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau ≥3 com creatinina > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
Endocrinopatias	Insuficiência suprarrenal e hipofisite de Grau 2	Suspender tratamento até estar controlado com substituição hormonal
	Insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Graus 3 ou 4 Diabetes tipo 1 associada a hiperglicemia de Grau ≥ 3 (glucose > 250 mg/dl ou > 13,9 mmol/l) ou associada com cetoacidose Hipertiroidismo de Grau ≥ 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1* Para doentes com endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4 que melhorem para Grau 2 ou inferior, e estejam controlados com substituição hormonal, se indicado, pode ser considerada a continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides, se necessário. De outra forma o tratamento deve ser interrompido.
	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo pode ser gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento.

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Modificação do tratamento
Hepatite **NOTA:** para doentes com CCR tratados com **pembrolizumab em combinação com axitinib** com enzimas hepáticas aumentadas, ver as orientações para dosagem a seguir a esta tabela.	Grau 2 com aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes LSN	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT > 5 vezes o LSN ou a bilirrubina total > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
	No caso de metástases no fígado com aumentos de Grau 2 dos valores iniciais da AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT ≥ 50% e que dure ≥1 semana	Interromper definitivamente
Reações cutâneas	Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau 4 ou confirmação de SSJ ou NET	Interromper definitivamente
Outras reações adversas imunitárias	Com base na gravidade e tipo de reação (Grau 2 ou Grau 3) Miocardite de Graus 3 ou 4 Encefalite de Graus 3 ou 4 Síndrome de Guillain-Barré de Graus 3 ou 4 Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1* Interromper definitivamente Interromper definitivamente
Reações relacionadas com a perfusão	Graus 3 ou 4	Interromper definitivamente

Nota: os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para os acontecimentos adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

* Se a toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Graus 0-1 no período de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA, ou caso não seja possível reduzir a dose de corticosteroide para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia em 12 semanas, KEYTRUDA deve ser interrompido definitivamente.

A segurança de reiniciar o tratamento com pembrolizumab em doentes que tiveram previamente miocardite imunitária não é conhecida.

KEYTRUDA, em monoterapia ou como terapêutica combinada, deve ser interrompido definitivamente para reações adversas imunitárias de Grau 4 ou Grau 3 recorrente, a menos que indicado na Tabela 1.

Para toxicidade hematológica de Grau 4, apenas em doentes com LHc, KEYTRUDA deve ser suspenso até as reações adversas recuperarem para Graus 0-1.

KEYTRUDA em combinação com axitinib no CCR
Para doentes com CCR tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinib, ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) relativamente à dosagem de axitinib. Quando axitinib é usado em combinação com pembrolizumab, o aumento da dose acima da dose inicial de 5 mg pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais (ver secção 5.1).

Para aumento das enzimas hepáticas em doentes com CCR a ser tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinib:

- Se ALT ou AST ≥ 3 vezes o LSN mas < 10 vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser interrompidos até recuperação destas reações adversas para Graus 0-1. Pode ser considerada corticoterapia. Pode ser considerada a readministração com um único medicamento ou a readministração sequencial com ambos os medicamentos após recuperação. Se for readministrado axitinib, pode ser considerada a redução da dose de acordo com o RCM de axitinib.
- Se ALT ou AST ≥ 10 vezes o LSN ou > 3 vezes o LSN concomitantemente com bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser permanentemente descontinuados e pode ser considerada corticoterapia.

Aos doentes tratados com KEYTRUDA tem de ser dado o cartão de alerta do coente e informação sobre os riscos de KEYTRUDA (ver também o Folheto Informativo).

Populações especiais
Idosos
Não é necessário ajuste posológico para doentes ≥ 65 anos (ver secção 5.1). Dados de doentes ≥ 65 anos são muito limitados para tirar conclusões para a população com LHc (ver secção 5.1). Os dados de pembrolizumab em monoterapia em doentes com melanoma em estadio III ressecado, de pembrolizumab em combinação com axitinib em doentes com CCR avançado, da combinação com quimioterapia em doentes com CPCNP metastático, e de pembrolizumab (com ou sem quimioterapia) em doentes a receber tratamento em primeira linha com CCECP metastático ou recorrente irressecável ≥ 75 anos são limitados (ver secções 4.4 e 5.1).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de KEYTRUDA em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração
KEYTRUDA é para administração intravenosa. Tem de ser administrado por perfusão durante 30 minutos. KEYTRUDA não pode ser administrado por injeção intravenosa ou bólus.

Para as utilizações em combinação, consultar o RCM das terapêuticas concomitantes. Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA deve ser administrado em primeiro lugar.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Avaliação da situação do PD-L1
Ao avaliar a situação do PD-L1 do tumor é importante que seja escolhida uma metodologia robusta e bem validada para minimizar as determinações falso negativo ou falso positivo.

Reações adversas imunitárias
Ocorreram reações adversas relacionadas com o sistema imunitário, incluindo casos graves e fatais, em doentes a receber pembrolizumab. A maioria das reações adversas relacionadas com o sistema imunitário que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram reversíveis e resolvidas com a interrupção do pembrolizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Também ocorreram reações adversas imunitárias após a última dose de pembrolizumab. Reações adversas imunitárias que afetem mais do que um sistema do organismo podem ocorrer simultaneamente.

Na suspeita de reações adversas imunitárias, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o pembrolizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1, deve ser iniciada a redução dos corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos, em doentes cujas reações adversas imunitárias não podem ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossupressores sistémicos.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa recuperar para Grau ≤ 1 e se a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab tem de ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de toxicidade de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que estão controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Pneumonite imunitária
Foi notificada pneumonite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para pneumonite de Grau 2, e interrompido definitivamente para pneumonite de Grau 3, Grau 4 ou Grau 2 recorrente (ver secção 4.2).

Colite imunitária
Foi notificada colite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para colite de Grau 2 ou Grau 3, e interrompido definitivamente para colite de Grau 4 ou Grau 3 recorrente (ver secção 4.2). O risco potencial de perfuração gastrointestinal deve ser considerado.

Hepatite imunitária
Foi notificada hepatite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau 2) e de 1-2 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau ≥ 3) de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido definitivamente (ver secção 4.2).

Nefrite imunitária
Foi notificada nefrite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o pembrolizumab deve ser suspenso para nefrite de Grau 2 e interrompido definitivamente para nefrite de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunitárias
Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo insuficiência suprarrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo com tratamento com pembrolizumab.

No caso de endocrinopatias imunitárias pode ser necessária terapêutica hormonal de substituição prolongada.

Foi notificada insuficiência suprarrenal (primária e secundária) em doentes a receber pembrolizumab. Foi também notificada hipofisite em doentes a receber pembrolizumab. (Ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal e hipofisite (incluindo hipofunção hipofisária) e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para tratar a insuficiência suprarrenal e outras hormonas de substituição conforme clinicamente indicado. Pembrolizumab deve ser suspenso na insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Grau 2 até que o acontecimento esteja controlado com substituição hormonal. Pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido perante insuficiência suprarrenal ou hipofisite de Graus 3 ou 4. Pode ser considerada a continuação do pembrolizumab, após redução dos corticosteroides, se necessário (ver secção 4.2). A função hipofisária e valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar substituição hormonal adequada.

Foi notificada diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Deve ser administrada insulina para a diabetes tipo 1 e o pembrolizumab deve ser suspenso em casos de diabetes tipo 1 associados com hiperglicemia de Grau ≥ 3 ou cetoacidose até que seja atingido o controlo metabólico (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de disfunção tiroideia, incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite em doentes a receber pembrolizumab, que podem ocorrer a qualquer altura durante o tratamento. O hipotiroidismo é mais frequentemente notificado em doentes com CCECP com tratamento prévio de radioterapia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais clínicos e sintomas de disfunção da tiroide. O hipotiroidismo pode ser gerido sintomaticamente. O pembrolizumab deve ser suspenso para hipertiroidismo de Grau ≥ 3 até recuperação para Grau ≤ 1. A função tiroideia e os valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar uma substituição hormonal adequada.

Para doentes com endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4 que melhorem para Grau 2 ou inferior, e estejam controlados com substituição hormonal, se indicado, pode ser considerada a continuação do pembrolizumab após redução dos corticosteroides, se necessário. Caso contrário, o tratamento deve ser interrompido (ver secção 4.2 e 4.8).

Reações adversas cutâneas imunitárias
Foram notificadas reações cutâneas imunitárias graves em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas graves suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o pembrolizumab deve ser suspenso para reações cutâneas de Grau 3 até recuperação para Grau ≤ 1 ou interrompido definitivamente para reações cutâneas de Grau 4, e devem ser administrados corticosteroides (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). No caso de suspeita de SSJ ou NET, o pembrolizumab deve ser suspenso e o doente deve ser referenciado a uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se for confirmada SSJ ou NET, o pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente (ver secção 4.2).

Deve ser utilizada precaução quando se considera a utilização de pembrolizumab em doentes que tiveram previamente uma reação adversa cutânea grave ou ameaçadora de vida em tratamento prévio com outros agentes antineoplásicos imunoestimulantes.

Outras reações adversas imunitárias
Foram notificadas, em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas imunitárias clinicamente significativas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite e mielite (ver secções 4.2 e 4.8).

Com base na gravidade e tipo da reação adversa, pembrolizumab deve ser suspenso para acontecimentos de Grau 2 ou Grau 3 e administrados corticosteroides.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa recuperar para Grau ≤ 1 e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de Grau 4.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente por miocardite, encefalite ou síndrome de Guillain-Barré de Graus 3 ou 4 (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações adversas relacionadas com transplantes

Rejeição de transplante de órgão sólido
No período de pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com pembrolizumab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com pembrolizumab versus o risco de uma possível rejeição de órgão deverá ser considerado nestes doentes.

Complicações do Transplante Alogénico de Células Estaminais Hematopoiéticas (HSCT)

HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab
Foram observados casos de doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD) e doença hepática veno-oclusiva (VOD) em doentes com LHc sujeitos a HSCT alogénico após exposição prévia a pembrolizumab. Até que sejam publicados mais dados, deve ser efetuada uma avaliação cuidada dos potenciais benefícios do HSCT e do possível aumento do risco de complicações associadas ao transplante caso a caso (ver secção 4.8).

HSCT alogénico antes do tratamento com pembrolizumab
Em doentes com história de HSCT alogénico, foi reportada GVHD aguda, incluindo GVHD fatal, após tratamento com pembrolizumab. Os doentes que experienciaram GVHD após o procedimento de transplante podem ter um risco acrescido para GVHD após o tratamento com pembrolizumab. Deve ser considerado o benefício do tratamento com pembrolizumab versus o risco de possível GVHD em doentes com história de HSCT alogénico.

Reações relacionadas com perfusão
Foram notificadas reações graves relacionadas com perfusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Para reações à perfusão de Graus 3 ou 4, a perfusão deve ser interrompida e pembrolizumab interrompido definitivamente (ver secção 4.2). Doentes com reação à perfusão de Graus 1 ou 2 podem continuar a receber o pembrolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Precauções específicas da doença

Utilização de pembrolizumab em doentes com carcinoma urotelial que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina
O médico prescritor deve ter em consideração o início retardado do efeito de pembrolizumab antes de iniciar o tratamento em doentes com características de prognóstico mais reservado e/ou doença mais agressiva. No carcinoma urotelial, foi observado um maior número de mortes em dois meses com pembrolizumab em comparação com quimioterapia (ver secção 5.1). Os fatores associados a morte precoce foram doença de progressão rápida em tratamentos prévios com platina e metástases hepáticas.

Utilização de pembrolizumab em doentes com carcinoma urotelial que são considerados não elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 10
As características de base e prognóstico da doença da população em estudo no KEYNOTE-052 incluiu uma proporção de doentes elegíveis para terapêutica de combinação com base em carboplatina, para os quais o benefício está a ser avaliado num estudo comparativo, e doentes elegíveis para monoquimioterapia, para os quais não estão disponíveis dados aleatorizados. Adicionalmente, não estão disponíveis dados de segurança e eficácia em doentes mais fragilizados (por ex.: estado de performance ECOG 3) considerados não elegíveis para quimioterapia. Na ausência destes dados, pembrolizumab deve ser utilizado com precaução nesta população, após avaliação individual cuidada do risco-benefício.

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CPCNP
De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas do tratamento combinado com pembrolizumab é mais elevada do que com pembrolizumab em monoterapia ou quimioterapia isolada, refletindo as contribuições de cada um destes componentes (ver secções 4.2 e 4.8). Não se encontra disponível uma comparação direta de pembrolizumab quando utilizado em combinação com quimioterapia ou pembrolizumab utilizado em monoterapia.

Os médicos devem considerar a relação benefício/risco das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em doentes com CPCNP cujos tumores expressam PD-L1 e sem tratamento anterior.

No KEYNOTE-042, após o início do tratamento foi observado um número maior de mortes nos primeiros 4 meses de tratamento, seguido de um benefício na sobrevivência a longo prazo com pembrolizumab em monoterapia em comparação com a quimioterapia (ver secção 5.1).

Os dados de eficácia e segurança de doentes ≥ 75 anos são limitados. Para doentes ≥ 75 anos, o tratamento combinado com pembrolizumab deve ser utilizado com precaução após avaliação individual cuidada do potencial benefício/risco (ver secção 5.1).

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CCECP
De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas do tratamento combinado com pembrolizumab é mais elevada do que com pembrolizumab em monoterapia ou quimioterapia isolada, refletindo as contribuições de cada um destes componentes (ver secção 4.8).

Os médicos devem considerar a relação benefício/risco das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em doentes com CCECP cujos tumores expressam PD-L1 (ver secção 5.1).

Utilização de pembrolizumab para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma
Foi observada uma tendência para uma maior frequência de reações adversas graves e relevantes em doentes ≥ 75 anos. Os dados de segurança de pembrolizumab em doentes ≥ 75 anos tratados no âmbito do melanoma adjuvante são limitados.

Utilização de pembrolizumab em combinação com axitinib para o tratamento em primeira linha de doentes com CCR
Quando pembrolizumab é administrado com axitinib, foram notificadas com frequências mais elevadas que o esperado, aumento de ALT e AST de Graus 3 e 4 em doentes com CCR avançado (ver secção 4.8). A enzimas hepáticas devem ser monitorizadas antes da iniciação e periodicamente durante o tratamento. Pode ser considerada uma monitorização mais frequente das enzimas hepáticas em comparação com a utilização dos medicamentos em monoterapia. Devem seguir-se as orientações de gestão médica para ambos os medicamentos (ver secção 4.2 e consultar o RCM de axitinib).

Doentes excluídos dos estudos clínicos
Os doentes com as seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no SNC; estado de performance ECOG ≥ 2 (exceto para carcinoma urotelial e CCR); infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C; com doença autoimune sistémica ativa; doença pulmonar intersticial; pneumonite prévia com necessidade de corticoterapia sistémica; história de hipersensibilidade grave a outros anticorpos monoclonais; a receber imunossupressores e com história de reações adversas imunitárias graves ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou Grau 3 necessitando de tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) durante mais de 12 semanas. Foram ainda excluídos dos estudos clínicos doentes com infeções ativas sendo necessário ter a infeção tratada antes de receber pembrolizumab. Os doentes com infeções ativas que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram controlados com tratamento médico adequado. Doentes com compromisso renal (creatinina > 1,5 x LSN) ou alterações hepáticas (bilirrubina > 1,5 x LSN, ALT e AST > 2,5 x LSN na ausência de metástases hepáticas) clinicamente significativas foram excluídos dos estudos clínicos no início do estudo, logo, a informação é limitada em doentes com compromisso renal grave e compromisso hepático moderado a grave.

Existem dados de segurança e eficácia limitados de KEYTRUDA em doentes com melanoma ocular (ver secção 5.1).

Para doentes com LHc refratário ou recidivado, os dados clínicos de utilização de pembrolizumab em doentes não elegíveis para ASCT, por razões que não a falência da quimioterapia de resgate são limitados (ver secção 5.1).

Após consideração cuidada do aumento do risco potencial, o pembrolizumab pode ser utilizado nestes doentes enquadrado na abordagem clínica apropriada.

Cartão de alerta do doente
Todos os prescritores de KEYTRUDA têm de estar familiarizados com a Informação aos Médicos e as Normas Orientadoras de Monitorização. O prescritor tem de discutir os riscos do tratamento de KEYTRUDA com o doente. O doente tem de receber com cada prescrição um cartão de alerta do doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação medicamentosa com pembrolizumab. Não são esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas dado que pembrolizumab é eliminado da circulação através de catabolismo.

Deve evitar-se o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores antes de iniciar pembrolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de pembrolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias (ver secção 4.4). Os corticosteroides podem também ser utilizados como medicação prévia, quando pembrolizumab é utilizado em associação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar as reações adversas relacionadas com a quimioterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com pembrolizumab e até pelo menos 4 meses após a última dose de pembrolizumab.

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o pembrolizumab; no entanto, tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio da sinalização do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em perda fetal aumentada (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial da administração de pembrolizumab durante a gravidez poder causar efeitos nefastos no feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou nado-morto. As imunoglobulinas G4 (IgG4) humanas atravessam a barreira placentária; como tal, o pembrolizumab sendo uma IgG4 tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com pembrolizumab.

Amamentação
Desconhece-se se o pembrolizumab é excretado no leite humano. Uma vez que se sabe que os anticorpos podem ser excretados no leite humano, não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção definitiva da amamentação ou a interrupção definitiva com pembrolizumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados clínicos sobre os possíveis efeitos do pembrolizumab na fertilidade. Não se verificaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutivos femininos e masculinos em macacos, com base nos estudos de toxicidade repetida a 1 e 6-meses (ver seção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pembrolizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Em alguns doentes foram notificadas tonturas e fadiga após a administração de pembrolizumab (ver seção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Pembrolizumab é mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário. A maioria, incluindo reações graves, resolveram-se após o início de tratamento médico apropriado ou retirada de pembrolizumab (ver a seguir "Descrição das reações adversas selecionadas").

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 5.884 doentes com melanoma avançado, melanoma em estadio III ressecado (terapêutica adjuvante), CPCNP, LHc, carcinoma urotelial ou CCECP em 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) em estudos clínicos. As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas ao medicamento notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Nesta população de doentes, o tempo mediano de observação foi de 7,3 meses (intervalo: 1 dia a 31 meses) e as reações adversas mais frequentes com pembrolizumab foram fadiga (32%), náuseas (20%) e diarreia (20%). A maioria das reações adversas notificadas para monoterapia foram de Graus 1 ou 2 de gravidade. As reações adversas mais graves foram as reações adversas imunitárias e reações graves relacionadas com perfusão (ver secção 4.4).

A segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia foi avaliada em 1.067 doentes com CPCNP ou CCECP que receberam 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas, em estudos clínicos. As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram anemia (50%), náuseas (50%), fadiga (37%), obstipação (35%), diarreia (30%), neutropenia (30%), apetite diminuído (28%) e vómito (25%). A incidência de reações adversas de Graus 3-5 em doentes com CPCNP foi de 67% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 66% para quimioterapia isolada e em doentes com CCECP foi de 85% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 84% para quimioterapia mais cetuximab.

A segurança de pembrolizumab em combinação com axitinib foi avaliada num estudo clínico em 429 doentes com CCR avançado que receberam 200 mg de pembrolizumab a cada 3 semanas e 5 mg de axitinib duas vezes ao dia. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotiroidismo (35%), apetite diminuído (30%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (28%), náuseas (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (25%), tosse (21%), e obstipação (21%). As incidências de reações adversas de Graus 3-5 foram de 76% para a terapêutica de combinação com pembrolizumab e 71% para sunitinib em monoterapia.

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas observadas nos estudos clínicos de pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia ou outros medicamentos anti-tumorais ou notificadas na utilização pós-comercialização são listadas na Tabela 2. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumab ou quimioterapias administrados isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com

estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas nos estudos clínicos com a terapêutica combinada. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com pembrolizumab*

	Monoterapia	**Combinação com quimioterapia**	**Combinação com axitinib**
Infeções e infestações			
Frequentes	pneumonia	pneumonia	pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	
Frequentes	trombocitopenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia
Pouco frequentes	neutropenia, leucopenia, eosinofilia		linfopenia, eosinofilia
Raros	púrpura trombocitopénica imune, anemia hemolítica, aplasia dos glóbulos vermelhos puros, linfohistiocitose hemofagocítica	eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário			
Frequentes	reação associada a perfusão intravenosa[a]	reação associada a perfusão intravenosa[a]	reação associada a perfusão intravenosa[a]
Pouco frequentes	sarcoidose		
Desconhecido	rejeição de transplante de órgão sólido		
Doenças endócrinas			
Muito frequentes	hipotiroidismo[b]		hipertiroidismo, hipotiroidismo[b]
Frequentes	hipertiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo	hipofisite[d], tiroidite[e], insuficiência suprarrenal[c]
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal[c], hipofisite[d], tiroidite[e]	hipofisite[d], tiroidite[e], insuficiência suprarrenal[c]	
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes	apetite diminuído	hipocaliemia, apetite diminuído	apetite diminuído
Frequentes	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia
Pouco frequentes	diabetes mellitus tipo 1[f]	diabetes mellitus tipo 1	diabetes mellitus tipo 1[f]
Perturbações do foro psiquiátrico			
Frequentes	insónia	insónia	insónia

Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes	cefaleia	tonturas, cefaleia, neuropatia periférica, disgeusia	cefaleia, disgeusia
Frequentes	tonturas, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	letargia	tonturas, letargia, neuropatia periférica
Pouco frequentes	epilepsia	epilepsia	síndrome miasténica[l]
Raros	encefalite, síndrome Guillain-Barré[g], mielite[h], síndrome miasténica[i], meningite asséptica[j]		
Afeções oculares			
Frequentes	olho seco	olho seco	olho seco
Pouco frequentes	uveíte[k]		uveíte[k]
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		
Cardiopatias			
Frequentes	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca[†] (incluindo fibrilhação auricular)
Pouco frequentes	derrame pericárdico, pericardite	derrame pericárdico	miocardite[l]
Raros	miocardite[l]	miocardite[l], pericardite	
Vasculopatias			
Muito frequentes			hipertensão
Frequentes	hipertensão	hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse, disfonia
Frequentes	pneumonite[m]	pneumonite[m]	pneumonite[m]
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	diarreia, dor abdominal[n], náuseas, vómito, obstipação	diarreia, náuseas, vómito, obstipação, dor abdominal[n]	diarreia, dor abdominal[n], náuseas, vómito, obstipação
Frequentes	colite[o], boca seca	colite[o], boca seca	colite[o], boca seca
Pouco frequentes	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]	pancreatite[p], ulceração gastrointestinal[q]
Raros	perfuração do intestino delgado		
Afeções hepatobiliares			
Frequentes			hepatite[r]
Pouco frequentes	hepatite[r]	hepatite[r]	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes	erupção cutânea[s], prurido[t]	erupção cutânea[s], alopecia, prurido[t]	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea[s], prurido[t]
Frequentes	reações cutâneas graves[u], eritema, pele seca, vitíligo[v], eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves[u], eritema, pele seca	reações cutâneas graves[u], dermatite acneiforme, dermatite, pele seca, alopecia, eczema, eritema
Pouco frequentes	queratose liquenoide[w], psoríase, dermatite, pápula, alterações da cor do cabelo	psoríase, dermatite acneiforme, dermatite, vitíligo[v], eczema	alterações da cor do cabelo, queratose liquenoide, pápula, psoríase, vitíligo[v]
Raros	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso	alterações da cor do cabelo, queratose liquenoide, pápula	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	dor musculosquelética[x], artralgia	dor musculosquelética[x], artralgia	dor musculosquelética[x], artralgia, dor nas extremidades
Frequentes	dor nas extremidades, miosite[y], artrite[z]	miosite[y], dor nas extremidades, artrite[z]	miosite[y], artrite[z], tenossinovite[aa]
Pouco frequentes	tenossinovite[aa]	tenossinovite[aa]	
Doenças renais e urinárias			
Frequentes		nefrite[bb], insuficiência renal aguda	insuficiência renal aguda, nefrite[bb]
Pouco frequentes	nefrite[bb]		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	fadiga, astenia, edema[cc], pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema[cc]	fadiga, astenia, pirexia
Frequentes	estado gripal, arrepios	arrepios, estado gripal	edema[cc], estado gripal, arrepios
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes		creatininemia aumentada	alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, creatininemia aumentada

Frequentes	aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, hipercalcemia, fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada, creatininemia aumentada	hipercalcemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada	fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia, bilirrubinemia aumentada
Pouco frequentes	amilase aumentada	bilirrubinemia aumentada, amilase aumentada	amilase aumentada

*As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 2 podem não ser completamente atribuíveis a pembrolizumab isoladamente, pois podem conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados numa combinação.
†Com base numa questão padrão incluindo bradiarritmias e taquiarritmias.
Os seguintes termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma situação clínica em vez de um acontecimento único.

a. reação relacionada com a perfusão (hipersensibilidade ao fármaco, reação anafilática, reação anafilactoide, hipersensibilidade e síndrome de libertação de citocinas)
b. hipotiroidismo (mixedema)
c. insuficiência suprarrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária)
d. hipofisite (hipopituitarismo)
e. tiroidite (tiroidite autoimune e anomalia da tiroide)
f. diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidose diabética)
g. síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axónica e polineuropatia desmielinizante)
h. mielite (incluindo mielite transversa)
i. síndrome miasténica (miastenia grave, incluindo exacerbação)
j. meningite asséptica (meningite, meningite não infecciosa)
k. uveíte (irite e iridociclite)
l. miocardite (miocardite autoimune)
m. pneumonite (doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização)
n. dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior)
o. colite (colite microscópica, enterocolite, enterocolite hemorrágica, e colite autoimune)
p. pancreatite (pancreatite autoimune e pancreatite aguda)
q. ulceração gastrointestinal (úlcera gástrica e úlcera duodenal)
r. hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por fármacos e hepatite aguda)
s. erupção cutânea (erupção eritmatosa, erupção folicular, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa e erupção cutânea genital)
t. prurido (urticária, urticária papular, prurido generalizado e prurido genital)
u. reações cutâneas graves (dermatite bolhosa, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupção exfoliativa, pênfigo, necrose cutânea, erupção cutânea tóxica e os seguintes com Grau ≥ 3: dermatose neutrofílica febril aguda, contusão, úlceras de decúbito, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa, icterícia, penfigoide, prurido, prurido generalizado, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa e lesão da pele)
v. vitíligo (despigmentação da pele, hipopigmentação da pele e hipopigmentação da pálpebra)
w. queratose liquenoide (líquen plano e líquen esclero-atrófico)
x. dor musculosquelética (desconforto musculosquelético, dorsalgia, rigidez musculosquelética, dor no peito musculosquelética e torcicolo)
y. miosite (mialgia, miopatia, polimialgia reumática e rabdomiólise)
z. artrite (inchaço das articulações, poliartrite e derrame articular)
aa. tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão)
bb. nefrite (nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial e falência renal, falência renal aguda ou lesão renal aguda com evidência de nefrite, síndrome nefrótica e glomerulonefrite membranosa)
cc. edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquidos, retenção de líquidos, edema da pálpebra e edema do lábio, edema da face, edema localizado e edema periorbital)

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados para as seguintes reações adversas autoimunes baseiam-se em doentes que receberam pembrolizumab em quatro doses (2 mg/kg a cada 3 semanas, 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas ou 200 mg a cada 3 semanas) em estudos clínicos (ver secção 5.1). As normas orientadoras para a gestão destas reações adversas estão descritas na seção 4.4.

Reações adversas imunitárias (ver secção 4.4)

Pneumonite imunitária
Ocorreu pneumonite em 253 (4,3%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) e 9 (0,2%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,3 meses (intervalo de 2 dias a 26,8 meses). A duração mediana foi 1,9 meses (intervalo de 1 dia a 25,3+ meses). A pneumonite ocorreu mais frequentemente em doentes com uma história prévia de radioterapia torácica (8,1%) do que em doentes que não receberam previamente radioterapia torácica (3,4%). A pneumonite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 98 (1,7%) doentes. A pneumonite resolveu-se em 138 doentes, 2 com sequelas.

Em doentes com CPCNP, ocorreu pneumonite em 160 (5,7%), incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) e 10 (0,4%), respetivamente. Em doentes com CPCNP, ocorreu pneumonite em 8,9% com uma história prévia de radioterapia torácica.

Colite imunitária
Ocorreu colite em 107 (1,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 31 (0,5%), 62 (1,1%) e 3 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da colite foi 4,3 meses (intervalo de 7 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 0,9 meses (intervalo de 1 dia a 8,7+ meses). A colite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 29 (0,5%) doentes. A colite resolveu-se em 84 doentes, 2 com sequelas.

Hepatite imunitária
Ocorreu hepatite em 50 (0,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 8 (0,1%), 31 (0,5%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hepatite foi 3,6 meses (intervalo de 8 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 1,1 meses (intervalo de 1 dia a 20,9+ meses). A hepatite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 19 (0,3%) doentes. A hepatite resolveu-se em 36 doentes.

Nefrite imunitária
Ocorreu nefrite em 22 (0,4%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 5 (0,1%), 14 (0,2%) e 1 (<0,1%) doentes a receber pembrolizumab em monoterapia, respetivamente. O tempo mediano para o início da nefrite foi 5,0 meses (intervalo de 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 2,6 meses (intervalo de 6 dias a 12,0 meses). A nefrite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 10 (0,2%) doentes. A nefrite resolveu-se em 13 doentes, 3 com sequelas. Em doentes com CPCNP não-escamoso tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo (n=488), a incidência de nefrite foi 1,4% (todos os Graus) com 0,8% casos de Grau 3 e 0,4% de Grau 4.

Endocrinopatias imunitárias
Ocorreu insuficiência suprarrenal em 46 (0,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 19 (0,3%), 20 (0,3%) e 3 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da insuficiência suprarrenal foi 5,4 meses (intervalo de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo de 3 dias a 26,2+ meses). A insuficiência suprarrenal causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 4 (0,1%) doentes. A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 16 doentes, 4 com sequelas.

Ocorreu hipofisite em 36 (0,6%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 13 (0,2%), 19 (0,3%) e 1 (<0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hipofisite foi 5,9 meses (intervalo de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (intervalo de 3 dias a 18,1+ meses). A hipofisite causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 8 (0,1%) doentes. A hipofisite resolveu-se em 17 doentes, 8 com sequelas.

Ocorreu hipertiroidismo em 244 (4,1%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 64 (1,1%) e 7 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipertiroidismo foi 1,4 meses (intervalo de 1 dia a 22,5 meses). A duração mediana foi 1,8 meses (intervalo de 4 dias a 29,2+ meses). O hipertiroidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 3 (0,1%) doentes. O hipertiroidismo resolveu-se em 191 (78,3%) doentes, 5 com sequelas.

Ocorreu hipotiroidismo em 645 (11,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 475 (8,1%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipotiroidismo foi 3,5 meses (intervalo de 1 dia a 19,6 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo de 2 dias a 32,6+ meses). Dois doentes (< 0,1%) interromperam definitivamente o pembrolizumab por hipotiroidismo. O hipotiroidismo resolveu-se em 153 (23,7%) doentes, 10 com sequelas. Em doentes com LHc (n=241) a incidência de hipotiroidismo foi de 14,1% (todos os Graus) com 0,4% casos de Grau 3. Em doentes com CCECP tratados com pembrolizumab em monoterapia (n=909), a incidência de hipotiroidismo foi de 16,1% (todos os Graus) com 0,3% casos de Grau 3. Em doentes com CCECP tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia com platina e 5-FU (n=276), a incidência de hipotiroidismo foi de 15,2%, todos de Grau 1 ou 2.

Reações adversas cutâneas imunitárias
As reações cutâneas imunitárias graves ocorreram em 89 (1,5%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 5 em 10 (0,2%), 65 (1,1%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início das reações cutâneas graves foi 3,3 meses (intervalo de 3 dias a 19,4 meses). A duração mediana foi de 1,6 meses (intervalo de 1 dia a 27,3+ meses). As reações cutâneas graves levaram à interrupção definitiva de pembrolizumab em 9 (0,2%) doentes. As reações cutâneas graves resolveram-se em 64 doentes.

Foram observados casos raros de SSJ e NET, alguns com resultado fatal (ver secções 4.2 e 4.4).

Complicações de HSCT alogénico no LHc
Dos 23 doentes com LHc que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 6 doentes (26%) desenvolveram GVHD, uma das quais foi fatal, e 2 doentes (9%) desenvolveram VOD hepática grave após condicionamento de intensidade reduzida, uma das quais foi fatal. Os 23 doentes tiveram um tempo de seguimento mediano de 5,1 meses a partir do HSCT alogénico subsequente (intervalo: 0-26,2 meses).

Enzimas hepáticas aumentadas quando pembrolizumab é combinado com axitinib no CCR
Num estudo clínico em doentes com CCR sem tratamento anterior que receberam pembrolizumab em combinação com axitinib, foi observada uma incidência mais elevada que o esperado de elevação de ALT (20%) e AST (13%) de Graus 3 e 4. A mediana do tempo para o início do aumento de ALT foi 2,3 meses (intervalo: 7 dias a 19,8 meses). Em doentes com ALT ≥ 3 vezes o LSN (Graus 2-4, n=116), a elevação da ALT resolveu-se para Graus 0-1 em 94% dos casos. Cinquenta e nove por cento dos doentes com ALT aumentado recebeu corticosteroides sistémicos. Dos doentes que recuperaram, em 92 (84%) foram readministrados tanto pembrolizumab (3%) ou axitinib (31%) em monoterapia, como ambos (50%). Destes doentes, 55% não teve recorrência de ALT > 3 vezes o LSN, e dos doentes com recorrência de ALT > 3 vezes o LSN, todos recuperaram. Não houve eventos hepáticos de Grau 5.

Resultados laboratoriais alterados
Em doentes tratados com pembrolizumab em monoterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 10,9% para linfócitos diminuídos, 8,2% para sódio diminuído, 6,3% para hemoglobina diminuída, 5,2% para fosfato diminuído, 4,8% para glucose aumentada, 2,8% para AST aumentada, 2,7% para fosfatase alcalina aumentada, 2,7% para ALT aumentada, 2,2% para potássio diminuído, 1,8% para cálcio aumentado, 1,8% para neutrófilos diminuídos, 1,8% para potássio aumentado,1,7% para bilirrubina aumentada, 1,7% para

plaquetas diminuídas, 1,6% para albumina diminuída, 1,5% para cálcio diminuído, 1,3% para creatinina aumentada, 0,8% para leucócitos diminuídos, 0,7% para magnésio aumentado, 0,6% para glucose diminuída, 0,2% para magnésio diminuído e 0,2% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 26,7% para neutrófilos diminuídos, 23,9% para linfócitos diminuídos, 19,1% para hemoglobina diminuída, 17,9% para leucócitos diminuídos, 12,2% para plaquetas diminuídas, 10,2% para sódio diminuído, 8,9% para fosfato diminuído, 7,4% para glucose aumentada, 6,5% para potássio diminuído, 3,3% para creatinina aumentada, 3,1% para ALT aumentada, 3,1% para AST aumentada, 3,1% para cálcio diminuído, 3,0% para potássio aumentado, 2,9% para albumina diminuída, 2,3% para cálcio aumentado, 1,2% para fosfatase alcalina aumentada, 0,8% para glucose diminuída, 0,7% para bilirrubina aumentada e 0,3% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 20,1% para ALT aumentada, 13,2% para AST aumentada, 10,8% para linfócitos diminuídos, 8,9% para glucose aumentada, 7,8% para sódio diminuído, 6,4% para fosfato diminuído, 6,2% para potássio aumentado, 4,3% para creatinina aumentada, 3,6% para potássio diminuído, 2,1% para bilirrubina aumentada, 2,1% para hemoglobina diminuída, 1,7% para fosfatase alcalina aumentada, 1,5% para INR da protrombina aumentado, 1,4% para leucócitos diminuídos, 1,4% para plaquetas diminuídas, 1,2% para tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, 1,2% para neutrófilos diminuídos, 1,2% para sódio aumentado, 0,7% para cálcio diminuído, 0,7% para cálcio aumentado, 0,5% para albumina diminuída, e 0,2% para glucose diminuída.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos realizados em doentes tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada três semanas, 200 mg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada duas ou três semanas em monoterapia, 36 (1,8%) de 2.034 doentes avaliados teve teste positivo para anticorpos emergentes de tratamento com pembrolizumab, dos quais 9 (0,4%) doentes tinham anticorpos neutralisantes para pembrolizumab. Não houve evidência de uma farmacocinética alterada ou de um perfil de segurança com desenvolvimento de anticorpo de ligação ou neutralisante anti-pembrolizumab.

População pediátrica

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 154 doentes pediátricos com melanoma avançado, linfoma ou em tumores sólidos PD-L1 positivos em estadio avançado, em recaída ou refratários com 2 mg/kg a cada 3 semanas na Fase I/II do estudo KEYNOTE-051. O perfil de segurança nestes doentes pediátricos foi geralmente similar ao observado em adultos tratados com pembrolizumab. As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos doentes pediátricos) foram pirexia (31%), vómito (26%), cefaleia (22%), dor abdominal (21%), anemia (21%) e obstipação (20%). A maioria das reações adversas notificadas em monoterapia foram de gravidade Graus 1 ou 2. Sessenta e nove (44,8%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 5, dos quais 6 (3,9%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas que resultaram em morte. As frequências são baseadas em todas as reações adversas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com pembrolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC18

Mecanismo de ação
KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antigénio e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

Eficácia e segurança clínicas
As doses de pembrolizumab de 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas e 10 mg/kg cada 2 semanas foram avaliadas em estudos clínicos de melanoma ou CPCNP previamente tratado. Com base na modelização e simulação das relações dose/exposição para eficácia e segurança de pembrolizumab, não existem diferenças clinicamente significativas na eficácia ou segurança entre as doses de 200 mg cada 3 semanas, 2 mg/kg cada 3 semanas e 400 mg cada 6 semanas em monoterapia (ver secção 4.2).

Melanoma
KEYNOTE-006: Estudo controlado em doentes com melanoma sem tratamento prévio com ipilimumab
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-006, estudo de Fase III, multicêntrico, aberto, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber pembrolizumab na dose de 10 mg/kg a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas (n=278). Não era obrigatório que doentes com melanoma com mutação BRAF V600E tivessem recebido previamente tratamento com um inibidor BRAF.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foi permitido que doentes clinicamente estáveis com evidência inicial da progressão da doença recebessem tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 48, e a cada 12 semanas daí em diante.

Dos 834 doentes, 60% eram do sexo masculino, 44% tinha idade ≥ 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 18-89]) e 98% eram caucasianos. Sessenta e cinco por cento dos doentes estava em estadio M1c, 9% tinha história de metástases cerebrais, 66% não tinha recebido terapêuticas prévias enquanto 34% tinha recebido uma terapêutica prévia. Trinta e um por cento tinha um estado de performance ECOG de 1, 69% tinha ECOG de 0 e 32% tinha LDH elevada. Foram notificadas mutações BRAF em 302 (36%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 139 (46%) tinham sido previamente tratados com um inibidor de BRAF.

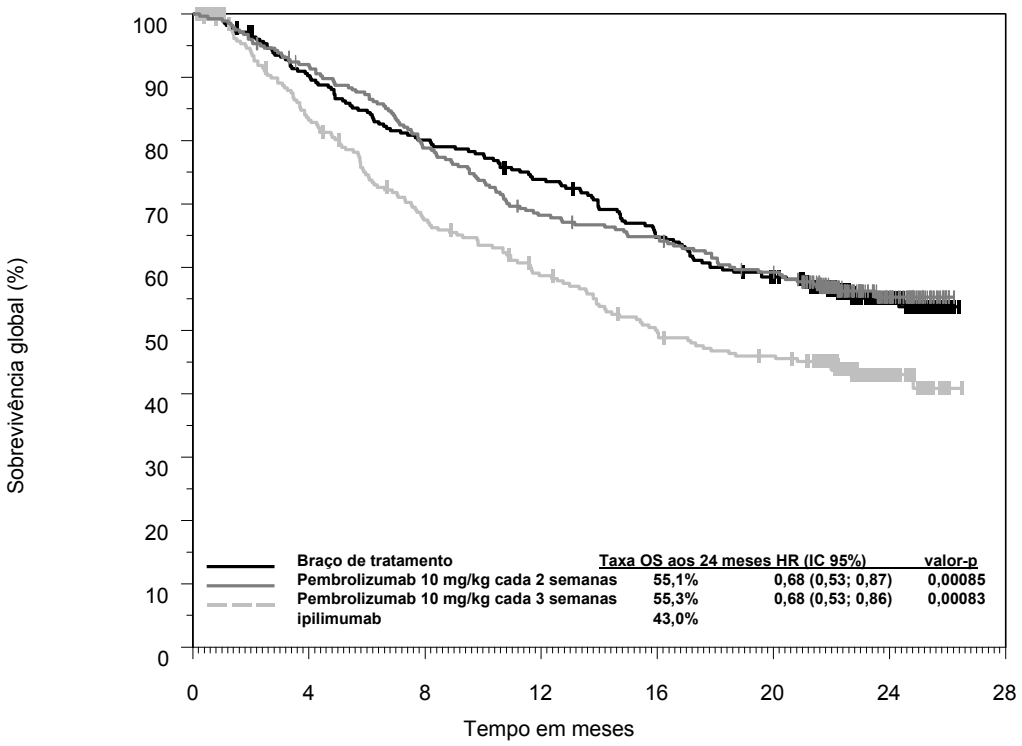
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS; avaliada por revisão de Avaliação Integrada de Radiologia e Oncologia [IRO] usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST], versão 1.1) e sobrevivência global (OS). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta. A Tabela 3 resume os principais parâmetros de eficácia nos doentes sem tratamento prévio com ipilimumab na análise final realizada após um período de seguimento mínimo de 21 meses. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 1 e 2.

Tabela 3: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-006

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=277**	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=279**	**Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=278**
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançada (24; NA)	Não alcançada (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Número (%) de doentes com acontecimento	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Valor-p[†]	<0,001	<0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Melhor resposta objetiva			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Resposta completa %	13%	12%	5%
Resposta parcial %	23%	25%	8%
Duração da resposta[‡]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,0; 22,8+)	Não alcançada (1,8; 22,8+)	Não alcançada (1,1+; 23,8+)
% em curso aos 18 meses	68%[§]	71%[§]	70%[§]

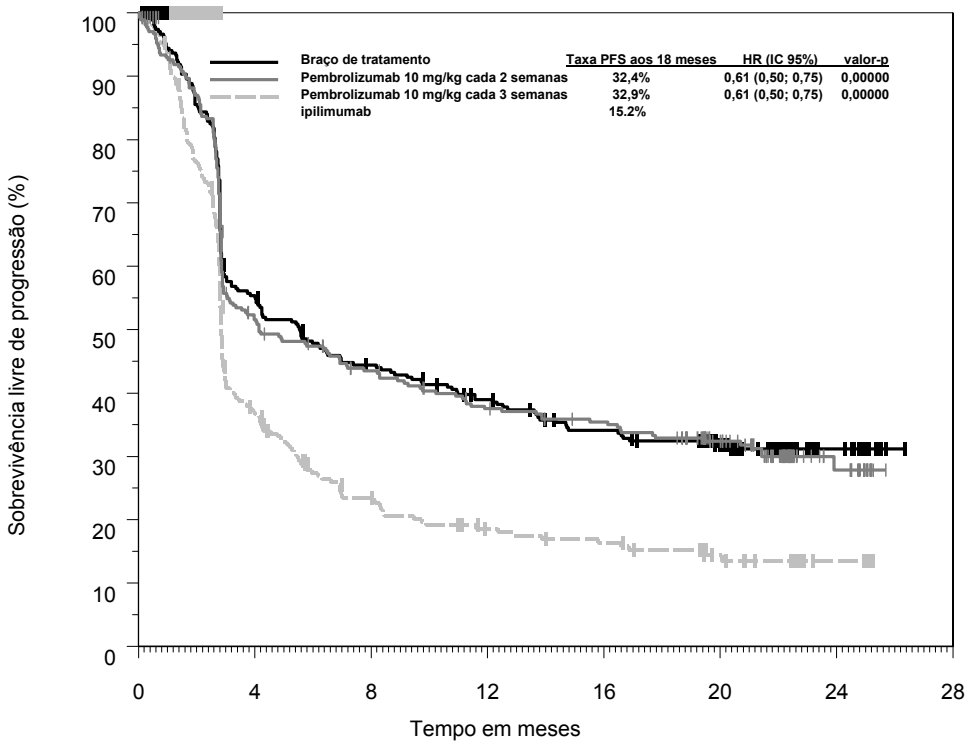
* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com ipilimimab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
§ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = Não disponível

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população com intenção de tratar)



Número em risco								
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população com intenção de tratar)



Números em risco								
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Estudo controlado em doentes com melanoma tratados previamente com ipilimumab
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-002, um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes previamente tratados com ipilimumab e com mutação BRAF V600, com um inibidor BRAF ou MEK. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 (n=180) ou 10 mg/kg (n=181) a cada 3 semanas ou quimioterapia (n=179; incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel). Foram excluídos do estudo doentes com doença autoimune ou a fazer imunossupressores; outros critérios de exclusão foram história de reações adversas graves ou potencialmente fatais relacionadas com a imunidade associadas ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou toxicidade de Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou dose equivalente) durante mais do que 12 semanas; reações adversas em curso ≥ Grau 2 de tratamento prévio com ipilimumab; hipersensibilidade grave anterior a outros anticorpos monoclonais; história de pneumonite ou doença pulmonar intersticial; infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C e estado de performance ECOG ≥2.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 48, e cada 12 semanas daí em diante. Os doentes em quimioterapia que sofreram progressão da doença após a primeira avaliação da doença agendada, verificada de forma independente, puderam mudar de grupo de tratamento e passar a receber 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas em regime de dupla ocultação.

Dos 540 doentes, 61% eram do sexo masculino, 43% tinha idade ≥ 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 15-89]) e 98% eram caucasianos. Oitenta e dois por cento tinham estadio M1c, 73% tinha recebido pelo menos dois e 32% três ou mais tratamentos sistémicos prévios para melanoma avançado. Quarenta e cinco por cento tinham estado de performance ECOG de 1, 40% tinham LDH elevada e 23% tinham mutação BRAF.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS avaliada pela IRO usando RECIST versão 1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta. A Tabela 4 resume os principais parâmetros de eficácia na análise final em doentes previamente tratados com ipilimumab e a curva de Kaplan-Meier para a PFS é mostrada na Figura 3. Ambos os grupos de pembrolizumab foram superiores à quimioterapia para PFS e não houve diferença entre as doses de pembrolizumab. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e a quimioterapia na análise final da OS, que não foi ajustada para os efeitos potenciais de confundimento do *crossover*. Dos doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, 55% cruzaram e, subsequentemente, receberam tratamento com pembrolizumab.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-002

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas n=180**	**Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=181**	**Quimioterapia n=179**
PFS			
Número (%) de doentes com acontecimento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Valor-p[†]	<0,001	<0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	2,9 (2,8; 3.8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor-p[†]	0,1173	0,0106[‡]	---
Mediana em meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Melhor resposta objetiva			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Resposta completa %	3%	7%	0%
Resposta parcial %	19%	20%	5%
Duração da resposta[§]			
Mediana em meses (intervalo)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Não alcançado (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% em curso aos 12 meses	73%[¶]	79%[¶]	0%[¶]

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

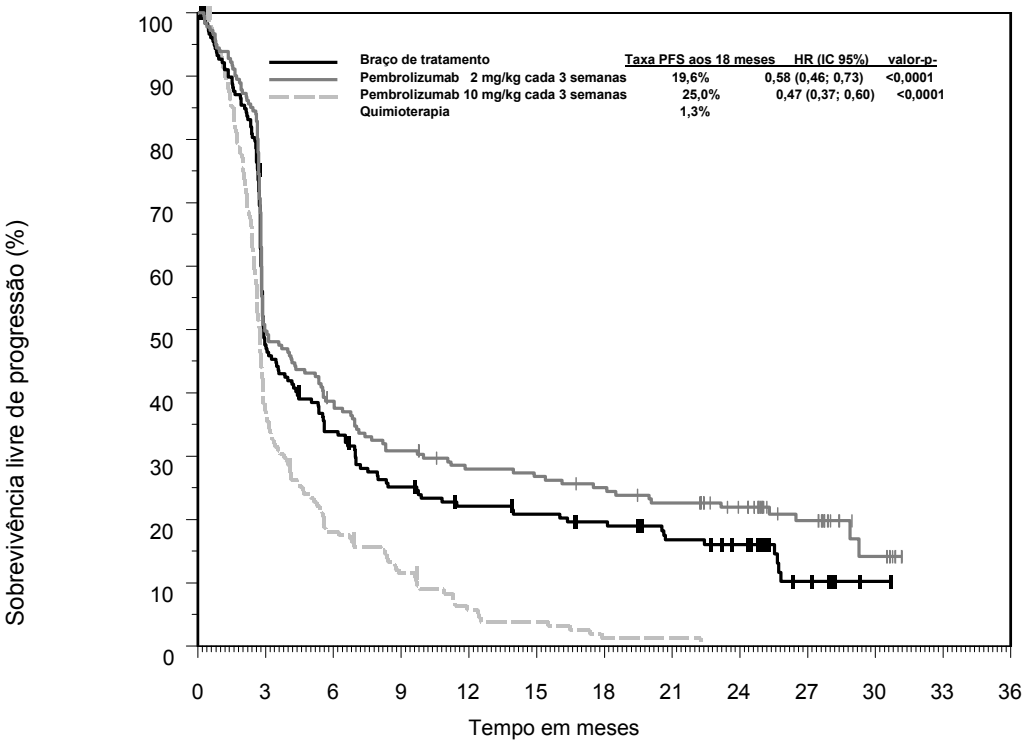
† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Não estatisticamente significativo após ajuste para a multiplicidade

§ Com base em doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada na análise final

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-002 (população com intenção de tratar)



Número em risco							
Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	181	69	48	42	30	5	0
Quimioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Estudo aberto em doentes com melanoma sem tratamento prévio e previamente tratados com ipilimumab

A segurança e a eficácia de pembrolizumab em doentes com melanoma avançado foram avaliadas num estudo aberto, não controlado, KEYNOTE-001. A eficácia foi avaliada em 276 doentes a partir de duas *coortes* definidas, uma que incluiu doentes previamente tratados com ipilimumab (e com mutação BRAF V600, com um inibidor MEK ou BRAF) e o outro que incluiu doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 3 semanas. Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até à confirmação da progressão da doença. Os critérios de exclusão foram semelhantes aos de KEYNOTE-002.

Dos 89 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab previamente tratados com ipilimumab, 53% eram do sexo masculino, 33% tinham idade ≥ 65 anos e a idade mediana foi de 59 anos (intervalo 18-88). Apenas dois doentes não eram caucasianos. Oitenta e quatro por cento tinham estádio M1c e 8% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Setenta por cento tinham recebido pelo menos dois e 35% dos doentes três ou mais tratamentos sistémicos prévios para o melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 13% da população do estudo. Todos os doentes com tumores com mutação BRAF foram tratados previamente com um inibidor BRAF.

Dos 51 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab, sem tratamento prévio com ipilimumab, 63% eram do sexo masculino, 35% tinham idade ≥ 65 anos, sendo a idade mediana 60 anos (intervalo 35-80). Apenas um doente não era caucasiano. Sessenta e três por cento tinham estadio M1c e 2% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Quarenta e cinco por cento não tinham recebido terapêutica

anterior para melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 20 (39%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 10 (50%) tinham sido tratados previamente com um inibidor BRAF.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a ORR avaliada por revisão independente usando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a taxa de controlo da doença (DCR; incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável), duração da resposta, PFS e OS. A resposta do tumor foi avaliada em intervalos de 12 semanas. A Tabela 5 resume as principais medidas de eficácia em doentes sem tratamento prévio ou previamente tratados com ipilimumab, a receber pembrolizumab numa dose de 2 mg/kg com base num período de seguimento mínimo de 30 meses para todos os doentes.

Tabela 5: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-001

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes previamente tratados com ipilimumab n=89**	**Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab n=51**
Melhor resposta objetiva* por IRO†		
ORR %, (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Resposta completa	7%	12%
Resposta parcial	19%	24%
Taxa de controlo da doença %‡	48%	49%
Duração da resposta§		
Mediana em meses (intervalo)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% em curso aos 24 meses¶	75%	71%
PFS		
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (2,8; 8.3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS aos 12 meses	34%	38%
OS		
Mediana em meses (IC 95%)	18,9 (11; não disponível)	28,0 (14; não disponível)
OS aos 24 meses	44%	56%

* Inclui doentes sem doença mensurável por um radiologista independente nos valores iniciais
† IRO = Radiologia integrada e avaliação por oncologista utilizando o RECIST 1.1
‡ Com base na melhor resposta da doença estável ou melhoria
§ Com base em doentes com resposta confirmada por revisão independente, com início na data em que a resposta foi registada primeiro; n= 23 para doentes previamente tratados com ipilimumab; n=18 para doentes sem tratamento prévio com ipilimumab
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Os resultados dos doentes previamente tratados com ipilimumab (n=84) e sem tratamento prévio com ipilimumab (n=52) que receberam 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas foram idênticos aos observados em doentes que receberam 2 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas.

Análise da subpopulação

Estado da mutação BRAF em melanoma
Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-002 em doentes que eram BRAF *wild type* (n=414; 77%) ou com mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF (n=126; 23%) conforme resumido na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-002

	BRAF *wild type*		**mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF**	
Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas (n=136)**	**Quimioterapia (n=137)**	**Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas (n=44)**	**Quimioterapia (n=42)**
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-006 de doentes que eram BRAF *wild type* (n=525; 63%), com mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF (n=163; 20%) e com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF (n=139; 17%) conforme resumido na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-006

	BRAF *wild type*		**mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF**		**mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF**	
Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)**	**Ipilimumab (n=52)**
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com o ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Estado PD-L1 em melanoma

Foi efetuada uma análise do subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-002 em doentes com PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em ≥ 1% das células tumorais e imunitárias associadas ao tumor relativamente ao total de células tumorais viáveis – marcação MEL) vs. PD-L1 negativos. A expressão de PD-L1 foi testada retrospetivamente por ensaio de imuno-histoquímica com o anticorpo anti PD-L1 22C3. Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (79%), 69% (n=294) eram PD-L1 positivos e 31% (n=134) eram PD-L1 negativos. A tabela 8 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.

Tabela 8: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1no KEYNOTE-002

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Quimioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Quimioterapia
	PD-L1 positivos		**PD-L1 negativos**	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foi efetuada uma análise de subgrupo como parte da análise final de KEYNOTE-006 em doentes que eram PD-L1 positivos (n=671; 80%) vs. doentes PD-L1 negativos (n=150; 18%). Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (98%), 82% eram PD-L1 positivos e 18% eram PD-L1 negativos. A tabela 9 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.

Tabela 9: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-006

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab
	PD-L1 positivos		**PD-L1 negativos**	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com o ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Melanoma ocular

Em 20 doentes com melanoma ocular incluídos no KEYNOTE-001, não foram notificadas respostas objetivas; foi notificada doença estável em 6 doentes.

KEYNOTE-054: Estudo clínico controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma completamente ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-054, um estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com melanoma completamente ressecado em estadio IIIA (metástase do gânglio linfático > 1 mm), IIIB ou IIIC. Um total de 1.019 doentes adultos foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg a cada três semanas (n=514) ou placebo (n=505), durante até um ano, até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7ª edição, por estadio (IIIA *vs*. IIIB *vs*. IIIC 1-3 gânglios linfáticos positivos *vs*. IIIC ≥ 4 gânglios linfáticos positivos) e região geográfica (América do Norte, países Europeus, Austrália e outros países como designado). Os doentes tinham que ter sido submetidos a disseção dos gânglios linfáticos e, se indicado, radioterapia nas 13 semanas anteriores ao início do tratamento. Os doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica que requereu imunossupressão ou melanoma ocular ou da mucosa não foram elegíveis. Os doentes que receberam tratamento anterior para o melanoma além de cirurgia ou interferão para melanomas primários espessos sem evidência de envolvimento de gânglios linfáticos não foram elegíveis. Os doentes foram sujeitos a exames imagiológicos a cada 12 semanas após a primeira dose de pembrolizumab durante os primeiros dois anos, depois a cada 6 meses dos 3 aos 5 anos e depois anualmente.

Entre os 1.019 doentes, as características de base incluíram: idade mediana de 54 anos (25% com 65 anos ou mais); 62% homens; e estado de performance ECOG de 0 (94%) e 1 (6%). Dezasseis por cento tinham estadio IIIA; 46% tinham estadio IIIB; 18% tinham estadio IIIC (1-3 gânglios linfáticos positivos) e 20% tinham estadio IIIC (≥ 4 gânglios linfáticos positivos); 50% tinham mutação BRAF V600 positiva e 44% tinham BRAF *wild-type*. A expressão de PD-L1 foi testada retrospetivamente por método de imuno-histoquímica com o anticorpo anti PD-L1 22C3; 84% dos doentes tinham melanoma PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em ≥ 1% das células tumorais e imunitárias associadas ao tumor relativamente ao total de células tumorais viáveis). Foi utilizado o mesmo sistema de marcação para o melanoma metastático (marcação MEL).

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a sobrevivência livre de recorrência (RFS) avaliada pelo investigador em toda a população e na população com tumores PD-L1 positivos, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante) ou morte, o que quer que ocorra primeiro. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em RFS para doentes aleatorizados no braço de pembrolizumab em comparação com placebo na análise interina pré-especificada. Os resultados de eficácia com base num seguimento adicional de sete meses encontram-se resumidos na Tabela 10 e Figura 4.

Tabela 10: Resultados de eficácia no KEYNOTE-054

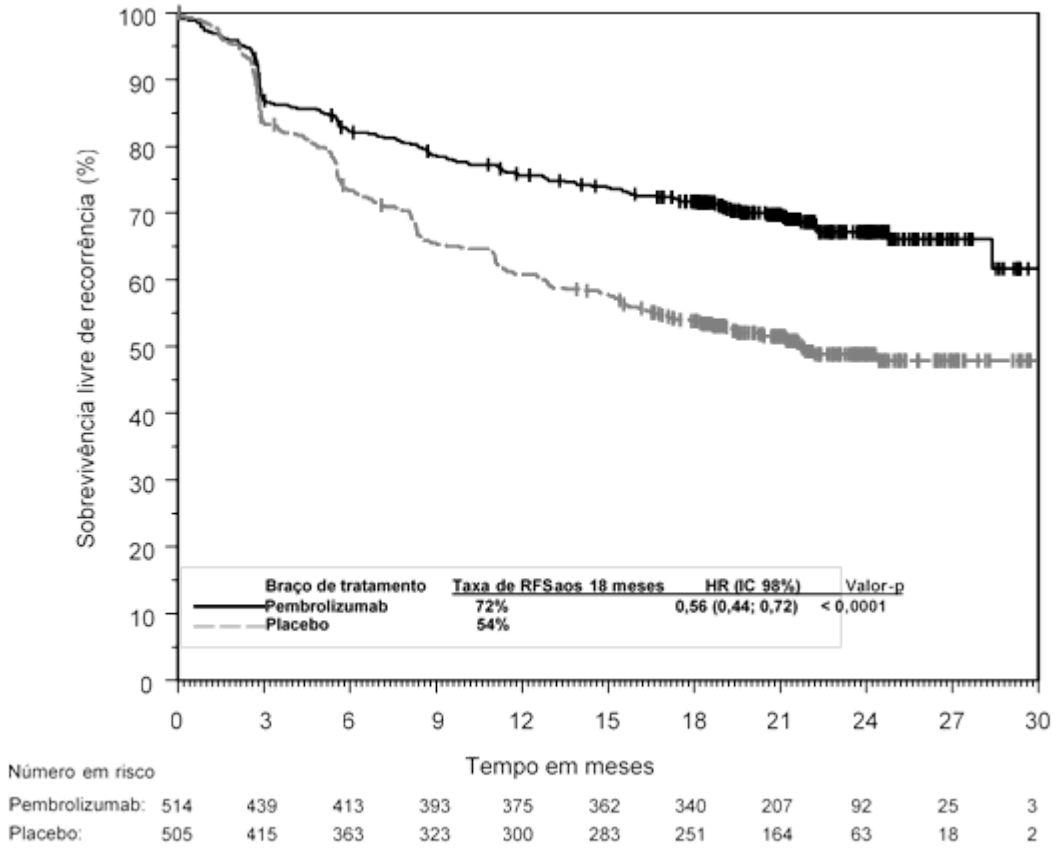
Parâmetro de avaliação	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514**	**Placebo n=505**
Número (%) de doentes com acontecimento	158 (31%)	246 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	21,7 (17,1; NA)
*Hazard ratio** (IC 98%)	0,56 (0,44; 0,72)	
Valor-p (log-rank estratificado)	< 0,0001	
RFS a 6 meses		
Taxa RFS	82%	73%
RFS a 12 meses		
Taxa RFS	76%	61%
RFS a 18 meses		
Taxa RFS	72%	54%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

NA = não alcançada

O KEYNOTE-054 incluiu doentes de acordo com o AJCC, 7ªedição, e foi efetuada uma análise da RFS a um subgrupo de acordo com o AJCC, 8ª edição, após os resultados de RFS do estudo serem notificados. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na RFS para os doentes aleatorizados no braço de pembrolizumab em comparação com placebo, na população global com melanoma em estadio III ressecado de acordo com o AJCC, 7ª edição. O melanoma em estadio IIIA de acordo com o AJCC 8ª edição identifica uma população de doentes com um melhor prognóstico em comparação com o estadio IIIA de acordo com o AJCC, 7ª edição. De acordo com a classificação do AJCC, 8ª edição, um total de 82 indivíduos foram classificados com estadio IIIA; 42 no braço de pembrolizumab e 40 no braço de placebo; com um total de 13 eventos de RFS; 6 no braço de pembrolizumab e 7 no braço de placebo. Há dados limitados sobre os indivíduos com estadio IIIA de acordo com AJCC, 8ª edição, no momento desta análise da RFS.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)



Embora a análise em doentes com tumores PD-L1 positivos fosse um parâmetro de avaliação co-primário, foram realizadas análises a sub-grupos pré-definidos em doentes cujos tumores eram PD-L1 negativos, mutação BRAF positiva ou negativa. A Tabela 11 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1 e estado de mutação BRAF.

Tabela 11: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 e estado de mutação BRAF no KEYNOTE-054

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas	Placebo	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas	Placebo
	PD-L1 positivo		**PD-L1 negativo**	
	n=428	**n=425**	**n=59**	**n=57**
RFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
Taxa RFS a 6 meses	84%	75%	81%	64%
	mutação BRAF positiva		**mutação BRAF negativa**	
	n=245	**n=262**	**n=233**	**n=214**
RFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
Taxa RFS a 6 meses	83%	73%	80%	72%

*Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

CPCNP

KEYNOTE-024: Estudo controlado em doentes com CPCNP não previamente tratados

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, aberto, controlado, para o tratamento do CPCNP metastático não previamente tratado. Os doentes tinham tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=154) ou a escolha do investigador de quimioterapia contendo platina (n=151; incluindo pemetrexedo+carboplatina, pemetrexedo+cisplatina, gemcitabina+cisplatina, gemcitabina+carboplatina, ou paclitaxel+carboplatina. Doentes com CPCNP não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo.). Os doentes foram tratados com pembrolizumab até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento podia continuar apesar da progressão da doença se o doente estivesse clinicamente estável e se fosse considerado pelo investigador que obtinha benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK; doenças auto-imunes que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. A avaliação da resposta tumoral foi feita a cada 9 semanas. Doentes a fazer quimioterapia que experimentaram progressão da doença confirmada por avaliação independente puderam cruzar para receber pembrolizumab.

Entre os 305 doentes no KEYNOTE-024, as características basais incluíam: idade mediana de 65 anos (54% tinham 65 anos ou mais); 61% sexo masculino; 82% caucasianos, 15% asiáticos; e 35% e 65% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. As características da doença eram de histologia escamosa (18%) e não-escamosa (82%); M1 (99%); e metástases cerebrais (9%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a PFS avaliada por revisão central independente em ocultação (*blinded independent central review* - BICR) utilizando o RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). A Tabela 12 resume as principais medidas de eficácia para toda a população com intenção de tratar (ITT). Os resultados PFS e ORR são notificados a partir de uma análise interina de um seguimento mediano de 11 meses. Os resultados OS são notificados a partir da análise final de um seguimento mediano de 25 meses.

Tabela 12: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-024

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=154**	**Quimioterapia n=151**
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor-p[†]	<0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	73 (47%)	96 (64%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,63 (0,47; 0,86)	
Valor-p[†]	0,002	
Mediana em meses (IC 95%)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
% Resposta completa	4%	1%
% Resposta parcial	41%	27%
Duração da resposta[‡]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% com duração ≥ 6 meses	88%[§]	59%[¶]

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

§ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 43 doentes com respostas de 6 meses ou mais

¶ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 16 doentes com respostas de 6 meses ou mais

NA = não disponível

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)

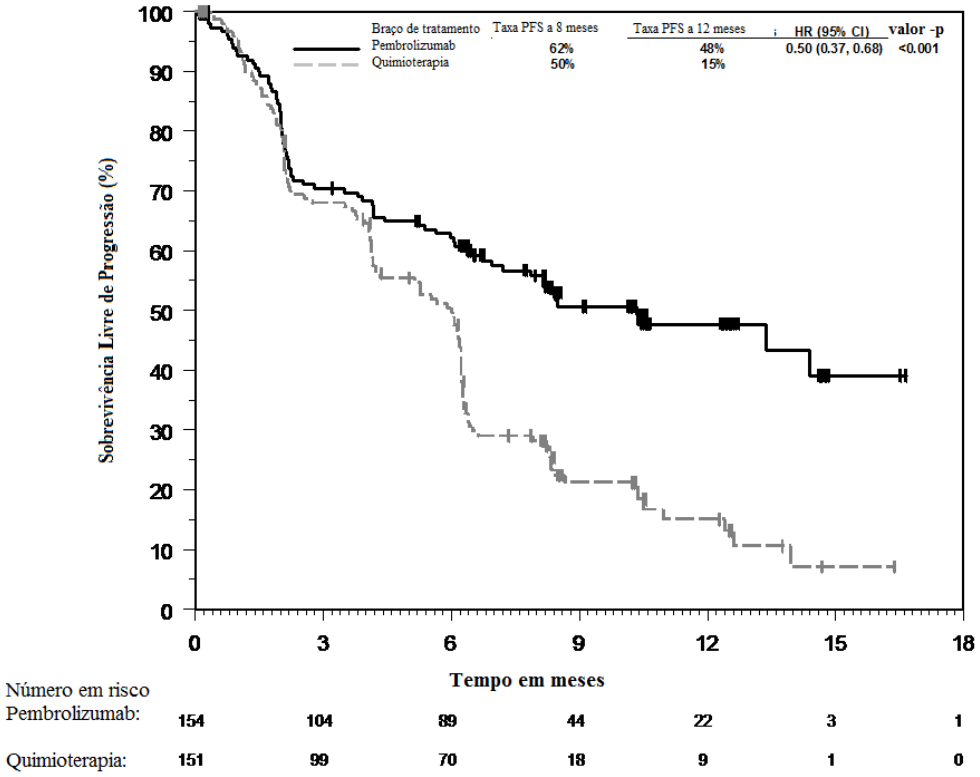
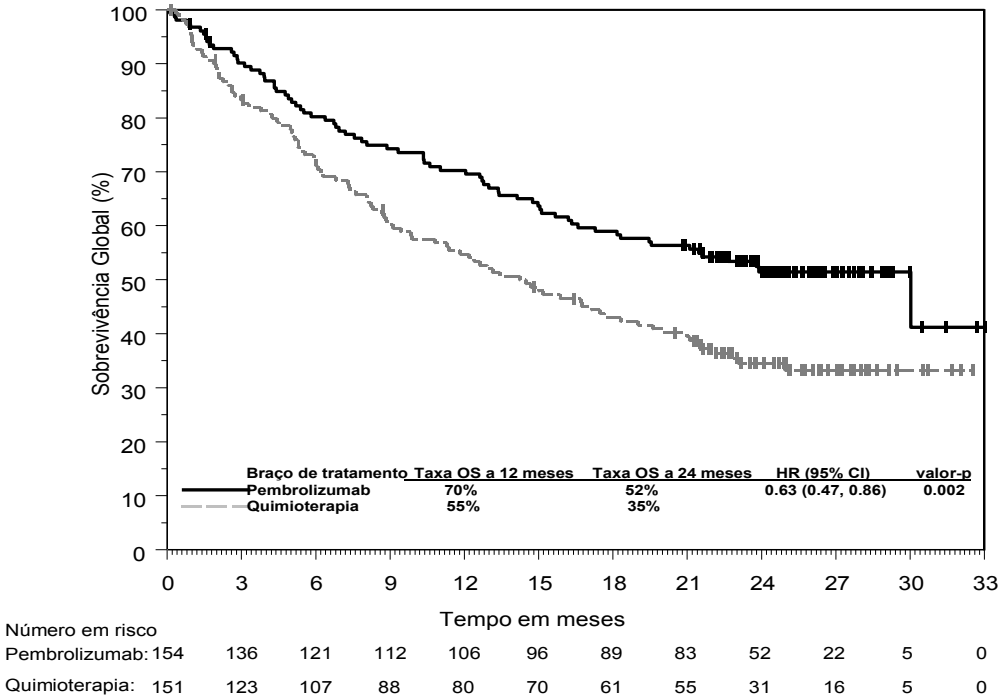


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)



Numa análise do subgrupo, foi observado um benefício de sobrevivência reduzido com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia num baixo número de doentes que nunca foram fumadores; no entanto, devido ao baixo número de doentes, não podem ser retiradas conclusões definitivas destes dados.

KEYNOTE-042: Estudo controlado em doentes com CPCNP não previamente tratados
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram também avaliadas no KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, controlado, para o tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático não previamente tratado. A concepção do estudo foi idêntica à do KEYNOTE-024, com excepção dos doentes terem tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 1% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=637) ou a escolha do investigador de quimioterapia contendo platina (n=637; incluindo pemetrexedo+carboplatina ou paclitaxel+carboplatina. Doentes com CPCNP não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo). A avaliação do estadio do tumor foi feita a cada 9 semanas durante as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas daí em diante.

Entre os 1.274 doentes no KEYNOTE-042, 599 (47%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais desses 599 incluíam: idade mediana de 63 anos (45% tinham 65 anos ou mais); 69% sexo masculino; 63% caucasianos e 32% asiáticos; 17% hispânicos ou latinos; e 31% e 69% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. As características da doença eram de histologia escamosa (37%) e não-escamosa (63%); estadio IIIA (0,8%); estadio IIIB (9%); estadio IV (90%); e metástases cerebrais tratadas (6%).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para doentes em que os tumores expressavam PD-L1 com um TPS ≥ 1% aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia (HR 0,82; IC 95% 0,71; 0,93 na análise final) e em doentes em que os tumores expressavam PD-L1 TPS ≥ 50% aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia. A Tabela 13 resume as principais medidas de eficácia para a população TPS ≥ 50% na análise final realizada de um seguimento mediano de 15,4 meses. A curva Kaplan-Meier para OS para a população TPS ≥ 50% com base na análise final é monstrada na Figura 7.

Tabela 13: Resultados de eficácia (PD-L1 TPS ≥ 50%) no estudo KEYNOTE-042

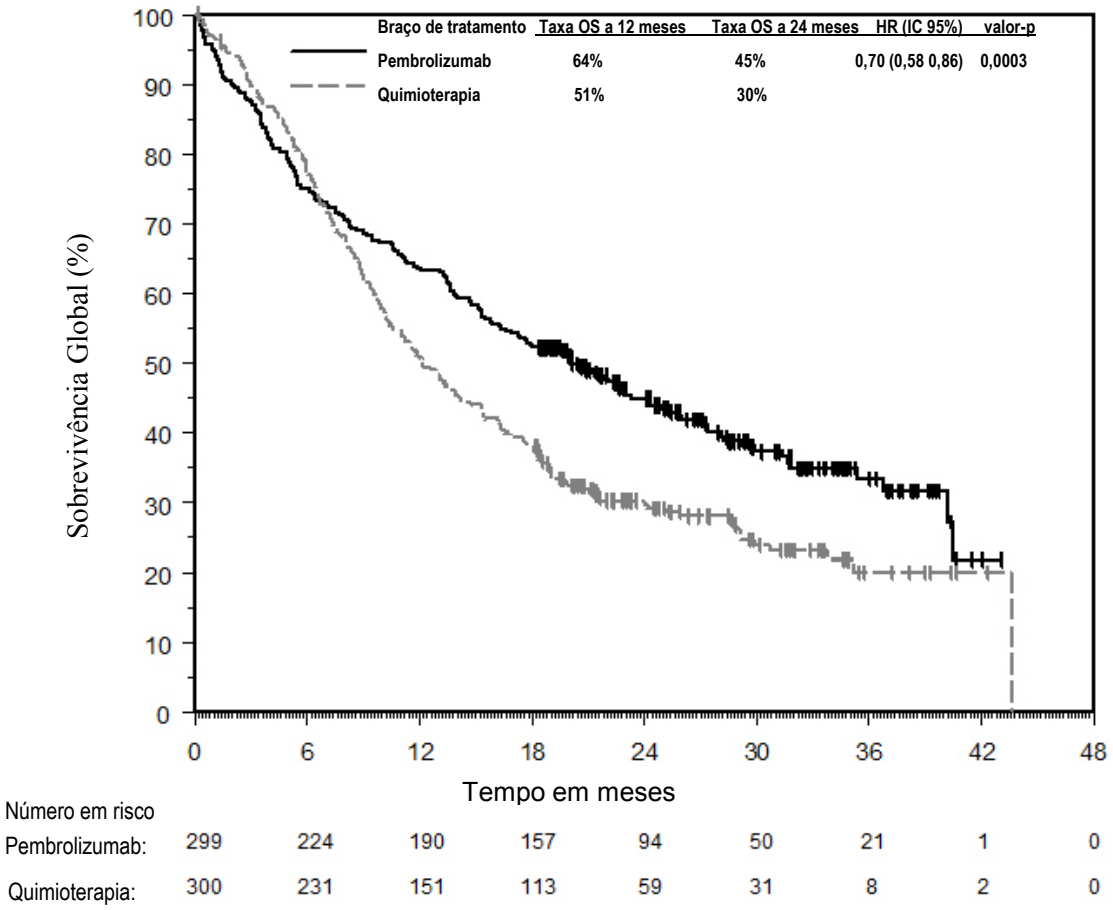
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=299	Quimioterapia n=300
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	180 (60%)	220 (73%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
Valor-p[†]	0,0003	
Mediana em meses (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	238 (80%)	250 (83%)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana em meses (IC 95%)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
% Resposta completa	1%	0.3%
% Resposta parcial	38%	32%
Duração da resposta[‡]		
Mediana em meses (intervalo)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% com duração ≥ 18 meses	57%	34%

[*] *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

[†] Com base no teste log-rank estratificado

[‡] Com base nos doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (doentes que expressaram PD-L1 com um TPS ≥ 50%, população com intenção de tratar)



Os resultados de uma análise exploratória post-hoc de subgrupo indicaram uma tendência para benefício reduzido da sobrevivência com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia, durante os primeiros 4 meses e durante toda a duração do tratamento, em doentes que nunca foram fumadores. No entanto, devido à natureza exploratória dessa análise de subgrupo, não é possível tirar conclusões definitivas.

KEYNOTE-189: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CPCNP não-escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo foi avaliada no estudo KEYNOTE-189, um estudo multicêntrico, aleatorizado, com controlo ativo, de dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram CPCNP não-escamoso metastático, sem tratamento prévio sistémico para CPCNP metastático e sem alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK. Não eram elegíveis os doentes com doença autoimune que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes:

- Pembrolizumab 200 mg com pemetrexedo 500 mg/m^2 e cisplatina 75 mg/m^2 ou carboplatina AUC 5 mg/ml/min, de acordo com a escolha do investigador, por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos seguida de pembrolizumab 200 mg e pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa a cada 3 semanas (n=410)

- Placebo com pemetrexedo 500 mg/m^2 e cisplatina 75 mg/m^2 ou carboplatina AUC 5 mg/ml/min, de acordo com a escolha do investigador, por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos seguida de placebo e pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa a cada 3 semanas (n=206)

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão de doença definida por RECIST 1.1 determinada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão de doença definida por RECIST determinada por BICR ou além da descontinuação de pemetrexedo se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Para os doentes que completaram 24 meses de tratamento ou que tiveram uma resposta completa, o tratamento com pembrolizumab poderia ser reiniciado em caso de progressão da doença e administrado até 1 ano adicional. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 6 e 12 semanas, e a cada 9 semanas a partir daí. Os doentes que receberam placebo e quimioterapia que experimentaram progressão da doença confirmada por avaliação independente receberam pembrolizumab em monoterapia.

Entre os 616 doentes no KEYNOTE-189, as características basais incluíram: idade mediana de 64 anos (49% tinham 65 anos ou mais); 59% sexo masculino; 94% caucasianos e 3% asiáticos; 43% e 56% respetivamente com estado de performance ECOG 0 ou 1; 31% PD-L1 negativos (TPS < 1%); e 18% com metástases cerebrais com tratamento ou sem tratamento na inclusão do estudo. Um total de 67 doentes no braço de placebo e quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 doentes adicionais receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, avaliadas por BICR utilizando RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi 10,5 meses (intervalo: 0,2 a 20,4 meses). A Tabela 14 resume os principais parâmetros de eficácia. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 8 e 9.

Tabela 14: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-189

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=410**	**Placebo + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=206**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	127 (31%)	108 (52%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor-p†	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (NA, NA)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	244 (60%)	166 (81%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor-p†	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de resposta objetiva		
ORR‡ % (IC 95%)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Resposta completa %	0,5%	0,5%
Resposta parcial %	47%	18%
Valor-p§	< 0,0001	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% com duração ≥ 6 meses¶	81%	63%
% com duração ≥ 9 meses¶	60%	44%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
§ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo estado do PD-L1, de quimioterapia contendo platina e de tabagismo
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = não disponível

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)

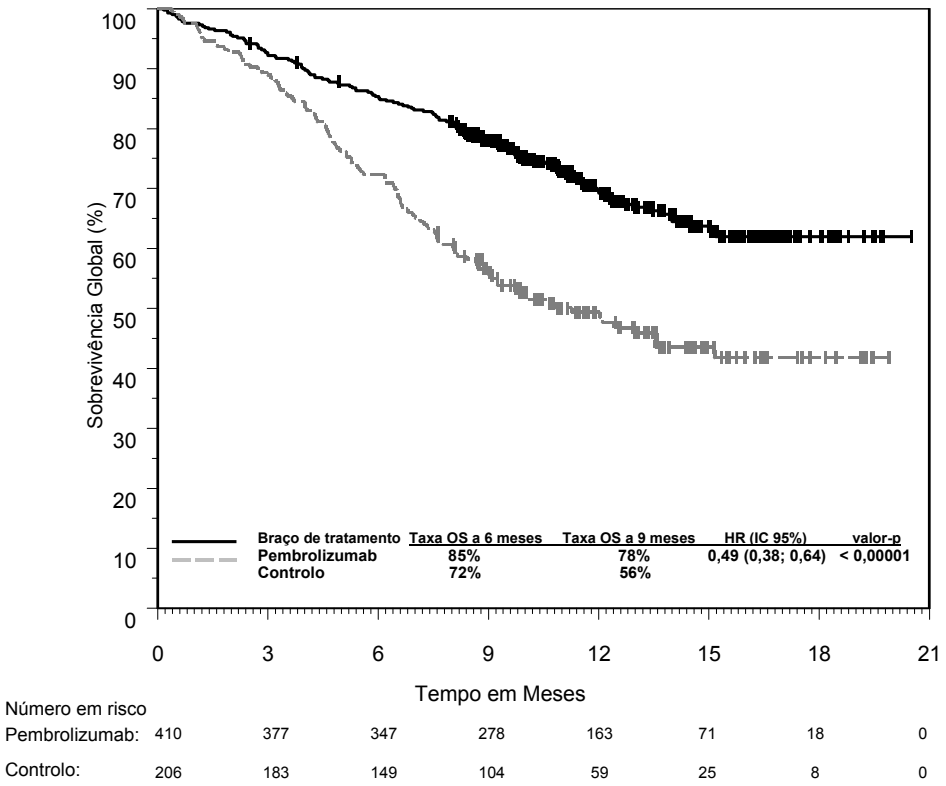
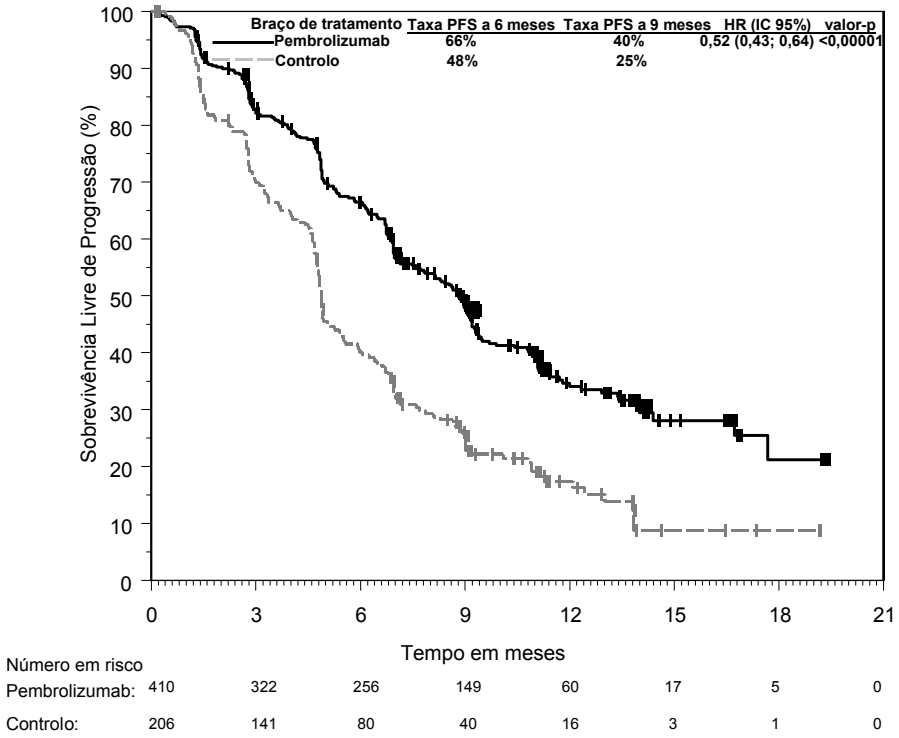


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-189 em doentes que tinham PD-L1 TPS < 1% [combinação com pembrolizumab: n=127 (31%) vs. quimioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [combinação com pembrolizumab: n=128 (31%) vs. quimioterapia: n=58 (28%) ou ≥ 50% [combinação com pembrolizumab: n=132 (32%) vs. quimioterapia: n=70 (34%)] (ver Tabela 15).

Tabela 15: Resultados de eficácia por Expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-189

Parâmetro de avaliação	**Terapêutica de combinação com Pembrolizumab**	**Quimioterapia**	**Terapêutica de combinação com Pembrolizumab**	**Quimioterapia**	**Terapêutica de combinação com Pembrolizumab**	**Quimioterapia**
	TPS < 1%		**TPS 1 a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
OS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS *Hazard ratio** (IC 95%)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* *Hazard ratio* (terapêutica de combinação com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foram incluídos no estudo KEYNOTE-189 um total de 57 doentes com CPCNP com idade ≥ 75 anos (35 na combinação com pembrolizumab e 22 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=2,09 [IC 95% 0,84; 5,23] no OS e HR=1,73 [IC 95% 0,77; 3,90] no PFS para a terapêutica de combinação com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia e segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

KEYNOTE-407: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CPCNP escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel foi avaliada no estudo KEYNOTE-407, um estudo aleatorizado, de dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CPCNP escamoso metastático, independentemente do estado de expressão PD-L1do tumor e nenhum tratamento sistémico prévio para a doença metastática. Não eram elegíveis os doentes com doença autoimune que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento; uma condição médica que necessitava de imunossupressão; ou que tivessem recebido dose superior a 30 Gy de radioterapia torácica nas 26 semanas anteriores. A aleatorização foi estratificada pela expressão PD-L1 do tumor (TPS < 1% [negativo] vs TPS ≥ 1%), paclitaxel ou nab-paclitaxel de acordo com a escolha do investigador e região geográfica (Ásia Oriental vs. Ásia não Oriental). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento via perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg e carboplatina AUC 6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m^2 no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas. Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1.
- Placebo e carboplatina AUC 6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos e paclitaxel 200 mg/m^2 no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos, seguido de placebo a cada 3 semanas.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até progressão de doença definida por RECIST 1.1 determinada por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab for permitida para além da progressão de doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico.

Os doentes no braço de tratamento com placebo receberam pembrolizumab como um agente único no momento de progressão de doença.

A avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 6 semanas até à semana 18, a cada 9 semanas até à semana 45 e a cada 12 semanas a partir daí.

Um total de 559 doentes foram aleatorizados. As características da população do estudo foram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 29 a 88); 55% tinham 65 anos ou mais; 81% sexo masculino; 77% caucasianos; com estado de performance ECOG 0 (29%) ou 1 (71%); e 8 % com metástases cerebrais tratadas na inclusão do estudo. Trinta e cinco por cento tinham expressão de PD-L1 do tumor TPS < 1% [negativo]; 19% eram da Ásia Oriental; e 60% receberam paclitaxel.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração de resposta, avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi 7,8 meses (intervalo: 0,1 a 19,1 meses). A Tabela 16 resume os principais parâmetros de eficácia. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 10 e 11.

Tabela 16: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-407

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS		
Número de acontecimentos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,9 (13,2; NA)	11,3 (9,5; 14,8)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor-p†	0,0008	
PFS		
Número de acontecimentos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,3; 5,7)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	
Valor-p†	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva		
ORR % (IC 95%)	58% (52; 64)	38% (33; 44)
Resposta completa %	1,4%	2,1%
Resposta parcial %	57%	36%
Valor-p‡	< 0,0001	
Duração da resposta		
Duração mediana da resposta em meses (intervalo)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% com duração ≥ 6 meses§	62%	40%

* Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Com base no método de Miettinen e Nurminen
§ Com base na estimativa de Kaplan-Meier
NA = não disponível

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no KEYNOTE-407

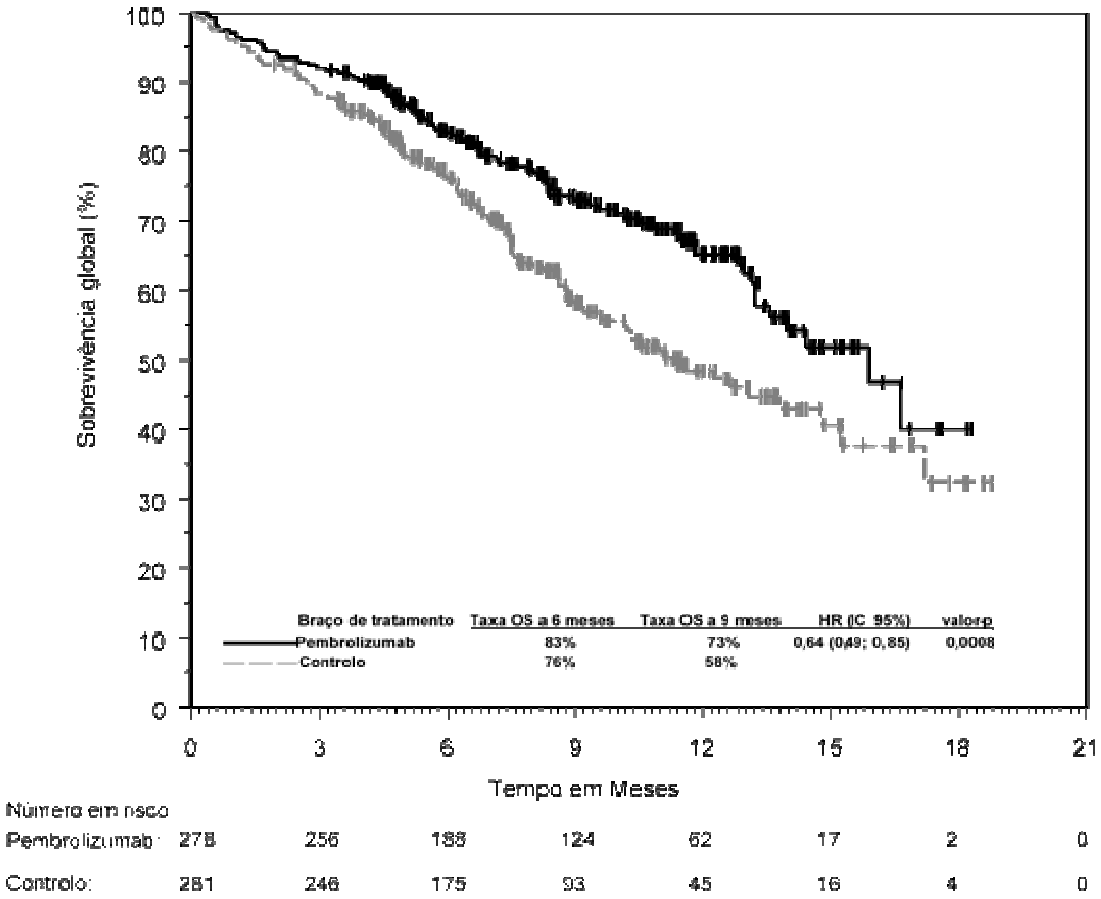
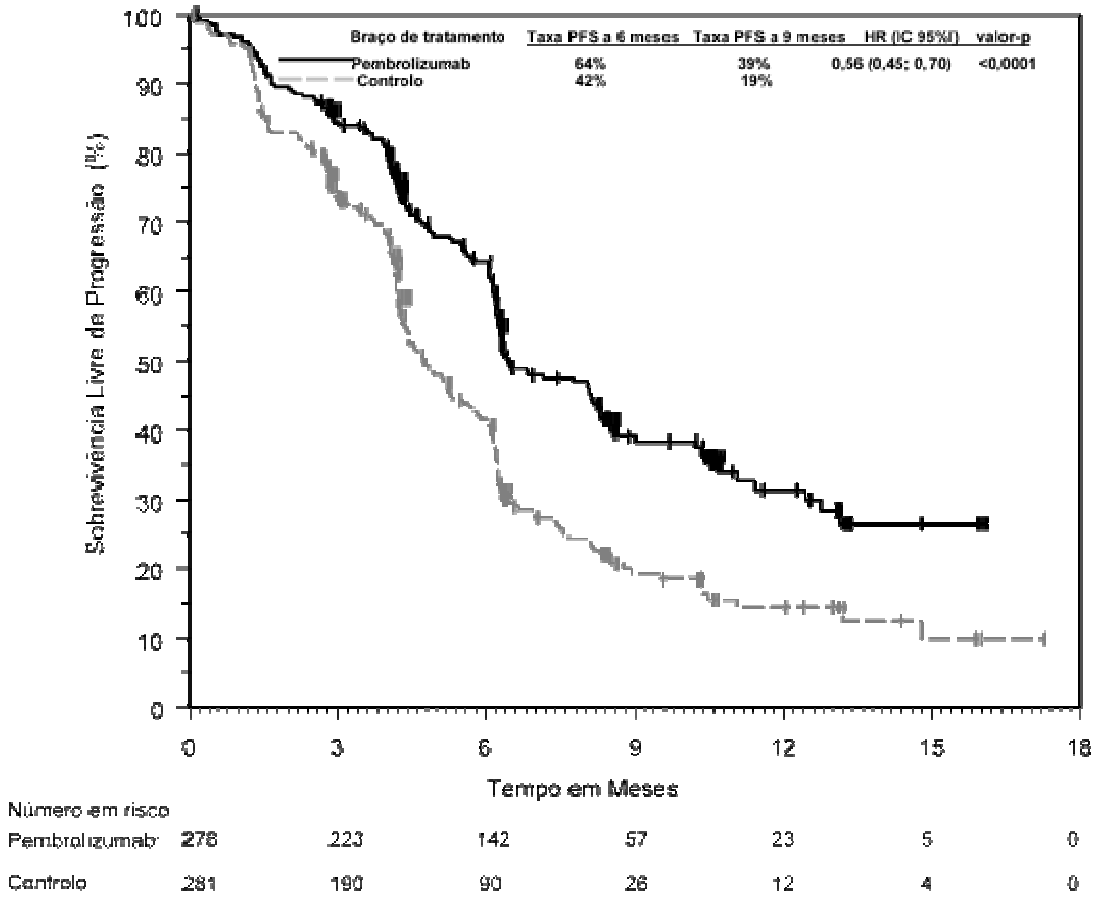


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-407



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-407 em doentes que tinham PD-L1 TPS < 1% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=95 (34%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=99 (35%)], TPS 1% a 49% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=103 (37%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=104 (37%)] ou TPS ≥ 50% [braço de pembrolizumab mais quimioterapia: n=73 (26%) vs. braço de placebo mais quimioterapia: n=73 (26%)] (ver Tabela 17).

Tabela 17: Resultados de eficácia por Expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-407

Parâmetro de avaliação	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica de combinação com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		**TPS 1a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
*OS Hazard ratio** (IC 95%)	0,61 (0,38; 0,98)		0,57 (0,36; 0,90)		0,64 (0,37; 1,10)	
*PFS Hazard ratio** (IC 95%)	0,68 (0,47; 0,98)		0,56 (0,39; 0,80)		0,37 (0,24; 0,58)	
ORR %	63%	40%	50%	41%	60%	33%

* *Hazard ratio* (terapêutica de combinação com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Foram incluídos no estudo KEYNOTE-407 um total de 65 doentes com CPCNP com idade ≥ 75 anos de idade (34 na terapêutica de combinação com pembrolizumab e 31 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=0,96 [IC 95% 0,37;2,52] na OS, um HR=0,60 [IC 95% 0,29;1,21] na PFS e um

ORR de 47% e 42% para a terapêutica de combinação com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia e segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

KEYNOTE-010: Estudo controlado de doentes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia
A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-10, um estudo controlado, multicêntrico, sem ocultação, para o tratamento do CPCNP avançado em doentes previamente tratados com quimioterapia contendo platina. Os doentes tinham expressão de PD-L1 com um TPS ≥ 1% com base no PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Doentes com ativação da mutação EGFR ou translocação ALK também tiveram progressão da doença com a terapêutica aprovada para essas mutações antes de receber pembrolizumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 (n=344) ou 10 mg/kg (n=346) a cada 3 semanas ou docetaxel numa dose de 75 mg/m^2 cada 3 semanas (n=343) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu doentes com doenças autoimunes, com condição médica que necessita de imunossupressão; ou que tenham recebido mais do que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas.

As características iniciais desta população incluíam: idade mediana de 63 anos (42% tinham 65 anos ou mais); 61% sexo masculino; 72% caucasianos e 21% asiáticos e 34% e 66% respetivamente com estado de performance ECOG 0 e 1. As características da doença eram de histologia escamosa (21%) e não-escamosa (70%); estadio IIIA (2%); estadio IIIB (7%); estadio IV (91%); metástases no cérebro estáveis (15%) e a incidência de mutações cromossómicas foi EGFR (8%) ou ALK (1%). A terapêutica anterior incluiu regime de dupleto baseado em platina (100%); os doentes receberam uma (69%), ou duas ou mais (29%) linhas de tratamento.

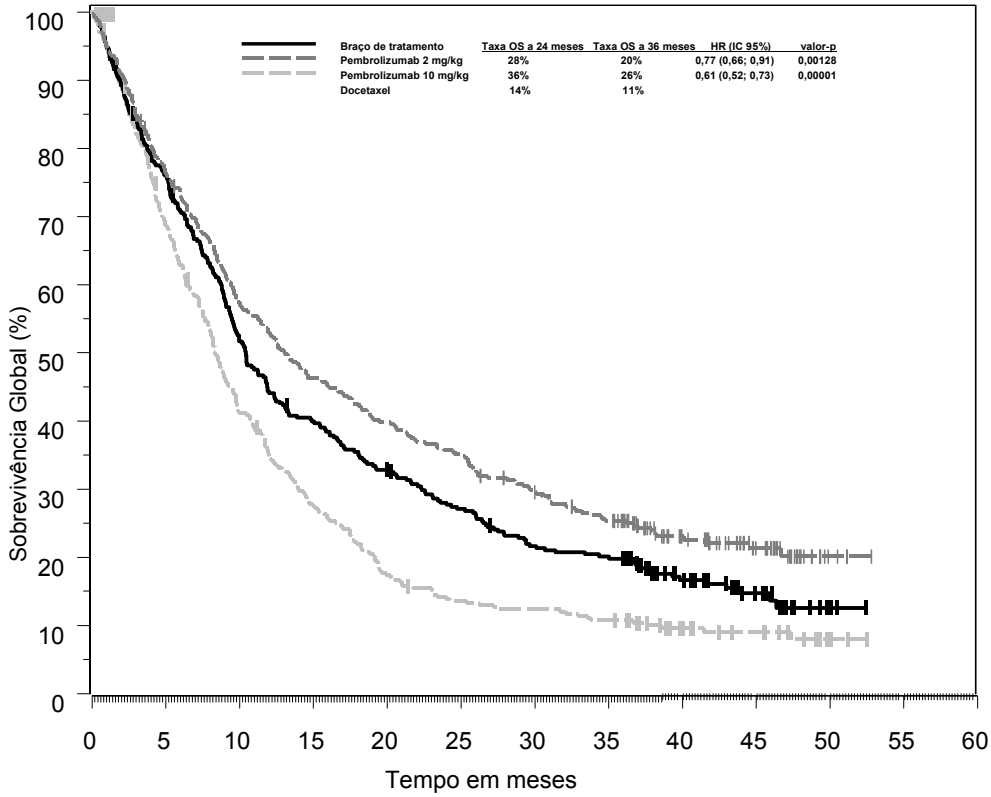
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando o RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta. A Tabela 18 resume os principais parâmetros de eficácia para a população total (TPS ≥ 1%) e para os doentes com TPS ≥ 50% e a Figura 12 apresenta a curva de Kaplan-Meier para OS (TPS ≥ 1%), com base numa análise final com um seguimento mediano de até 42,6 meses.

Tabela 18: Resposta no KEYNOTE-010 ao pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com CPCNP previamente tratados

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas
TPS ≥ 1%			
Número de doentes	344	346	343
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Valor-p[†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Número (%) de doentes com acontecimento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Valor-p[†]	0,065	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Resposta completa %	2%	3%	0%
Resposta parcial %	18%	18%	9%
Duração da resposta[‡,§]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% em curso[¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Número de doentes	139	151	152
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Número (%) de doentes com acontecimento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Valor-p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Resposta completa %	4%	4%	0%
Resposta parcial %	27%	28%	9%
Duração da resposta[‡,§]			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% em curso[¶]	55%	47%	8%

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com docetaxel) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
† Com base no teste log-rank estratificado
‡ Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1
§ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ A resposta em curso inclui todos os respondedores que na altura da análise estavam vivos, livres de progressão, não iniciaram novas terapêuticas anti-neoplásicas e que não se determinou que tivessem sido perdidos durante o seguimento

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-010 por braço de tratamento (doentes com expressão de PD-L1 TPS ≥ 1%, população com intenção de tratar)



Os resultados de eficácia foram idênticos para os braços de 2 mg/kg e 10 mg/kg de pembrolizumab. Os resultados de eficácia para OS foram consistentes independentemente da idade do espécime de tumor (novo vs. de arquivo) com base numa comparação intergrupos.

Na análise de um subgrupo, foi observado um benefício reduzido na sobrevivência do pembrolizumab em comparação com o docetaxel, para doentes que nunca foram fumadores ou doentes com tumores que acolhem mutações de ativação EGFR que receberam pelo menos quimioterapia com base em platina e um inibidor tirosinoquinase; no entanto, não se pode tirar qualquer conclusão destes dados, devido ao pequeno número de doentes.

Não foi estabelecida a eficácia e a segurança do pembrolizumab em doentes com tumores que não expressam o PD-L1.

Linfoma de Hodgkin clássico
KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: Estudos sem ocultação em doentes com LHc recidivado ou refratário
A eficácia do pembrolizumab foi investigada no KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013, dois estudos sem ocultação, multicêntricos para tratamento de 241 doentes com LHc. Estes estudos incluíram doentes que

falharam ASCT e BV, que não eram elegíveis para ASCT por não alcançarem remissão completa ou parcial com quimioterapia de resgate e falharam BV, ou falharam ASCT e não receberam BV. Cinco indivíduos não eram elegíveis para ASCT devido a outras razões que não a falência da quimioterapia de resgate. Ambos os estudos incluíam doentes independentemente da expressão de PD-L1. Doentes com pneumonite não infeciosa, ativa, transplante alogénico nos últimos 5 anos (ou >5 anos mas com GVHD), doença autoimune ativa ou uma condição médica que requer imunossupressão não foram elegíveis para qualquer um dos estudos. Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=210; KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg cada 2 semanas (n=31; KEYTRUDA-013) até toxicidade inaceitável ou progressão de doença confirmada.

Entre os doentes do KEYNOTE-087, as características basais incluíram idade mediana 35 anos (9% com 65 anos ou mais); 54% homens; 88% caucasianos; 49% e 51% tinham um estado de performance ECOG entre 0 e 1, respetivamente. O número mediano de linhas de tratamento prévias administradas para o tratamento de LHc foi de 4 (intervalo de 1 a 12). Oitenta e um por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 35% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Sessenta e um por cento dos doentes tinha recebido Auto-SCT, 38% não eram elegíveis para transplante, 17% não tinha utilizado brentuximab vedotina previamente e 36% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença incluíram 80% esclerose nodular, 11% celularidade mista, 4% predomínio linfocítico e 2% depleção linfocitária.

Entre os doentes do KEYNOTE-013, as características basais foram idade mediana 32 anos (7% com 65 anos ou mais); 58% homens; 94% caucasianos; e 45% e 55% tinham um estado de performance ECOG entre 0 e 1, respetivamente. O número mediano de linhas de tratamento prévias administradas para o tratamento de LHc foi de 5 (intervalo de 2 a 15). Oitenta e quatro por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 35% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Setenta e quatro por cento dos doentes tinham recebido Auto-SCT, 26% não eram elegíveis para transplante e 45% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença foram 97% esclerose nodular e 3% celularidade mista.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia (ORR e CRR) foram avaliados por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do International Working Group (IWG). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a duração da resposta, PFS e OS. A resposta foi avaliada no KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 cada 12 e 8 semanas, respetivamente, com a primeira avaliação planeada pós-inicial na Semana 12. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19: Resultados de eficácia nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087[a]	KEYNOTE-013[b]
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=31
Taxa de resposta objetiva[c]		
ORR % (IC 95%)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Remissão completa	22%	19%
Remissão parcial	47%	39%
Duração da resposta[c]		
Mediana em meses (intervalo)	11,1 (0,0+; 11,1)[d]	Não alcançada (0,0+; 45,6+)[e]
% com duração ≥ 6 meses	76%[f]	80%[g]
% com duração ≥ 12 meses	---	70%[h]
Tempo para a resposta		
Mediana em meses (intervalo)	2,8 (2,1; 8,8)[d]	2,8 (2,4; 8,6)[e]
PFS[c]		
Número (%) de doentes com acontecimento	70 (33%)	19 (61%)
Mediana em meses (IC 95%)	11,3 (10,8; Não alcançada)	11,4 (4,9; 27,8)
Taxa PFS a 6 meses	72%	66%
Taxa PFS a 9 meses	62%	---
Taxa PFS a 12 meses	---	48%
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	4 (2%)	6 (19%)
Taxa OS a 6 meses	99,5%	100%
Taxa OS a 12 meses	97,6%	87,1%

[a] Tempo de seguimento mediano de 10,1 meses
[b] Tempo de seguimento mediano de 52,8 meses
[c] Avaliadas por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do International Working Group (IWG) pelo PET CT scans
[d] Com base nos doentes (n=145) com uma resposta pela revisão independente
[e] Com base nos doentes (n=18) com uma resposta pela revisão independente
[f] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 31 doentes com respostas de 6 meses ou mais
[g] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 9 doentes com respostas de 6 meses ou mais
[h] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 7 doentes com respostas de 12 meses ou mais

Segurança e eficácia em doentes idosos
No global, 20 doentes com LHc ≥ 65 anos foram tratados com pembrolizumab nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013. Os dados desses doentes são muito limitados para tirar conclusões sobre a segurança e eficácia nesta população.

Carcinoma urotelial
KEYNOTE-045: Estudo controlado em doentes com carcinoma urotelial que receberam previamente quimioterapia contendo platina
A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-045, um estudo controlado, multicêntrico, aberto, aleatorizado (1:1), para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes com progressão da doença, em tratamento ou após tratamento com quimioterapia contendo platina. Os doentes têm que ter recebido regimes de tratamento de primeira linha contendo platina para doença localmente avançada/metastática ou tratamento neoadjuvante/adjuvante, com recorrência/progressão ≤ 12 meses após completar o tratamento. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=270) ou um dos seguintes regimes de quimioterapia,

de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) ou vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Os doentes foram tratados com pembrolizumab até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento poderia continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com doença autoimune, uma condição clínica que requer imunossupressão e doentes com mais de 2 linhas de quimioterapia prévia para carcinoma urotelial metastático. Doentes com estado de performance ECOG 2 tinham que ter hemoglobina ≥ 10 g/dl, não podiam ter metástases hepáticas e tinham que ter recebido a última dose do anterior tratamento de quimioterapia ≥ 3 meses antes do recrutamento. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas a partir daí.

Entre os 542 doentes aleatorizados no KEYNOTE-045, as características basais foram: idade mediana 66 anos (intervalo: 26 a 88), 58% com 65 anos ou mais; 74% homens; 72% caucasianos e 23% asiáticos; 56% tinham um estado de performance ECOG 1 e 1% tinham um estado de performance ECOG 2; e 96% tinham doença M1 e 4% doença M0. Oitenta e sete por cento dos doentes tinham metástases viscerais, incluindo 34% com metástases hepáticas. Oitenta e seis por cento tinha tumor primário no trato inferior e 14% tinham tumor primário no trato superior. Quinze por cento dos doentes tinham progressão da doença após tratamento prévio com quimioterapia neoadjuvante/adjuvante contendo platina. Vinte e um por cento tinham recebido previamente dois regimes sistémicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos doentes receberam previamente cisplatina, 23% receberam previamente carboplatina e 1% receberam tratamento com outros regimes terapêuticos contendo platina.

Os parâmetros primários de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram ORR (avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1) e duração da resposta. A Tabela 20 resume as principais medidas de eficácia para a população com intenção de tratar na análise final. Na figura 13 é apresentada a curva de Kaplan-Meier para OS com base na análise final. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS e ORR para doentes aleatorizados para pembrolizumab em comparação com quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e quimioterapia relativamente à PFS.

Tabela 20: Resposta no KEYNOTE-045 ao pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=270**	**Quimioterapia n=272**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	200 (74%)	219 (81%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor-p[†]	< 0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Número (%) de doentes com acontecimento	233 (86%)	237 (87%)
*Hazard ratio** (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
Valor-p[†]	0,313	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Taxa de resposta objetiva[‡]		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Valor-p[§]	< 0,001	
Resposta completa	9%	3%
Resposta parcial	12%	8%
Doença estável	17%	34%
Duração da resposta[‡,¶]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥12 meses	35 (68%)	5 (35%)

* *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

† Com base no teste log-rank estratificado

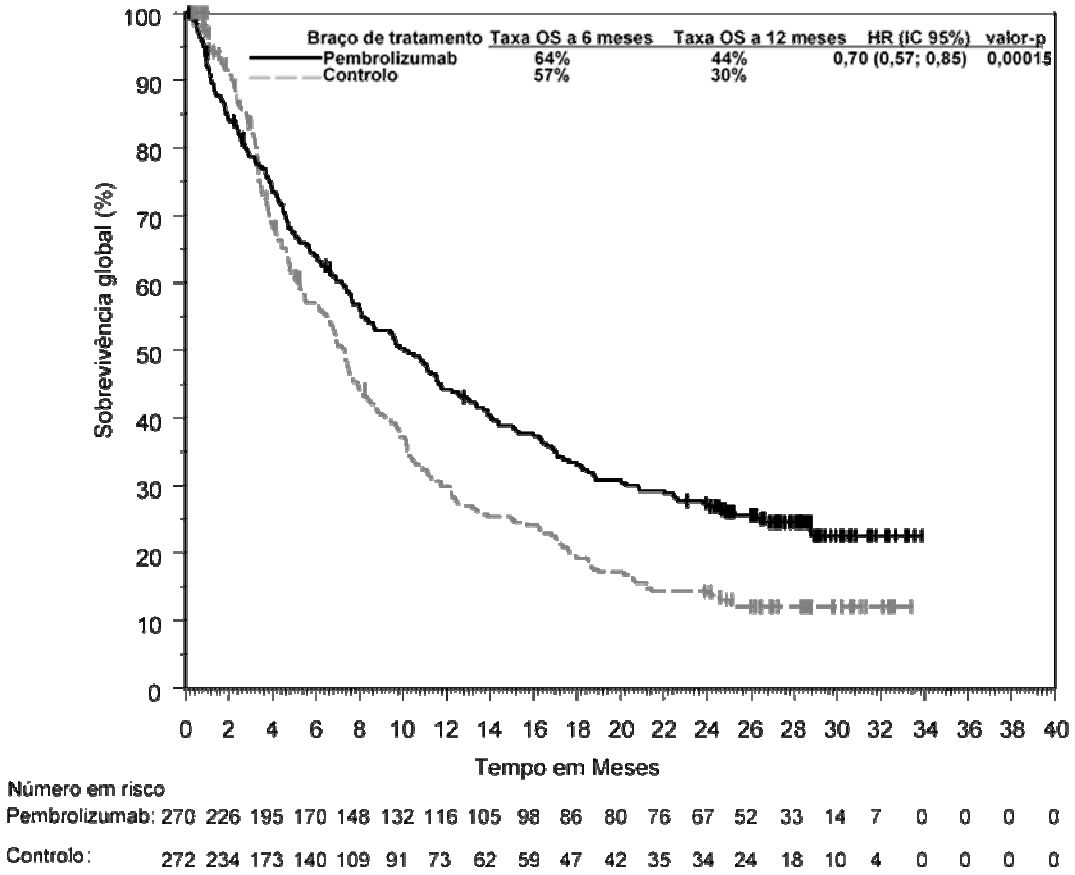
‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

¶ Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

\# Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-045 por braço de tratamento (população com intenção de tratar)



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-045 em doentes que tinham PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. quimioterapia: n= 176 (65%)] ou ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. quimioterapia: n= 90 (33%)] tanto no braço de tratamento de pembrolizumab como no braço de tratamento de quimioterapia (ver Tabela 21).

Tabela 21: OS por Expressão de PD-L1

Expressão de PD-L1	Pembrolizumab	Quimioterapia	
	OS por Expressão de PD-L1 Número (%) de doentes com acontecimento*		*Hazard Ratio*† (IC 95%)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Com base na análise final

† *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

Os resultados reportados pelos doentes (PROs) foram avaliados utilizando EORTC QLQ-C30. Para os doentes em tratamento com pembrolizumab foi observado um tempo de deterioração no estado de saúde global EORTC QLQ-C30/QoL mais prolongado em comparação com quimioterapia escolhida pelo investigador (HR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Durante as 15 semanas de seguimento, os doentes tratados com pembrolizumab tiveram um estado global de saúde estável (QoL, enquanto os tratados com a quimioterapia indicada pelo investigador tiveram um declínio no estado global de saúde. Estes resultados

devem ser interpretados no contexto do desenho de estudo sem ocultação e consequentemente com precaução.

KEYNOTE-052: Estudo sem ocultação em doentes com carcinoma urotelial que não são elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina

A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-052, um estudo multicêntrico sem ocultação, para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes que não eram elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina. Os doentes receberam pembrolizumab numa dose de 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. O tratamento poderia continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. Doentes sem progressão da doença podiam ser tratados até 24 meses. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma condição clínica que exigisse imunossupressão. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas a partir daí.

Entre os 370 doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina, as característica basais foram: idade mediana 74 anos (82% com 65 anos ou mais); 77% homens; e 89% caucasianos e 7% asiáticos. Oitenta e oito por cento tinham doença M1 e 12% tinham doença M0. Oitenta e cinco por cento dos doentes tinham metástases viscerais, incluindo 21% com metástases hepáticas. As causas para não elegibilidade com cisplatina incluíram: clearance basal da creatinina < 60 ml/min (50%), estado de performance ECOG 2 (32%), estado de performance ECOG 2 e clearance basal da creatinina < 60 ml/min (9%) e outras (falência cardíaca de Classe III, neuropatia periférica de Grau 2 ou superior e perda auditiva de Grau 2 ou superior, 9%). Noventa por cento dos doentes não tinham tido tratamento prévio e 10% receberam tratamento prévio com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina. Oitenta e um por cento tinham tumor primário no trato inferior e 19% dos doentes tinham tumor primário no trato superior.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram duração da resposta, PFS e OS. A Tabela 22 resume os principais parâmetros de eficácia para a população em estudo na análise final com base num tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,1; 41,2 meses) para todos os doentes.

Tabela 22: Resposta no KEYNOTE-052 ao pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com carcinoma urotelial não elegíveis para quimioterapia contendo cisplatina

Parâmetro de avaliação	**n=370**
Taxa de resposta objetiva*	
ORR %, (IC 95%)	29% (24; 34)
Taxa de controlo da doença†	47%
Resposta completa	9%
Resposta parcial	20%
Doença estável	18%
Duração da resposta	
Mediana em meses (intervalo)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% com duração ≥ 6 meses	81%‡
Tempo para a resposta	
Mediana em meses (intervalo)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediana em meses (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Taxa PFS a 6 meses	33%
Taxa PFS a 12 meses	22%
OS	
Mediana em meses (IC 95%)	11,3 (9,7; 13,1)
Taxa OS a 6 meses	67%
Taxa OS a 12 meses	47%

* Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1
† Com base na melhor resposta da doença estável ou melhoria
‡ Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 84 doentes com resposta a 6 meses ou mais

Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-052 em doentes que tinham tumores que expressavam PD-L1 com uma CPS < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n=110; 30%) com base no PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (ver Tabela 23).

Tabela 23: ORR e OS por Expressão de PD-L1

Parâmetro de avaliação	**CPS < 10 N=251**	**CPS ≥ 10 N=110**
Taxa de resposta objetiva*		
ORR %, (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Mediana em meses (IC 95%)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Taxa OS a 12 meses	41%	61%

* Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

O KEYNOTE-361 é um estudo clínico a decorrer de Fase III, aleatorizado, controlado, sem ocultação, de pembrolizumab com ou sem combinação com quimioterapia à base de platina versus quimioterapia como primeira linha de tratamento em indivíduos com carcinoma urotelial avançado ou metastático. Os dados preliminares de uma revisão inicial mostraram uma sobrevivência reduzida com pembrolizumab em

monoterapia em doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS < 10, comparado com quimioterapia padrão.

Com base numa recomendação de um *Data Monitoring Committee* externo, a inclusão no braço de pembrolizumab em monoterapia foi interrompida para os doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS < 10. O braço de pembrolizumab em monoterapia permanece aberto apenas para doentes cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10. Os indivíduos cujos tumores expressam PD-L1 CPS < 10 já incluídos no braço de pembrolizumab em monoterapia podem continuar o tratamento. A aleatorização para os braços de quimioterapia e quimioterapia-pembrolizumab permanece aberta.

Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço
KEYNOTE-048: Estudo controlado de monoterapia e terapêutica combinada em doentes com CCECP não previamente tratados no cenário de doença recorrente ou metastática
A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-048, um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, controlado, em doentes com CCECP da cavidade oral, faringe ou laringe, recorrente ou metastático, confirmado histologicamente, não previamente submetidos a terapêutica sistémica para doença recorrente ou metastática e considerados incuráveis por terapêutica local. O estudo excluiu doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento, ou uma situação clínica que necessitavam de imunossupressão. Os doentes foram estratificados por expressão de PD-L1 do tumor (TPS ≥ 50% ou < 50%), estadio HPV (positivo ou negativo) e ECOG PS (0 vs.1). Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para cada um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas
- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m^2 a cada 3 semanas e 5-FU 1.000 mg/m^2/d 4 dias de perfusão contínua a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU)
- Cetuximab com dose de carga de 400 mg/m^2 e depois 250 mg/m^2 uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m^2 a cada 3 semanas e 5-FU 1.000 mg/m^2/d 4 dias de perfusão contínua a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU)

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST 1.1 determinada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida para além da progressão da doença definida por RECIST caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi feita 9 semanas após a primeira dose, depois a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 9 semanas durante 24 meses.

Entre os 882 doentes no KEYNOTE-048, 754 (85%) tinham tumores que expressavam PD-L1 com um CPS ≥ 1 com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais destes 754 doentes incluíam: idade mediana de 61 anos (intervalo: 20 a 94); 36% tinham 65 anos ou mais; 82% sexo masculino; 74% caucasianos e 19% asiáticos; 61% com um estado de performance ECOG 1; e 77% antigos/atuais fumadores. As características da doença eram: 21% HPV positivo e 95% tinham doença de estadio IV (21% estadio IVa, 6% estadio IVb e 69% estadio IVc).

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (avaliada por BICR de acordo com RECIST 1.1). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para todos os doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia em comparação com o tratamento padrão (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,87) e em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 1 aleatorizados para pembrolizumab em monoterapia em comparação com o tratamento padrão. As tabelas 24 e 25 resumem os principais resultados de eficácia para pembrolizumab em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com um CPS ≥ 1 na análise final do KEYNOTE-048 realizada num seguimento mediano de 13 meses para pembrolizumab em combinação com quimioterapia e um

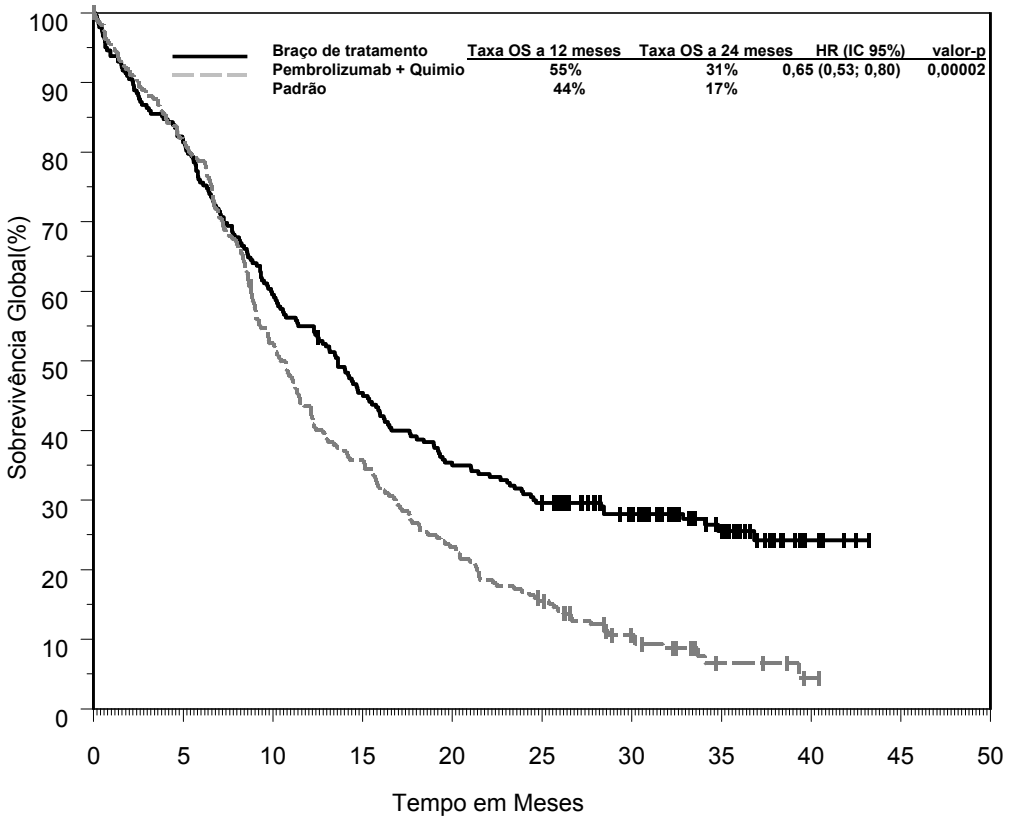
seguimento mediano de 11,5 meses para pembrolizumab em monoterapia. As curvas de Kaplan-Meier para OS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 14 e 15.

Tabela 24: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=242**	**Tratamento Padrão* n=235**
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,6 (10,7;15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
Valor-p‡	0,00002	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana em meses (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
Valor-p‡	0,03697	
Taxa de resposta objetiva		
ORR§ % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	30%	33%
Valor-p¶	0,4586	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+;31,5+)
% em curso ≥ 6 meses	54%	34%

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado HPV (positivo vs. negativo) e estado PD-L1 (fortemente positivo vs. não fortemente positivo)

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)



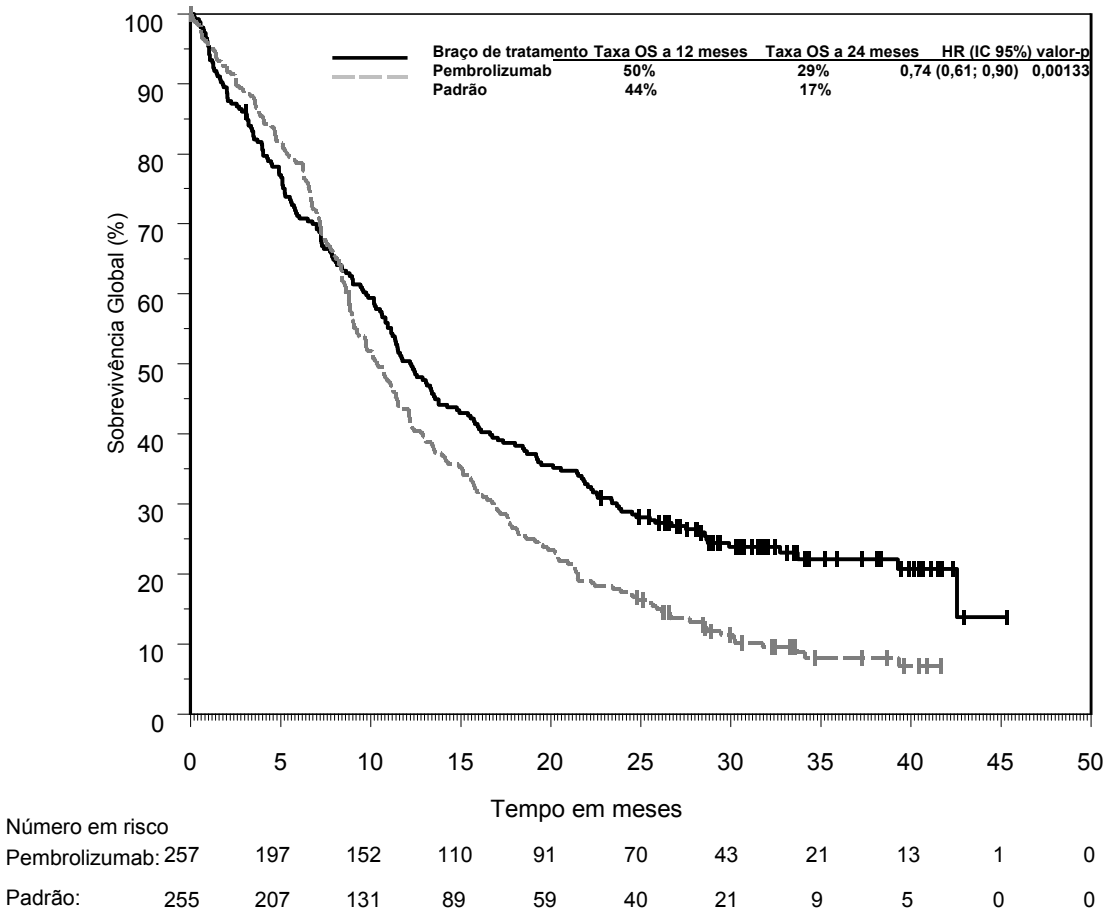
Número em risco											
Pembrolizumab + Quimio:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Padrão:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabela 25: Resultados de eficácia para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab n=257	Tratamento Padrão* n=255
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
Valor-p‡	0,00133	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
Valor-p‡	0,89580	
Taxa de resposta objetiva		
ORR§ % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta completa	5%	3%
Resposta parcial	14%	32%
Valor-p¶	1,0000	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% em curso ≥ 6 meses	81%	36%

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado HPV (positivo vs. negativo) e estado PD-L1 (fortemente positivo vs. não fortemente positivo)

Figure 15: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Foi realizada uma análise no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab mais quimioterapia: n=126 (49%) vs. tratamento padrão: n=110 (43%) e pembrolizumab em monoterapia: n=133 (52%) vs. tratamento padrão: n=122 (48%)] (ver Tabela 26).

Tabela 26: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS ≥ 20)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=126	Tratamento Padrão* n=110	Pembrolizumab em Monoterapia n=133	Tratamento Padrão* n=122
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Mediana em meses (IC 95%)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Valor-p‡	0,00044		0,00010	
Taxa OS a 6 meses (IC 95%)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Taxa OS a 12 meses (IC 95%)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Taxa OS a 24 meses (IC 95%)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)
Mediana em meses (IC 95%)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Valor-p‡	0,02951		0,46791	
Taxa PFS a 6 meses (IC 95%)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Taxa PFS a 12 meses (IC 95%)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Taxa PFS a 24 meses (IC 95%)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Taxa de resposta objetiva				
ORR§ % (IC 95%)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Duração da resposta				
Número de respondedores	54	42	31	44
Mediana em meses (intervalo)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Com base no teste log-rank estratificado
§ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Foi realizada uma análise exploratória do subgrupo no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS ≥ 1 a < 20 [pembrolizumab mais quimioterapia: n=116 (45%) vs. tratamento padrão: n=125 (49%) e pembrolizumab em monoterapia: n=124 (48%) vs. tratamento padrão: n=133 (52%)] (ver Tabela 27).

Tabela 27: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1 a < 20)

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia com Platina + 5-FU n=116	Tratamento Padrão* n=125	Pembrolizumab em Monoterapia n=124	Tratamento Padrão* n=133
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Mediana em meses (IC 95%)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Taxa OS a 6 meses (IC 95%)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83.8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Taxa OS a 12 meses (IC 95%)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Taxa OS a 24 meses (IC 95%)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Taxa PFS a 6 meses (IC 95%)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Taxa PFS a 12 meses (IC 95%)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Taxa PFS a 24 meses (IC 95%)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Taxa de resposta objetiva				
ORR‡ % (IC 95%)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Duração da resposta				
Número de respondedores	34	42	18	45
Mediana em meses (intervalo)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platina e 5-FU
† Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
‡ Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

KEYNOTE-040: Estudo controlado em doentes com CCECP previamente tratados com quimioterapia contendo platina

A segurança e eficácia de pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-040, um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, controlado para o tratamento de CCECP recorrente ou metastático histologicamente confirmado da cavidade oral, faringe ou laringe em doentes que tiveram progressão da doença durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina administrada para o tratamento de CCECP recorrente ou metastático ou após quimioterapia contendo platina administrada como parte de terapêutica de indução, concomitante ou adjuvante e doentes que não eram passíveis de tratamento local com intenção curativa. Os doentes foram estratificados pela expressão de PD-L1 (TPS ≥ 50%), estadio HPV e estado de performance ECOG e depois distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber tanto pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=247) ou um de três tratamentos padrão (n=248): metotrexato 40 mg/m^2 uma vez por semana (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas (n=99) ou cetuximab 400 mg/m^2 dose inicial e depois 250 mg/m^2 uma vez por semana (n=71). O tratamento poderia

continuar após progressão da doença caso o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. O estudo excluiu doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa que necessitavam de terapêutica sistémica durante os 2 anos de tratamento, uma condição médica que necessitava de imunossupressão, ou que tivessem recebido tratamento prévio com 3 ou mais regimes sistémicos para o tratamento de CCECP recorrente e/ou metastático. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 9 semanas, depois a cada 6 semanas até à Semana 52, e depois a cada 9 semanas até aos 24 meses.

Entre os 495 doentes no KEYNOTE-040, 129 (26%) tinham tumores que expressavam PD-L1 com um TPS ≥ 50% com base na determinação de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. As características basais destes 129 doentes incluíam: idade mediana de 62 anos (40% tinham 65 anos ou mais); 81% sexo masculino; 78% caucasianos; 11% asiáticos e 2% negros; 23% e 77% com um estado de performance ECOG 0 ou 1, respetivamente; e 19% com tumores HPV positivos. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes tinham doença M1 e a maioria tinha doença no estadio IV (32% estadio IV, 14% estadio IVa, 4% estadio IVb e 44% estadio IVc). Dezasseis por cento (16%) tinham progressão da doença após tratamento com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina e 84% tinham recebido previamente 1-2 regimes sistémicos para doença metastática.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS na população ITT. A análise inicial resultou num HR para OS de 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01) com um valor-p de um lado de 0,0316. A mediana de OS foi 8,4 meses com pembrolizumab em comparação com 7,1 meses com o tratamento padrão. A Tabela 28 resume as principais medidas de eficácia para a população com TPS ≥ 50%. A curva de Kaplan-Meier para OS para a população com TPS ≥ 50% é mostrada na Figura 16.

Tabela 28: Eficácia de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com CCECP com TPS ≥ 50% que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina no KEYNOTE-040

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=64	Tratamento Padrão* n=65
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio[†] (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor-p[‡]	0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Número (%) de doentes com acontecimento	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio[†] (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
Valor-p[‡]	0,003	
Mediana em meses (IC 95%)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Taxa (%) aos 6 meses (IC 95%)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Taxa de resposta objetiva[§]		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Valor-p[¶]	0,0009	
Resposta completa	5%	2%
Resposta parcial	22%	8%
Doença estável	23%	23%
Duração da resposta[§,#]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançado (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Número (%[Þ]) de doentes com duração ≥6 meses	9 (66)	2 (50)

* Metotrexato, docetaxel ou cetuximab

† *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com tratamento padrão) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

‡ Valor-p de um lado com base no teste log-rank

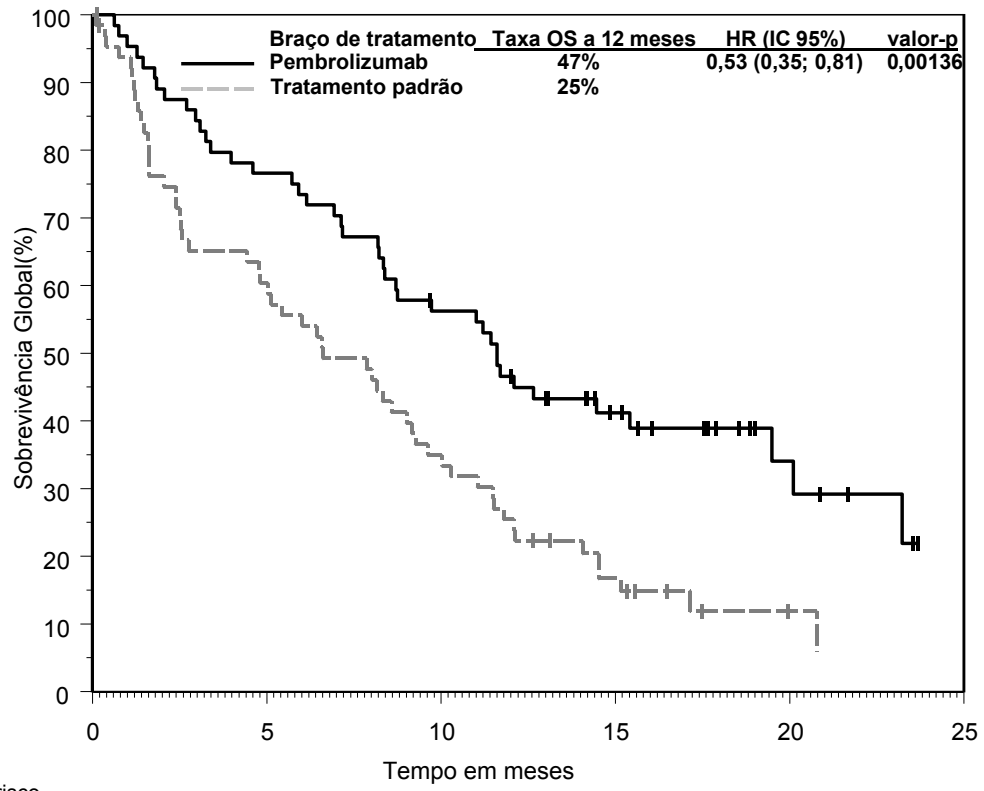
§ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen

\# Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Þ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-040, doentes com expressão de PD-L1 (TPS ≥ 50%)



Número em risco						
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Tratamento padrão:	65	38	22	9	2	0

Carcinoma de células renais
KEYNOTE-426: Estudo controlado da terapêutica combinada em doentes com CCR sem tratamento prévio
A eficácia de pembrolizumab em combinação com axitinib foi avaliada no KEYNOTE-426, um estudo aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, com controlo ativo conduzido em doentes com CCR avançado com componente de células claras, independentemente do estado de expressão de PD-L1 do tumor e das categorias dos grupos de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma situação clínica que necessitava de imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por categorias de risco (favorável *versus* intermédio *versus* alto) e região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* "Resto do Mundo"). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas em combinação com axitinib 5 mg por via oral, duas vezes por dia. Foi permitido o aumento da dose de axitinib para 7 mg duas vezes por dia aos doentes que toleraram axitinib 5 mg duas vezes por dia por 2 ciclos de tratamento consecutivos (i.e. 6 semanas) sem reações adversas ao axitinib > Grau 2 relacionadas com o tratamento e com pressão arterial bem controlada a ≤ 150/90 mm Hg. Foi permitido o aumento de dose de axitinib para 10 mg duas vezes por dia utilizando os mesmos critérios. Axitinib poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes por dia e subsequentemente para 2 mg duas vezes por dia para gerir toxicidade.
- sunitinib 50 mg por via oral, uma vez por dia durante 4 semanas e de seguida sem tratamento durante 2 semanas.

O tratamento com pembrolizumab e axitinib continuou até progressão de doença, definida por RECIST v1.1 verificada por BICR ou confirmada pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou até um máximo de 24 meses para pembrolizumab. A administração de pembrolizumab e axitinib foi permitida além da progressão de doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que estava a obter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi efetuada na inclusão do estudo, na Semana 12 após aleatorização, a cada 6 semanas até à Semana 54, e daí em diante a cada 12 semanas. Foram realizados exames analíticos de bioquímica e hematologia a cada ciclo.

Foram aleatorizados um total de 861 doentes. As características da população em estudo eram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 26 a 90); 38% tinham 65 anos ou mais; 73% do sexo masculino; 79% Caucasianos e 16% Asiáticos; 80% tinham uma Escala de Desempenho de Karnofsky (EDK) 90-100 e 20% tinham EDK 70-80; a distribuição dos doentes pelas categorias de risco do IMDC foi 31% favorável, 56% intermédio e 13% alto.

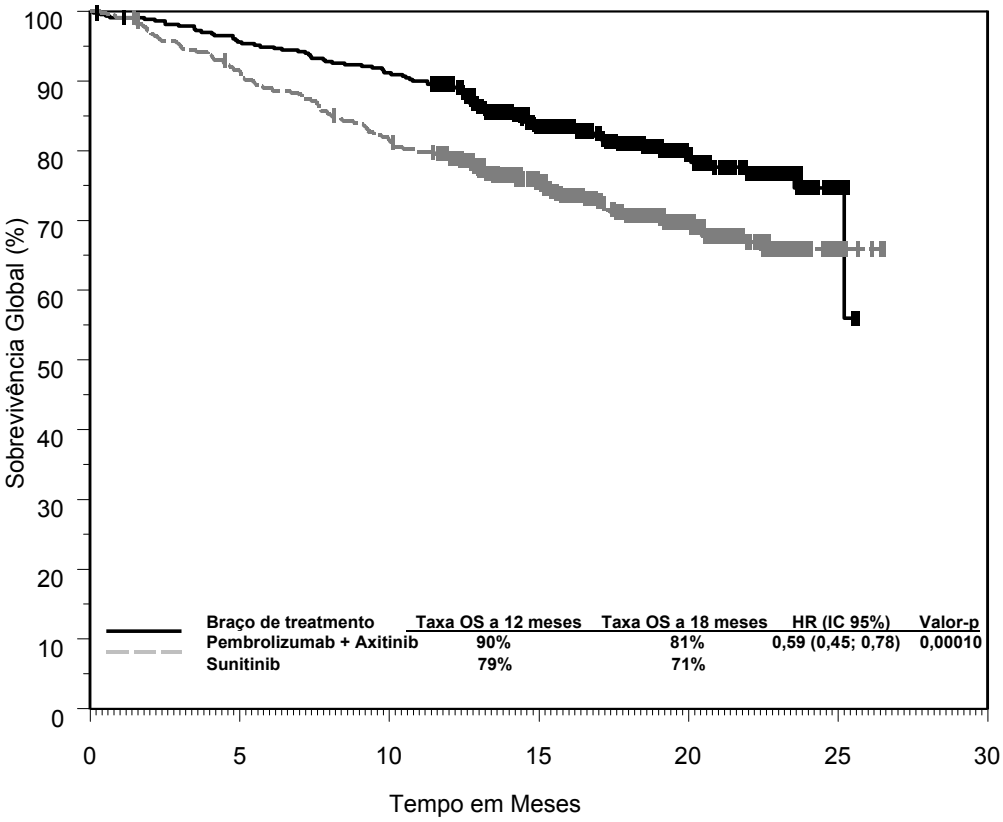
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1. O tempo de seguimento mediano foi de 12,8 meses (intervalo: 0,1 a 21,5 meses). A Tabela 29 resume as principais medidas de eficácia da análise interina pré-especificada. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS, baseadas num seguimento adicional de quatro meses, são apresentadas nas Figuras 17 e 18.

Tabela 29: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab Axitinib n=432**	**Sunitinib n=429**
OS		
Número de acontecimentos (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançada (NA, NA)	Não alcançada (NA, NA)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor-p[†]	0,00005	
PFS[‡]		
Número de acontecimentos (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Hazard ratio[*] (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor-p[†]	0,00012	
Taxa de resposta objetiva		
ORR[§] % (IC 95%)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Resposta completa	6%	2%
Resposta parcial	53%	34%
Valor-p[¶]	< 0,0001	
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥ 6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%[#]) de doentes com duração ≥ 12 meses	58 (71%)	26 (62%)

[*] Com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado
[†] Com base no teste log-rank estratificado
[‡] Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1
[§] Com base nos doentes com a melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada
[¶] Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por grupos de risco IMDC e região geográfica
[#] Com base nas estimativas de Kaplan-Meier
NA = Não disponível

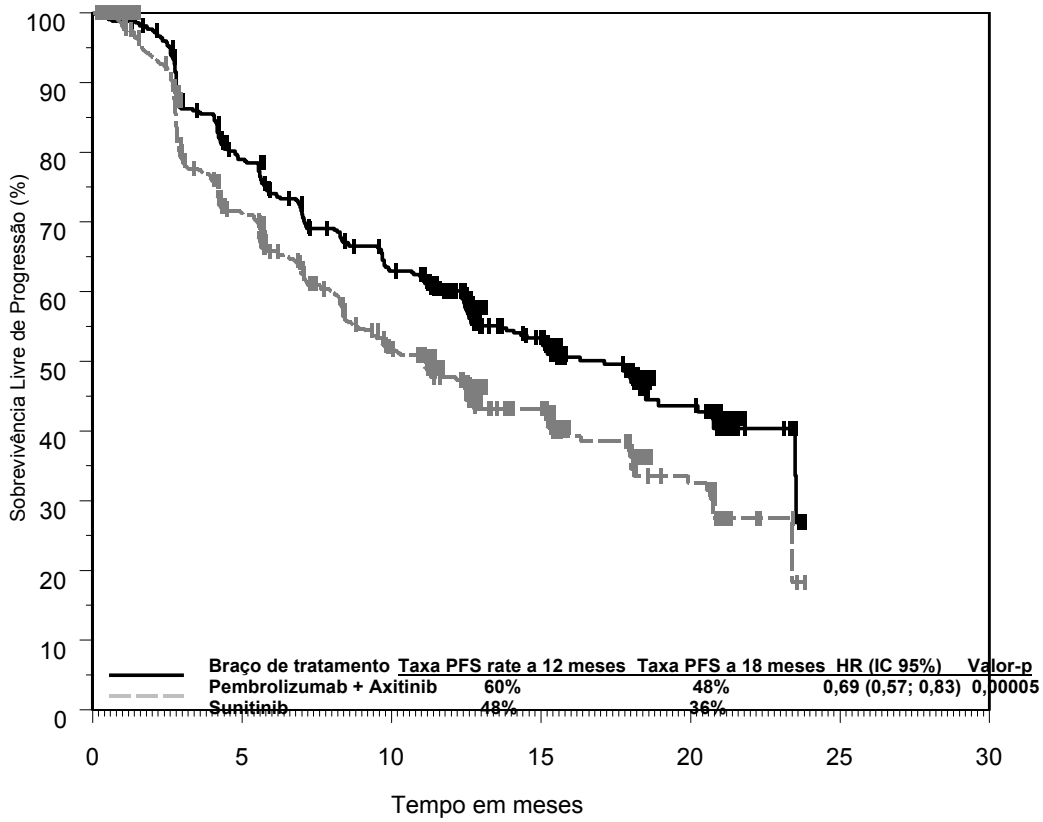
Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)*



Número em risco							
Pembrolizumab + Axitinib:	432	411	392	275	133	9	0
Sunitinib:	429	389	346	230	111	6	0

* O Valor-p é nominal. Ver a Tabela 29 para o Valor-p do teste inferencial de OS baseado na análise interina pré-especificada, na qual foi atingida significância estatística.

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)*



Número em risco							
Pembrolizumab + Axitinib:	432	324	247	145	51	0	0
Sunitinib:	429	277	175	90	32	0	0

*O Valor-p é nominal. Ver a Tabela 29 para o Valor-p do teste inferencial de PFS baseado na análise interina pré-especificada, na qual foi atingida significância estatística.

Foi realizada a análise de subgrupos no recrutamento do KEYNOTE-426 em doentes com PD-L1 CPS ≥ 1 [combinação pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)]; CPS < 1 [combinação pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)], e em doentes com categorias de risco IMDC de favorável [combinação pembrolizumab/axitinib: n=138 (32%) vs. sunitinib: n=131 (31%)]; intermédio [combinação pembrolizumab/axitinib: n=238 (55%) vs. sunitinib: n=246 (57%)]; e alto [combinação pembrolizumab/axitinib: n=56 (13%) vs. sunitinib: n=52 (12%)]. Os benefícios de OS e PFS foram observados independentemente do nível de expressão de PD-L1.
O estudo KEYNOTE-426 não foi desenvolvido para avaliar a eficácia de subgrupos individuais. A Tabela 30 resume as medidas de eficácia da análise interina pré-especificada por categoria de risco IMDC.

Tabela 30: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426 por Categoria de Risco IMDC

Parâmetro de avaliação	**Pembrolizumab + Axitinib N = 432**	**Sunitinib N = 429**	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**
OS	**Taxa de OS a 12 meses, % (IC 95%)**		**OS HR (IC 95%)**
Favorável	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermédio	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Alto	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)

PFS	Mediana (IC 95%), meses		PFS HR (IC 95%)
Favorável	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermédio	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Alto	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
ORR confirmado	**% (IC 95%)**		**Diferença ORR, % (IC 95%)**
Favorável	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermédio	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Alto	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = não disponível

Foi realizada uma análise atualizada de OS quando os doentes tinham um seguimento mediano de 16,6 meses (intervalo: 0,1 a 26,3 meses). No momento desta análise, o *hazard ratio* na população total (IC 95%) era 0,59 (0,45; 0,78), com 84/432 (19,4%) eventos no braço de combinação e 122/429 (28,4%) eventos no braço de sunitinib. A taxa OS a 12 meses foi de 89,5% (IC 95%, 86,2; 92,1) para pembrolizumab em combinação com axitinib e 78,8% (IC 95%, 74,7; 82,4) para sunitinib. A taxa OS a 18 meses foi de 81,0% (IC 95%, 76,7; 84,6) para pembrolizumab em combinação com axitinib e 70,7% (IC 95%, 65,8; 75,1) para sunitinib. Para a categoria de risco IMDC, o *hazard ratio* da OS para o grupo de risco favorável foi 0,94 (IC 95%, 0,43; 2,07) para o grupo de risco intermédio o *hazard ratio* da OS foi 0,52 (IC 95%, 0,36; 0,75), e para o grupo de risco alto o *hazard ratio* da OS foi 0,50 (IC 95%, 0,29; 0,87).

<u>População pediátrica</u>
No KEYNOTE-051, 154 doentes pediátricos (60 crianças com idade entre 6 meses e menos de 12 anos e 94 adolescentes com idades entre 12 e 18 anos) com melanoma avançado ou tumores sólidos ou linfoma PD-L1 positivos em estadios avançados, em recaída ou refratários, receberam pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas. Todos os doentes receberam uma mediana de 3 doses (intervalo 1-35 doses) de pembrolizumab, com 130 doentes (84,4%) a receber 2 doses ou mais de pembrolizumab. Os participantes foram recrutados a partir de 28 tipos diferentes de tumores. Os tipos de tumores mais frequentes por histologia foram linfoma de Hodgkin (11,7%), glioblastoma multiforme (9,1%), neuroblastoma (6,5%), osteossarcoma (6,5%) e melanoma (5,2%). Dos 154 doentes incluídos, 134 tinham tumores sólidos, 18 linfoma de Hodgkin, e 2 outros tipos de linfoma. Em doentes com tumores sólidos e outros linfomas, a ORR foi 5,9%, nenhum doente teve uma resposta completa e 8 doentes (5,9%) tiveram resposta parcial. Na população de linfoma de Hodgkin, a ORR foi 50,0%, 2 doentes (11,1%) tiveram uma resposta completa e 7 doentes (38,9%) uma resposta parcial.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com pembrolizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de linfoma de Hodgkin (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de pembrolizumab foi estudada em 2.993 doentes com melanoma irressecável ou metastático, CPCNP, ou carcinoma que receberam doses num intervalo de 1 a 10 mg/kg a cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg a cada 3 semanas ou 200 mg a cada 3 semanas.

<u>Absorção</u>
Pembrolizumab é administrado por via intravenosa e, como tal, está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição
Consistente com uma distribuição extravascular limitada, o volume de distribuição do pembrolizumab no estado estacionário é pequeno (~6,0 l; CV: 20%). Como esperado para um anticorpo, o pembrolizumab não se liga às proteínas plasmáticas de forma específica.

Biotransformação
Pembrolizumab é catabolizado através de vias não específicas; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

Eliminação
A depuração (CL) de pembrolizumab é aproximadamente 23% inferior (média geométrica 195 ml/dia [CV%: 40%]) após alcançar a alteração máxima no estado estacionário em comparação com a primeira dose (252 ml/dia [CV%: 37%]); esta diminuição na CL com o tempo não é considerada clinicamente significativa. O valor médio geométrico (CV%) para o tempo de semivida terminal é 22 dias (32%) no estado estacionário.

Linearidade/não linearidade
A exposição ao pembrolizumab, expressa pela concentração máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de tempo de concentração no plasma (AUC) aumentou proporcionalmente dentro de intervalo da dose para a eficácia. As concentrações de pembrolizumab no estado estacionário foram alcançadas às 16 semanas de doses repetidas com um regime de administração a cada 3 semanas e a acumulação sistémica foi de 2,1 vezes. A mediana das concentrações mínimas (C_{min}) no estado estacionário foi de aproximadamente 22 mcg/ml, com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e 29 mcg/ml, com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas. A área sob a curva concentração-tempo mediana no estado estacionário durante 3 semanas ($AUC_{0\text{-}3semanas}$) foi de 794 mcg·dia/ml com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e de 1.053 mcg·dia/ml com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas.

Após a administração de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas em doentes com LHc, a C_{min} mediana no estado estacionário foi até 40% superior do que a dos outros tipos de tumores tratados com a mesma dosagem; no entanto o intervalo através das concentrações é similar. Não existem diferenças notáveis na C_{max} mediana entre o LHc e outros tipos de tumor. Com base nos dados de segurança disponíveis no LHc e outros tipos de tumor, estas diferenças não são clinicamente significativas.

Populações especiais
Os efeitos de várias covariáveis sobre a farmacocinética do pembrolizumab foram avaliados em análises de farmacocinética de população. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração de pembrolizumab: idade (intervalo de 15-94 anos), sexo, raça, compromisso renal ligeiro ou moderado, compromisso hepático ligeiro e carga tumoral. A relação entre o peso corporal e depuração suporta a utilização quer da dose fixa quer da dose com base no peso para providenciar um controlo de exposição adequado e similar. As concentrações de pembrolizumab com dosagem baseada no peso a 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes pediátricos (2 a 17 anos) é comparável à dos adultos com a mesma dose.

Compromisso renal
O efeito do compromisso renal sobre a depuração do pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética de população em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, em comparação com doentes com função renal normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração do pembrolizumab entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático
O efeito do compromisso hepático sobre a depuração de pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética da população em doentes com compromisso hepático ligeiro (conforme definido

utilizando os critérios de disfunção hepática do *US National Cancer Institute*) em comparação com doentes com função hepática normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de pembrolizumab entre doentes com compromisso hepático ligeiro e função hepática normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do pembrolizumab foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos cinamolgos administrados com doses intravenosas de 6, 40 ou 200 mg/kg uma vez por semana no estudo de 1 mês e uma vez a cada duas semanas no estudo de 6 meses, seguido de um período sem tratamento de 4 meses. Não foram observados achados de importância toxicológica e o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) em ambos os estudos foi ≥ 200 mg/kg, o que produziu múltiplos de exposição de 19 e 94 vezes a exposição em seres humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg, respetivamente. O múltiplo de exposição entre o NOAEL e uma dose em seres humanos de 200 mg foi 74.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com pembrolizumab. Pensa-se que a via do PD-1/PD-L1 está envolvida na manutenção de tolerância ao feto ao longo da gravidez. Tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em aumento da perda fetal.

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com pembrolizumab. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos, não foram observados efeitos relevantes nos órgãos reprodutores masculinos e femininos; no entanto, muitos dos animais nestes estudos não eram sexualmente maduros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
2 anos.

Após preparação da perfusão
Do ponto de vista microbiológico, o produto, uma vez diluído, deve ser utilizado imediatamente. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I de 10 ml com 4 ml de concentrado, fechado com uma rolha cinzenta de clorobutilo e um selo de alumínio com uma capsula *flip-off* de cor azul escuro, contendo 100 mg de pembrolizumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração da perfusão

- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Equilibrar o frasco para injetáveis até à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C)
- Antes da diluição, o frasco para injetáveis com o líquido pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25°C) até 24 horas.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. O concentrado é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeite o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 4 ml (100 mg) de concentrado e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 50 mg/ml (5%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Cada frasco contém uma quantidade adicional de 0,25 ml (conteúdo total por frasco de 4,25 ml) para assegurar a recolha de 4 ml de concentrado. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Do ponto de vista microbiológico, o produto, uma vez diluído, deve ser utilizado imediatamente. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de utilizar. Na solução diluída podem ser observadas partículas proteicas translúcidas a brancas. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão com filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, não pirogénio de baixa ligação às proteínas, ou adicionar filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de julho de 2015
Data da última renovação: 24 de março de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
E.U.A.

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Alemanha

N.V. Organon (OSS)
Veersemeer 4
5347 JN Oss
Países Baixos

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
E.U.A.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de KEYTRUDA, em cada Estado Membro, o Titular AIM deve acordar com as Autoridades Nacionais Competentes o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem o objetivo de aumentar a sensibilização dos doentes e/ou dos seus cuidadores para os sinais e sintomas relevantes para o reconhecimento/identificação precoce de potenciais reações adversas imunitárias (irARs).

- O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o KEYTRUDA está comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores possíveis de prescrever e utilizar KEYTRUDA tenham acesso a/recebam o material educacional para o doente.

O material educacional para o doente deve incluir:
- Brochura de Informação para o Doente
- Cartão de alerta para o doente

A Brochura de Informação para o Doente e cartão de alerta para o doente devem incluir os seguintes elementos-chave:
- Descrição dos principais sinais e sintomas das RAim e a importância de as comunicar ao médico assistente imediatamente se os sintomas aparecerem
- A importância de não tentar automedicar qualquer destes sintomas sem consultar primeiro o profissional de saúde responsável
- A importância de andar sempre com o cartão de alerta para o doente e de o mostrar em todas as visitas médicas a todos os outros profissionais de saúde que não o prescritor (p.ex., os profissionais de saúde das urgências).

O cartão relembra os doentes dos sintomas importantes que devem ser comunicados imediatamente ao médico/enfermeiro. Também contém espaço para incluir os detalhes de contacto do médico assistente e para alertar os outros médicos que o doente está a fazer tratamento com KEYTRUDA.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
1. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular da AIM deve submeter o relatório final do estudo para o estudo P087, um Ensaio Clínico Fase II do MK-3475 (Pembrolizumab) em Indivíduos com Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) Refratário ou Recidivado (R/R) – Relatório Final do Estudo	3Q 2021
2. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular da AIM deve submeter o relatório final do estudo para o estudo P204: Ensaio Clínico Fase III, Aleatorizado, Sem ocultação, para Comparação do Pembrolizumab com Brentuximab Vedotina em Indivíduos com Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) Refractário ou Recidivado – Relatório Final do Estudo	2Q 2021
3. O valor dos biomarcadores para prever a eficácia de pembrolizumab deve ser mais explorado, especificamente: Devem ser investigados outros biomarcadores para além da expressão do PD-L1 por Imuno Histo-Quimica (IHC) (p.ex., PD-L2, assinatura de ARN, etc.) preditivos da eficácia do pembrolizumab em conjunto com mais informação quanto ao padrão de expressão de PD-L1 obtido nos estudos em curso do CPCNP (P001, P010, P024 and P042) e estudos do carcinoma urotelial (KN045, KN052), estudo CCECP (KN040) e estudo do melanoma adjuvante em estadio II ressecado(KN716): • Análises genómicas utilizando a sequenciação completa do exoma e/ou ARNseq (p. ex. assinatura do gene de ARN por Nanostring) • Determinação por IHC de PD-L2 • Dados sobre perfil serológico de ARN e proteómico	2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024
4. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo para o estudo P361: Ensaio Clínico Fase III, Aleatorizado, Controlado, de Pembrolizumab com ou sem Quimioterapia Combinada Contendo Platina em Comparação com Quimioterapia em Indivíduos com Cancro Urotelial Avançado ou Metastático – Relatório Final do Estudo	4Q 2020
5. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo da RFS/DMFS e os dados OS finais para o estudo KN054: Ensaio Clínico de Fase III de Pembrolizumab (MK-3475 em Indivíduos com resseção completa de melanoma em Estadio III de alto risco – Relatório Final do Estudo)	4Q 2023
6. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo para o estudo P407: Ensaio Clínico Fase III, Aleatorizado, de Dupla Ocultação, de Quimioterapia com Carboplatina – Paclitaxel/Nab-Paclitaxel com ou sem Pembrolizumab (MK-3475) no tratamento em primeira linha de Indivíduos com Carcinoma do Pulmão de Células Não-Pequenas – Relatório Final do Estudo	3Q 2021
7. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo para o estudo P426: Ensaio Clínico Fase III, Aleatorizado, Sem ocultação para avaliar a Eficácia e Segurança de	1Q 2021

Pembrolizumab (MK-3475) em combinação com Axitinib *versus* Sunitinib em Monoterapia como tratamento em primeira linha para Carcinoma Metastático de Células Renais (CmCR) ou Localmente Avançado.	

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Os frascos para injetáveis reconstituídos e/ou os sacos intravenosos diluídos podem ser conservados por um período cumulativo até 96 horas no frigorífico (2°C – 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/001 (1 frasco para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab
Via intravenosa
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de pembrolizumab. Cada ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

A solução diluída pode ser conservada por um período de até 96 horas no frigorífico (2°C – 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/002 (1 frasco para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab
100 mg/4 ml
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o cartão de alerta consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA
3. Como lhe é administrado KEYTRUDA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar KEYTRUDA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado

KEYTRUDA contém a substância ativa pembrolizumab, que é um anticorpo monoclonal. KEYTRUDA funciona ajudando o seu sistema imunitário a lutar contra o seu cancro.

KEYTRUDA é utilizado em adultos para tratar:
- um tipo de cancro da pele chamado melanoma
- um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de células não-pequenas
- um tipo de cancro chamado linfoma de Hodgkin clássico
- um tipo de cancro chamado cancro da bexiga (carcinoma urotelial)
- um tipo de cancro da cabeça e pescoço chamado carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço
- um tipo de cancro do rim chamado carcinoma de células renais.

KEYTRUDA é utilizado quando o cancro se disseminou ou não pode ser retirado por cirurgia.

KEYTRUDA é utilizado após cirurgia para remoção do melanoma para prevenir o reaparecimento do cancro (terapêutica adjuvante).

KEYTRUDA pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos contra o cancro. É importante que também consulte os folhetos informativos destes outros medicamentos. Caso tenha questões sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA

Não lhe deve ser administrado KEYTRUDA
- se tem alergia ao pembrolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado KEYTRUDA.

Antes de lhe ser administrado KEYTRUDA, informe o seu médico se:
- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- tem pneumonia ou inflamação dos pulmões (chamada pneumonite)
- lhe foi anteriormente administrado ipilimumab, outro medicamento para o tratamento do melanoma, e teve efeitos secundários graves por causa desse medicamento
- teve uma reação alérgica a outras terapêuticas com anticorpos monoclonais
- tem ou teve infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tem lesões no fígado
- tem lesões nos rins
- recebeu um transplante de órgão sólido ou um transplante de medula óssea (células estaminais) que utilizou células estaminais de dador (alogénico)

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves. Estes efeitos secundários podem por vezes tornar-se potencialmente fatais e podem levar à morte. Estes efeitos secundários podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o seu tratamento ter terminado. Pode ter mais do que um efeito secundário ao mesmo tempo.

Se tem alguma das seguintes situações, fale ou consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico pode suspender a próxima dose de KEYTRUDA ou parar o seu tratamento com KEYTRUDA.
- inflamação dos pulmões, que pode incluir falta de ar, dor no peito ou tosse
- inflamação dos intestinos, que pode incluir diarreia ou mais movimentos dos intestinos que o habitual, fezes negras, pegajosas, como alcatrão ou fezes com sangue ou muco, sensibilidade ou dor grave no estômago, náuseas, vómito
- inflamação do fígado, que pode incluir náuseas ou vómito, sentir menos fome, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódoas negras mais facilmente do que o normal
- inflamação dos rins, que pode incluir alterações na quantidade ou cor da urina
- inflamação das glândulas endócrinas (especialmente a tiroide, hipófise e as suprarrenais), que pode incluir batimento rápido do coração, perda de peso, aumento da sudorese, aumento de peso, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, voz mais grave, dores musculares, tonturas ou desmaios, dores de cabeça que são persistentes ou dor de cabeça que não é habitual
- diabetes tipo 1, que pode incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência ou perda de peso
- inflamação dos olhos, que pode incluir alterações na visão
- inflamação nos músculos, que pode incluir dor muscular ou fraqueza
- inflamação do músculo do coração, o que pode incluir falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- inflamação do pâncreas, que pode incluir dor no abdómen (na zona do estômago), náuseas e vómito
- inflamação da pele, que pode incluir erupção da pele, comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- inflamação do cérebro, o que pode incluir confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas no intestino ou bexiga incluindo a necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite)

- reações à perfusão, que podem incluir falta de ar, comichão ou erupção da pele, tonturas ou febre

Complicações, incluindo doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD), em pessoas com transplante de medula óssea (células estaminais) que utiliza células estaminais de dador (alogénico). Estas complicações podem ser graves e conduzir à morte. Podem ocorrer se fez este tipo de transplante no passado ou se o vier a fazer no futuro. O seu médico irá monitorizá-lo para sinais e sintomas, que podem incluir erupção na pele, inflamação do fígado, dor abdominal ou diarreia.

Crianças e adolescentes
KEYTRUDA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e KEYTRUDA
Informe o seu médico
- Se estiver a tomar outros medicamentos que tornam fraco o seu sistema imunitário. Como exemplo podemos incluir os corticosteroides, tais como a prednisona. Estes medicamentos podem interferir com o efeito de KEYTRUDA. No entanto, uma vez que esteja a ser tratado com KEYTRUDA, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para diminuir os efeitos secundários que poderá ter com KEYTRUDA. Podem também ser-lhe dados corticosteroides antes de receber KEYTRUDA em combinação com quimioterapia para prevenir e/ou tratar náuseas, vómito, e outros efeitos secundários causados pela quimioterapia.
- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez
- Se está grávida não pode utilizar KEYTRUDA a não ser que o seu médico o tenha especificamente recomendado.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico.
- KEYTRUDA pode causar danos ou morte ao seu feto.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com KEYTRUDA e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Amamentação
- Se está a amamentar, informe o seu médico.
- Não amamente enquanto lhe estiver a ser administrado KEYTRUDA.
- Não se sabe se o KEYTRUDA passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
KEYTRUDA tem um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Sentir tonturas, cansaço ou fraqueza são efeitos secundários possíveis de KEYTRUDA. Não conduza ou utilize máquinas após lhe ter sido administrado KEYTRUDA a menos que tenha certeza que se está a sentir bem.

3. Como lhe é administrado KEYTRUDA

KEYTRUDA ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência em tratamento do cancro.
- A dose recomendada de KEYTRUDA é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas.
- KEYTRUDA ser-lhe-á administrado pelo seu médico através de uma perfusão na veia (intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- O seu médico irá determinar quantos tratamentos necessita.

Caso se tenha esquecido da consulta para a administração do KEYTRUDA
- Fale com o seu médico imediatamente para reagendar a sua consulta.
- É muito importante que não falhe nenhuma dose deste medicamento.

Se parar de receber KEYTRUDA
Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com KEYTRUDA a não ser que tenha discutido este assunto com o seu médico.
Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

Vai também encontrar esta informação no cartão de alerta do doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão de alerta e o mostre ao seu acompanhante ou cuidadores.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves. Ver secção 2.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com pembrolizumab em monoterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue
- diminuição da atividade da tiróide
- sentir menos fome
- dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vómito; prisão de ventre
- comichão; erupção na pele
- dor nos músculos e nos ossos; dor articular
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção pulmonar
- diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias); diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos)
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento
- atividade sobreativa da tiróide; afrontamentos
- diminuição do sódio, potássio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- tonturas; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; falta de energia; alteração no sentido do paladar
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; manchas na pele que perderam a cor; pele seca e com comichão; perda de cabelo; problema de pele tipo acne
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas; dor nas articulações com inchaço
- arrepios; doença tipo gripe
- aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; aumento do cálcio no sangue; teste de função renal anormal

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos e eosinófilos)
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; inflamação da tiróide
- diabetes tipo 1
- convulsões
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do revestimento do coração; acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- inflamação do fígado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; inflamação da pele; alteração da cor do cabelo; pequenas saliências, altos ou feridas na pele
- inflamação da bainha que envolve tendões
- inflamação dos rins
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)
- resposta inflamatória contra plaquetas ou glóbulos vermelhos; sensação de fraqueza, atordoamento, falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos no sangue, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia dos glóbulos vermelhos puros); uma doença chamada linfohistiocitose hemofagocítica, em que o sistema imunitário produz demasiadas células contra infeção chamadas histiócitos e linfócitos que pode causar vários sintomas
- inflamação do cérebro, que se pode apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades; uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente
- dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas no intestino ou bexiga incluindo a necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite)
- inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode manifestar-se em rigidez do pescoço, cefaleia, febre, sensibilidade ocular à luz, náuseas ou vómito (meningite)
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- uma perfuração no intestino delgado
- saliências vermelhas sob a pele
- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson)

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos estudos clínicos com pembrolizumab em combinação com quimioterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos; diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias)
- diminuição do potássio no sangue; sentir menos fome
- tonturas; dor de cabeça; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; alteração no sentido do paladar
- falta de ar; tosse

- diarreia; náuseas; vómito; obstipação; dor de estômago
- erupção na pele; comichão; perda de cabelo
- dor nos músculos e nos ossos; dor articular
- cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre
- teste de função renal anormal

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- problemas na tiróide
- diminuição do sódio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor nas articulações com inchaço; dor nos braços ou nas pernas
- inflamação dos rins; lesão súbita nos rins
- arrepios; doença tipo gripe
- aumento do cálcio no sangue; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiróide; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- diabetes tipo 1
- convulsões
- acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- inflamação do fígado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; problema de pele tipo acne; inflamação da pele; manchas na pele que perderam a cor
- inflamação da bainha que envolve tendões
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido; aumento da bilirrubina no sangue

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento irregular, cansaço ou dor no peito; inflamação do revestimento do coração
- alteração da cor do cabelo; pele seca e com comichão; pequenas saliências, altos ou feridas na pele

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos estudos clínicos com pembrolizumab em combinação com axitinib:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- problemas na tiróide
- sentir menos fome
- dor de cabeça; alteração no sentido do paladar

- tensão arterial alta
- falta de ar; tosse; rouquidão
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vómito; obstipação
- bolhas ou erupção na pele da palma das mãos ou na planta dos pés; erupção na pele; comichão
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; febre
- aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; teste de função renal anormal
- dor nos músculos e nos ossos; dor, moinhas ou sensibilidade muscular ou articular; dor nos braços ou nas pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção nos pulmões
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue; diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias)
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiróide; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- diminuição do potássio, sódio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- tonturas; falta de energia; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; problema de pele tipo acne; inflamação da pele; pele seca e com comichão; perda de cabelo
- inflamação do fígado
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor com inchaço nas articulações ou músculos; inflamação da bainha que envolve tendões
- lesão súbita nos rins; inflamação dos rins
- inchaço; doença tipo gripe; arrepios
- aumento do cálcio no sangue; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos e eosinófilos)
- diabetes tipo 1
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- alteração da cor do cabelo; crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; manchas na pele que perderam a cor
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KEYTRUDA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída ou diluída deve ser utilizada imediatamente. A solução reconstituída ou diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta espera de 96 horas no total após reconstituição, pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KEYTRUDA
A substância ativa é o pembrolizumab. Um frasco para injetáveis contém 50 mg de pembrolizumab.

Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose e polissorbato 80.

Qual o aspeto de KEYTRUDA e conteúdo da embalagem
KEYTRUDA é um pó liofilizado branco a esbranquiçado.
Está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

- Antes da reconstituição, o frasco para injetáveis do pó liofilizado pode estar fora do frigorífico (temperaturas iguais ou inferiores a 25°C) até 24 horas.
- Adicionar asseticamente 2,3 ml de água para injetáveis para obter uma solução a 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA. Cada frasco contém uma quantidade adicional de 10 mg (0,4 ml) para assegurar a recolha de 50 mg de KEYTRUDA por frasco. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.
- Para evitar a formação de espuma, verter a água ao longo das paredes do frasco para injetáveis e não diretamente sobre o pó liofilizado.
- Rodar lentamente o frasco para permitir a reconstituição do pó liofilizado. Aguardar até 5 minutos para as bolhas se dissiparem. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA reconstituído é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 50 mg/ml (5%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída ou diluída deve ser utilizada imediatamente. A solução reconstituída ou diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas no total após reconstituição, pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar. Na solução diluída podem ser observadas partículas proteicas translúcidas a brancas. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão com filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, não pirogénio, de baixa ligação às proteínas ou adicionar filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o doente

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o cartão de alerta consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA
3. Como lhe é administrado KEYTRUDA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar KEYTRUDA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado

KEYTRUDA contém a substância ativa pembrolizumab, que é um anticorpo monoclonal. KEYTRUDA funciona ajudando o seu sistema imunitário a lutar contra o seu cancro.

KEYTRUDA é utilizado em adultos para tratar:
- um tipo de cancro da pele chamado melanoma
- um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de células não-pequenas
- um tipo de cancro chamado linfoma de Hodgkin clássico
- um tipo de cancro chamado cancro da bexiga (carcinoma urotelial)
- um tipo de cancro da cabeça e pescoço chamado carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço
- um tipo de cancro do rim chamado carcinoma de células renais.

KEYTRUDA é utilizado quando o cancro se disseminou ou não pode ser retirado por cirurgia.

KEYTRUDA é utilizado após cirurgia para remoção do melanoma para prevenir o reaparecimento do cancro (terapêutica adjuvante).

KEYTRUDA pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos contra o cancro. É importante que também consulte os folhetos informativos destes outros medicamentos. Caso tenha questões sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA

Não lhe deve ser administrado KEYTRUDA
- se tem alergia ao pembrolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado KEYTRUDA.

Antes de lhe ser administrado KEYTRUDA, informe o seu médico se:
- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- tem pneumonia ou inflamação dos pulmões (chamada pneumonite)
- lhe foi anteriormente administrado ipilimumab, outro medicamento para o tratamento do melanoma, e teve efeitos secundários graves por causa desse medicamento
- teve uma reação alérgica a outras terapêuticas com anticorpos monoclonais
- tem ou teve infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tem lesões no fígado
- tem lesões nos rins
- recebeu um transplante de órgão sólido ou um transplante de medula óssea (células estaminais) que utilizou células estaminais de dador (alogénico)

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves. Estes efeitos secundários podem por vezes tornar-se potencialmente fatais e podem levar à morte. Estes efeitos secundários podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o seu tratamento ter terminado. Pode ter mais do que um efeito secundário ao mesmo tempo.

Se tem alguma das seguintes situações, fale ou consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico pode suspender a próxima dose de KEYTRUDA ou parar o seu tratamento com KEYTRUDA.
- inflamação dos pulmões, que pode incluir falta de ar, dor no peito ou tosse
- inflamação dos intestinos, que pode incluir diarreia ou mais movimentos dos intestinos que o habitual, fezes negras, pegajosas, como alcatrão ou fezes com sangue ou muco, sensibilidade ou dor grave no estômago, náuseas, vómito
- inflamação do fígado, que pode incluir náuseas ou vómito, sentir menos fome, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódoas negras mais facilmente do que o normal
- inflamação dos rins, que pode incluir alterações na quantidade ou cor da urina
- inflamação das glândulas endócrinas (especialmente a tiroide, hipófise e as suprarrenais), que pode incluir batimento rápido do coração, perda de peso, aumento da sudorese, aumento de peso, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, voz mais grave, dores musculares, tonturas ou desmaios, dores de cabeça que são persistentes ou dor de cabeça que não é habitual
- diabetes tipo 1, que pode incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência ou perda de peso
- inflamação dos olhos, que pode incluir alterações na visão
- inflamação nos músculos, que pode incluir dor muscular ou fraqueza
- inflamação do músculo do coração, o que pode incluir falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- inflamação do pâncreas, que pode incluir dor no abdómen (na zona do estômago), náuseas e vómito
- inflamação da pele, que pode incluir erupção da pele, comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- inflamação do cérebro, o que pode incluir confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas no intestino ou bexiga incluindo a necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite)

- reações à perfusão, que podem incluir falta de ar, comichão ou erupção da pele, tonturas ou febre

Complicações, incluindo doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD), em pessoas com transplante de medula óssea (células estaminais) que utiliza células estaminais de dador (alogénico). Estas complicações podem ser graves e conduzir à morte. Podem ocorrer se fez este tipo de transplante no passado ou se o vier a fazer no futuro. O seu médico irá monitorizá-lo para sinais e sintomas, que podem incluir erupção na pele, inflamação do fígado, dor abdominal ou diarreia.

Crianças e adolescentes
KEYTRUDA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e KEYTRUDA
Informe o seu médico
- Se estiver a tomar outros medicamentos que tornam fraco o seu sistema imunitário. Como exemplo podemos incluir os corticosteroides, tais como a prednisona. Estes medicamentos podem interferir com o efeito de KEYTRUDA. No entanto, uma vez que esteja a ser tratado com KEYTRUDA, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para diminuir os efeitos secundários que poderá ter com KEYTRUDA. Podem também ser-lhe dados corticosteroides antes de receber KEYTRUDA em combinação com quimioterapia para prevenir e/ou tratar náuseas, vómito, e outros efeitos secundários causados pela quimioterapia.
- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez
- Se está grávida não pode utilizar KEYTRUDA a não ser que o seu médico o tenha especificamente recomendado.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico.
- KEYTRUDA pode causar danos ou morte ao seu feto.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com KEYTRUDA e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Amamentação
- Se está a amamentar, informe o seu médico.
- Não amamente enquanto lhe estiver a ser administrado KEYTRUDA.
- Não se sabe se o KEYTRUDA passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
KEYTRUDA tem um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Sentir tonturas, cansaço ou fraqueza são efeitos secundários possíveis de KEYTRUDA. Não conduza ou utilize máquinas após lhe ter sido administrado KEYTRUDA a menos que tenha certeza que se está a sentir bem.

3. Como lhe é administrado KEYTRUDA

KEYTRUDA ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência em tratamento do cancro.
- A dose recomendada de KEYTRUDA é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas.
- KEYTRUDA ser-lhe-á administrado pelo seu médico através de uma perfusão na veia (intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- O seu médico irá determinar quantos tratamentos necessita.

Caso se tenha esquecido da consulta para a administração do KEYTRUDA
- Fale com o seu médico imediatamente para reagendar a sua consulta.
- É muito importante que não falhe nenhuma dose deste medicamento.

Se parar de receber KEYTRUDA
Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com KEYTRUDA a não ser que tenha discutido este assunto com o seu médico.
Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

Vai também encontrar esta informação no cartão de alerta do doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão de alerta e o mostre ao seu acompanhante ou cuidadores.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves. Ver secção 2.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com pembrolizumab em monoterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue
- diminuição da atividade da tiróide
- sentir menos fome
- dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vómito; prisão de ventre
- comichão; erupção na pele
- dor nos músculos e nos ossos; dor articular
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção pulmonar
- diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias);
- diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos)
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento
- atividade sobreativa da tiróide; afrontamentos
- diminuição do sódio, potássio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- tonturas; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; falta de energia; alteração no sentido do paladar
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; manchas na pele que perderam a cor; pele seca e com comichão; perda de cabelo; problema de pele tipo acne
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas; dor nas articulações com inchaço
- arrepios; doença tipo gripe
- aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; aumento do cálcio no sangue; teste de função renal anormal

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos e eosinófilos)
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; inflamação da tiróide
- diabetes tipo 1
- convulsões
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do revestimento do coração; acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- inflamação do fígado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; inflamação da pele; alteração da cor do cabelo; pequenas saliências, altos ou feridas na pele
- inflamação da bainha que envolve tendões
- inflamação dos rins
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)
- resposta inflamatória contra plaquetas ou glóbulos vermelhos; sensação de fraqueza, atordoamento, falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos no sangue, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia dos glóbulos vermelhos puros); uma doença chamada linfohistiocitose hemofagocítica, em que o sistema imunitário produz demasiadas células contra infeção chamadas histiócitos e linfócitos que pode causar vários sintomas
- inflamação do cérebro, que se pode apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades; uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente
- dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas no intestino ou bexiga incluindo a necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite)
- inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode manifestar-se em rigidez do pescoço, cefaleia, febre, sensibilidade ocular à luz, náuseas ou vómito (meningite)
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- uma perfuração no intestino delgado
- saliências vermelhas sob a pele
- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson)

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos estudos clínicos com pembrolizumab em combinação com quimioterapia:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos; diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias)
- diminuição do potássio no sangue; sentir menos fome
- tonturas; dor de cabeça; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; alteração no sentido do paladar
- falta de ar; tosse

- diarreia; náuseas; vómito; obstipação; dor de estômago
- erupção na pele; comichão; perda de cabelo
- dor nos músculos e nos ossos; dor articular
- cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre
- teste de função renal anormal

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- problemas na tiróide
- diminuição do sódio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor nas articulações com inchaço; dor nos braços ou nas pernas
- inflamação dos rins; lesão súbita nos rins
- arrepios; doença tipo gripe
- aumento do cálcio no sangue; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiróide; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- diabetes tipo 1
- convulsões
- acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- inflamação do fígado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; problema de pele tipo acne; inflamação da pele; manchas na pele que perderam a cor
- inflamação da bainha que envolve tendões
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido; aumento da bilirrubina no sangue

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento irregular, cansaço ou dor no peito; inflamação do revestimento do coração
- alteração da cor do cabelo; pele seca e com comichão; pequenas saliências, altos ou feridas na pele

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos estudos clínicos com pembrolizumab em combinação com axitinib:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
- problemas na tiróide
- sentir menos fome
- dor de cabeça; alteração no sentido do paladar

- tensão arterial alta
- falta de ar; tosse; rouquidão
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vómito; obstipação
- bolhas ou erupção na pele da palma das mãos ou na planta dos pés; erupção na pele; comichão
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; febre
- aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; teste de função renal anormal
- dor nos músculos e nos ossos; dor, moinhas ou sensibilidade muscular ou articular; dor nos braços ou nas pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção nos pulmões
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue; diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódoas negras ou hemorragias)
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiróide; diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- diminuição do potássio, sódio ou cálcio no sangue
- dificuldade em dormir
- tonturas; falta de energia; inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; boca seca
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; problema de pele tipo acne; inflamação da pele; pele seca e com comichão; perda de cabelo
- inflamação do fígado
- dor, moinhas ou sensibilidade muscular; dor com inchaço nas articulações ou músculos; inflamação da bainha que envolve tendões
- lesão súbita nos rins; inflamação dos rins
- inchaço; doença tipo gripe; arrepios
- aumento do cálcio no sangue; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos e eosinófilos)
- diabetes tipo 1
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do pâncreas
- ferida no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- alteração da cor do cabelo; crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; manchas na pele que perderam a cor
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KEYTRUDA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o produto, uma vez diluído, deve ser utilizado imediatamente. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta espera de 96 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KEYTRUDA
A substância ativa é o pembrolizumab.

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de pembrolizumab.
Cada ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Qual o aspeto de KEYTRUDA e conteúdo da embalagem
KEYTRUDA é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, pH 5,2 – 5,8. Está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração da perfusão

- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Equilibrar o frasco para injetáveis até à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C)
- Antes da diluição, o frasco para injetáveis com o líquido pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25°C) até 24 horas.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. O concentrado é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 4 ml (100 mg) de concentrado e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 50 mg/ml (5%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional de 0,25 ml (conteúdo total por frasco de 4,25 ml) para assegurar a recolha de 4 ml de concentrado. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Do ponto de vista microbiológico, o produto, uma vez diluído, deve ser utilizado imediatamente. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física de KEYTRUDA em utilização foi demonstrada durante 96 horas, de 2ºC a 8ºC. Esta retenção de 96 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, é necessário deixar que atinjam a temperatura ambiente antes de usar. Na solução diluída podem ser observadas partículas proteicas translúcidas a brancas. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão com filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, não pirogénio, de baixa ligação às proteínas ou adicionar filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.