

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **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.

### Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de concentrado.

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 é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma avançado (irressecável ou metastático).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC ou III que foram submetidos a ressecção completa (ver secção 5.1).

#### Carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC)

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante é indicado para o tratamento de carcinoma do pulmão de não pequenas células ressecável com risco elevado de recorrência em adultos (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células com risco elevado de recorrência após ressecção completa e quimioterapia contendo platina (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

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

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de não pequenas células 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 é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de não pequenas células escamoso metastático em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com TPS  $\geq 1\%$  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.

#### Mesotelioma pleural maligno (MPM)

KEYTRUDA em combinação com pemetrexedo e quimioterapia contendo platina é indicado para o tratamento em primeira linha de adultos com mesotelioma pleural maligno não-epitelioide irressecável.

#### Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento.

#### Carcinoma urotelial

KEYTRUDA, em combinação com enfortumab vedotina, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma urotelial irressecável ou metastático em adultos.

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

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do 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*)  $\geq 10$  (ver secção 5.1).

#### Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP)

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço localmente avançado ressecável como tratamento neoadjuvante, continuado como tratamento adjuvante em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante e de seguida em monoterapia em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

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

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  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 é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em combinação com lenvatinib é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

#### Cancros com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)

##### *Carcinoma colorretal (CRC)*

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para adultos com cancro colorretal MSI-H ou dMMR nos seguintes contextos:

- tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático;
- tratamento de cancro colorretal irressecável ou metastático após tratamento prévio com terapêutica combinada contendo fluoropirimidina.

##### *Cancros não colorretais*

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento dos seguintes tumores MSI-H ou dMMR em adultos com:

- carcinoma do endométrio avançado ou recorrente, com progressão da doença durante ou após tratamento prévio com uma terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não são candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia;
- cancro das vias biliares, do intestino delgado ou gástrico, irressecável ou metastático, com progressão da doença durante ou após pelo menos um tratamento prévio.

#### Carcinoma do esófago

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do esófago localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 10$  (ver secção 5.1).

#### Cancro da mama triplo-negativo (CMTN)

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, é indicado para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 10$  e que não receberam anteriormente quimioterapia para doença metastática (ver secção 5.1).

#### Carcinoma do endométrio (CE)

KEYTRUDA, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do endométrio primário avançado ou recorrente em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

KEYTRUDA em combinação com lenvatinib é indicado para o tratamento do carcinoma do endométrio avançado ou recorrente em adultos com progressão da doença durante ou após tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não são candidatos para cirurgia curativa ou radioterapia.

#### Cancro do colo do útero

KEYTRUDA, em combinação com quimiorradioterapia (radioterapia externa seguida de braquiterapia), é indicado para o tratamento de cancro do colo do útero localmente avançado estadio FIGO 2014 III - IVA em adultos que não receberam terapêutica definitiva prévia.

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, é indicado para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

#### Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE)

KEYTRUDA, em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

KEYTRUDA, em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  (ver secção 5.1).

#### Carcinoma das vias biliares (CVB)

KEYTRUDA, em combinação com gemcitabina e cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

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

Os doentes que estiverem a receber pembrolizumab subcutâneo podem mudar para pembrolizumab intravenoso na próxima dose programada. Os doentes que estiverem a receber pembrolizumab intravenoso podem mudar para pembrolizumab subcutâneo na próxima dose programada.

### Teste ao PD-L1

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para tratamento com KEYTRUDA com base na expressão de PD-L1 no tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

### Teste ao MSI/MMR

Se especificado na indicação, a seleção de doentes para tratamento com KEYTRUDA com base no estado MSI-H/dMMR do tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1 e 5.1).

### Posologia

A dose recomendada de KEYTRUDA em adultos 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 em monoterapia em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com LHC ou doentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma é 2 mg/kg de peso corporal (pc) (até um máximo de 200 mg), a cada 3 semanas administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Para utilização em combinação, ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para os tratamentos concomitantes.

Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (e até à duração máxima de tratamento se especificado para uma indicação). 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, CPNPC ou CCR, KEYTRUDA deve ser administrado até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CPNPC ressecável, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em combinação com quimioterapia com 4 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 2 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em monoterapia com 13 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 7 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA como tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia, não devem receber KEYTRUDA em monoterapia como tratamento adjuvante.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CCECP localmente avançado ressecável, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em monoterapia com 2 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 1 dose de 400 mg ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante com 3 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 2 doses de 400 mg a cada 6 semanas, seguidas de KEYTRUDA em monoterapia com 12 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 6 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA em monoterapia como tratamento neoadjuvante não devem receber KEYTRUDA em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante como tratamento adjuvante.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CMTN, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em combinação com quimioterapia com 8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em monoterapia com 9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA como tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia, não devem receber KEYTRUDA em monoterapia como tratamento adjuvante.

Para cancro do colo do útero localmente avançado os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA concomitantemente com quimiorradioterapia, seguido de KEYTRUDA em monoterapia. KEYTRUDA pode ser administrado como 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses.

*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**

<b>Reações adversas imunomediadas</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Modificação do tratamento</b>
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 $\leq 3$ vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau $\geq 3$ com creatinina > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
Endocrinopatias	Insuficiência suprarrenal e hipofisite de Grau 2	Suspender tratamento até estar controlado com substituição hormonal

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Modificação do tratamento
	Insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Graus 3 ou 4  Diabetes tipo 1 associada a hiperglicemia de Grau $\geq 3$ (glucose > 250 mg/dl ou > 13,9 mmol/l) ou associada com cetoacidose  Hipertiroidismo de Grau $\geq 3$	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.
Hepatite  <b>NOTA:</b> para doentes com CCR tratados com <b>pembrolizumab em combinação com axitinib</b> 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 $\geq 3$ 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 $\geq 50\%$ e que dure $\geq 1$ 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
<b>Outras reações adversas imunomediadas</b>	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
<b>Reações relacionadas com a perfusão</b>	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  $\leq 10$  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 imunomediada não é conhecida.

KEYTRUDA, em monoterapia ou como terapêutica combinada, deve ser interrompido definitivamente para reações adversas imunomediadas 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 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  $\geq 3$  vezes o LSN mas  $< 10$  vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total  $\geq 2$  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  $\geq 10$  vezes o LSN ou  $> 3$  vezes o LSN concomitantemente com bilirrubina total  $\geq 2$  vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser permanentemente descontinuados e pode ser considerada corticoterapia.

#### *KEYTRUDA em combinação com lenvatinib*

Quando utilizado em combinação com lenvatinib, um ou ambos os medicamentos devem ser interrompidos conforme adequado. Lenvatinib deve ser suspenso, reduzida a dose ou descontinuado de acordo com as instruções do RCM de lenvatinib para combinação com pembrolizumab. Não se recomendam reduções da dose para KEYTRUDA.

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

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico para doentes  $\geq 65$  anos (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 ou moderado. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso hepático 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 estabelecidas exceto em doentes pediátricos com melanoma ou LHc. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

## Modo de administração

É importante verificar o rótulo do frasco para injetáveis para assegurar que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) está a ser preparada e administrada ao doente tal como prescrito, para reduzir o risco de erros de medicação.

**KEYTRUDA concentrado para solução para perfusão é apenas para administração por via intravenosa. KEYTRUDA concentrado para solução para perfusão não se destina a administração por via subcutânea.** KEYTRUDA concentrado para solução para perfusão tem de ser administrado por perfusão durante 30 minutos. KEYTRUDA concentrado para solução para perfusão não pode ser administrado por injeção intravenosa ou bólus.

KEYTRUDA concentrado para solução para perfusão não deve ser substituído por ou com pembrolizumab subcutâneo uma vez que têm dosagens e vias de administração recomendadas diferentes.

Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA deve ser administrado em primeiro lugar.

Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com enfortumab vedotina, quando administrados no mesmo dia, KEYTRUDA deve ser administrado após enfortumab vedotina.

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**

### Rastreabilidade

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 imunomediadas

Ocorreram reações adversas imunomediadas, incluindo casos graves e fatais, em doentes a receber pembrolizumab. A maioria das reações adversas imunomediadas 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 imunomediadas após a última dose de pembrolizumab. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas imunomediadas que afetem mais do que um sistema do organismo.

Na suspeita de reações adversas imunomediadas, 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  $\leq 1$ , 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 imunomediadas não podem ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos.

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

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

Dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após tratamento com inibidor de *checkpoint* imunitário em doentes com doença autoimune (DAI) pré-existente pode estar aumentado quando comparado com o risco em doentes sem DAI pré-existente. Adicionalmente, foram frequentes as crises da DAI subjacente, mas a maioria foi ligeira e controlável.

#### Pneumonite imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediada

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  $\geq 3$ ) 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 imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediadas

Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo insuficiência suprarrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética, hipotireoidismo e hipertireoidismo com tratamento com pembrolizumab.

No caso de endocrinopatias imunomediadas 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 de Grau 2 até que o acontecimento esteja controlado com substituição hormonal. Pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido perante insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  até recuperação para Grau  $\leq 1$ . 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 imunomediadas

Foram notificadas reações cutâneas imunomediadas 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  $\leq 1$  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 imunomediadas

Em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização, foram notificadas as seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite,

síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite não infecciosa, hipoparatiroidismo e pericardite (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  $\leq 1$  e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para  $\leq 10$  mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunomediada 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 cuidadosa 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.

#### Utilização de pembrolizumab em combinação com quimioterapia

Em doentes com idade  $\geq 75$  anos, pembrolizumab em combinação com quimioterapia deve utilizar-se com precaução, após cuidadosa avaliação individual do potencial benefício/risco (ver secção 5.1).

## 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 2 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 $\geq 10$

As características de base e prognóstico da doença da população em estudo no KEYNOTE-052 incluiu uma proporção de doentes elegíveis para uma combinação com base em carboplatina, para os quais o benefício foi avaliado num estudo comparativo (KEYNOTE-361). No KEYNOTE-361 foi observado um maior número de mortes durante os primeiros 6 meses de tratamento seguido por um benefício de sobrevivência a longo prazo com pembrolizumab em monoterapia em comparação com a quimioterapia (ver secção 5.1). Não conseguiram identificar-se fatores específicos associados a mortes precoces. Os médicos devem ter em consideração o início retardado do efeito de pembrolizumab antes de iniciar o tratamento em doentes com carcinoma urotelial que são considerados elegíveis para tratamento em combinação com quimioterapia contendo carboplatina. KEYNOTE-052 também incluiu 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 CPNPC

De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas da terapêutica combinada 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 CPNPC 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).

### Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CCECP

De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas da terapêutica combinada 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 tratamento de doentes com carcinoma do endométrio MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente

Não está disponível uma comparação direta de pembrolizumab utilizado em combinação com lenvatinib e pembrolizumab em monoterapia. Os médicos devem considerar a relação risco/benefício das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com lenvatinib) antes de iniciar o tratamento em doentes com carcinoma do endométrio MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente.

#### 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  $\geq 75$  anos. Os dados de segurança de pembrolizumab em doentes  $\geq 75$  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). As 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).

#### Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CRC MSI-H/dMMR

No KEYNOTE-177, as taxas de risco para os acontecimentos de sobrevivência global foram maiores para pembrolizumab em comparação com quimioterapia para os primeiros quatro meses de tratamento, seguido por um benefício de sobrevivência a longo prazo para pembrolizumab (ver secção 5.1).

#### Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CVB

Colangite e infeções das vias biliares não são pouco frequentes em doentes com CVB. Foram notificados acontecimentos de colangite no KEYNOTE-966 em ambos os grupos de tratamento (11,2% [n=59] dos participantes no braço de pembrolizumab com quimioterapia e 10,3% [n=55] dos participantes no braço de placebo com quimioterapia). Os doentes com stents e drenos biliares (n=74) tinham risco aumentado de colangite e infeções das vias biliares no KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] dos participantes no braço de pembrolizumab com quimioterapia vs. 29,3% [n=12] dos participantes no braço de placebo com quimioterapia). Os doentes com CVB (especialmente os que tenham stents biliares) devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de colangite ou infeções das vias biliares antes do início do tratamento e regularmente a partir daí.

#### Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com as seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no SNC; estado de performance ECOG  $\geq 2$  (exceto para carcinoma urotelial e CCR); infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C (exceto para CVB); 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 imunossuppressores e com história de reações adversas imunomediadas 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 alterações renais (creatinina  $> 1,5$  x LSN) ou hepáticas (bilirrubina  $> 1,5$  x LSN, ALT e AST  $> 2,5$  x LSN na ausência de metástases hepáticas) clinicamente significativas no início do estudo foram excluídos dos estudos clínicos, 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).

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

#### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de concentrado. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

#### Cartão 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 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 imunossuppressores 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 imunossuppressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunomediadas (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 contraceptivos 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 de 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 secção 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 secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Pembrolizumab é mais frequentemente associado a reações adversas imunomediadas. 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"). As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas ao medicamento notificadas, independentemente da avaliação de causalidade pelo investigador.

### Pembrolizumab em monoterapia (ver secção 4.2)

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 7631 doentes com vários tipos de tumores em quatro doses (2 mg/kg pc a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg pc a cada 2 ou 3 semanas) em estudos clínicos. Nesta população de doentes, o tempo mediano de observação foi de 8,5 meses (intervalo: 1 dia a 39 meses) e as reações adversas mais frequentes com pembrolizumab foram fadiga (31%), diarreia (22%) e náuseas (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 imunomediadas e reações graves relacionadas com perfusão (ver secção 4.4). As incidências de reações adversas imunomediadas foram de 37% para todos os Graus e 9% para Graus 3-5 para pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante e 25% para todos os Graus e 6% para Graus 3-5 no contexto metastático. Não foram identificadas reações adversas imunomediadas novas no contexto adjuvante.

### Pembrolizumab em combinação com quimioterapia, radioterapia (RT) ou quimiorradioterapia (QRT) (ver secção 4.2)

Quando pembrolizumab é administrado em combinação, consultar o RCM dos componentes da terapêutica combinada respetivos antes do início do tratamento.

A segurança de pembrolizumab em combinação com quimioterapia, RT ou QRT foi avaliada em 6695 doentes com vários tipos de tumores que receberam 200 mg, 2 mg/kg pc ou 10 mg/kg pc de pembrolizumab a cada 3 semanas, em estudos clínicos. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram náuseas (51%), anemia (50%), diarreia (35%), fadiga (35%), obstipação (32%), vômito (27%), número de neutrófilos diminuído (26%) e apetite diminuído (26%). A incidência de reações adversas de Graus 3-5 em doentes com CPNPC foi de 69% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 61% para a quimioterapia isolada, em doentes com CCECP foi de 80% para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia ou RT com ou sem quimioterapia) e 79% para a quimioterapia mais cetuximab ou RT com ou sem quimioterapia, em doentes com carcinoma do esófago foi de 86% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 83% para a quimioterapia isolada, em doentes com CMTN foi de 80% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 77% para a quimioterapia isolada, em doentes com cancro do colo do útero foi de 77% para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia com ou sem bevacizumab ou em combinação com QRT) e 71% para a quimioterapia com ou sem bevacizumab ou QRT isolada, em doentes com cancro gástrico foi de 74%

para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia com ou sem trastuzumab) e 68% para a quimioterapia com ou sem trastuzumab, em doentes com carcinoma das vias biliares foi de 85% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 84% para a quimioterapia isolada, em doentes com CE foi de 59% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 46% para a quimioterapia isolada e em doentes com mesotelioma pleural maligno foi de 44% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 30% para a quimioterapia isolada.

#### *Pembrolizumab em combinação com inibidor da tirosina cinase (TCI) (ver secção 4.2)*

Quando pembrolizumab é administrado em combinação com axitinib ou lenvatinib, consultar o RCM de axitinib ou lenvatinib antes do início do tratamento. Para informação de segurança adicional de lenvatinib relacionada com CCR avançado ver o RCM de Kisplyx e para CE avançado ver o RCM de Lenvima. Para informação de segurança adicional de axitinib para enzimas hepáticas elevadas ver também a secção 4.4.

A segurança de pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib em CCR avançado e em combinação com lenvatinib em CE avançado foi avaliado em estudos clínicos num total de 1456 doentes com CCR avançado ou CE avançado a receberem 200 mg de pembrolizumab a cada 3 semanas e axitinib 5 mg duas vezes por dia ou lenvatinib 20 mg uma vez por dia, conforme adequado. Nestas populações de doentes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (58%), hipertensão (54%), hipotiroidismo (46%), fadiga (41%), apetite diminuído (40%), náuseas (40%), artralgia (30%), vômito (28%), peso diminuído (28%), disfonia (28%), dor abdominal (28%), proteinúria (27%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (26%), erupção cutânea (26%), estomatite (25%), obstipação (25%), dor musculoesquelética (23%), cefaleia (23%) e tosse (21%). As reações adversas de grau 3-5 em doentes com CCR foram de 80% para pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib e 71% para sunitinib isoladamente. Em doentes com CE, as reações adversas de grau 3-5 foram de 89% para pembrolizumab em combinação com lenvatinib e 73% para quimioterapia isoladamente.

#### *Resumo tabelado de reações adversas*

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia, RT ou QRT ou outros medicamentos antitumorais ou notificadas na utilização pós-comercialização são listadas na Tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); 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. Reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumab ou com os componentes da terapêutica combinada, administrados isoladamente, podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, apesar de estas reações não terem sido notificadas nos estudos clínicos da terapêutica combinada.

Para informação de segurança adicional quando pembrolizumab é administrado em combinação, ver o RCM dos respetivos componentes da terapêutica combinada.

**Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com pembrolizumab<sup>†</sup>**

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
<b>Infeções e infestações</b>			
Muito frequentes			infecção das vias urinárias
Frequentes	pneumonia	pneumonia	pneumonia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Muito frequentes	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia
Frequentes	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Pouco frequentes	leucopenia, trombocitopenia imune, eosinofilia	anemia hemolítica*, eosinofilia	eosinofilia
Raros	anemia hemolítica*, linfo-histiocitose hemofagocítica, aplasia dos glóbulos vermelhos puros	trombocitopenia imune	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Frequentes	reação associada a perfusão intravenosa*	reação associada a perfusão intravenosa*	reação associada a perfusão intravenosa*
Pouco frequentes	sarcoidose*		
Raros		sarcoidose	
Desconhecido	rejeição de transplante de órgão sólido		
<b>Doenças endócrinas</b>			
Muito frequentes	hipotireoidismo*	hipotireoidismo*	hipotireoidismo
Frequentes	hipertireoidismo	insuficiência suprarrenal*, hipertireoidismo*, tiroidite*	insuficiência suprarrenal*, hipertireoidismo, tiroidite*
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal*, hipofisite*, tiroidite*	hipofisite*	hipofisite*
Raros	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Muito frequentes	apetite diminuído	hipocaliemia, apetite diminuído	apetite diminuído
Frequentes	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia
Pouco frequentes	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Muito frequentes		insónia	
Frequentes	insónia		insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Muito frequentes	cefaleia	neuropatia periférica, cefaleia	cefaleia, disgeusia
Frequentes	tonturas, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	tonturas, disgeusia	tonturas, neuropatia periférica, letargia
Pouco frequentes	síndrome miasténica*, epilepsia	encefalite*, epilepsia, letargia	síndrome miasténica*, encefalite*
Raros	síndrome de Guillain-Barré*, encefalite*, mielite*, neurite ótica, meningite (asséptica)*	síndrome miasténica, síndrome de Guillain-Barré*, mielite, neurite ótica, meningite (asséptica)	neurite ótica
<b>Afeções oculares</b>			
Frequentes	olho seco	olho seco	olho seco
Pouco frequentes	uveíte*	uveíte*	uveíte*
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Cardiopatias</b>			
Frequentes	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)
Pouco frequentes	miocardite, pericardite*, derrame pericárdico	miocardite*, pericardite*, derrame pericárdico	miocardite, derrame pericárdico
<b>Vasculopatias</b>			
Muito frequentes			hipertensão
Frequentes	hipertensão	hipertensão	

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
Pouco frequentes		vasculite*	vasculite*
Raros	vasculite*		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse
Frequentes	pneumonite*	pneumonite*	pneumonite*
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Muito frequentes	diarreia, dor abdominal*, náuseas, vômito, obstipação	diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal*, obstipação	diarreia, dor abdominal*, náuseas, vômito, obstipação
Frequentes	colite*, boca seca	colite*, gastrite*, boca seca	colite*, pancreatite*, gastrite*, boca seca
Pouco frequentes	pancreatite*, gastrite*, ulceração gastrointestinal*	pancreatite*, ulceração gastrointestinal*	ulceração gastrointestinal*
Raros	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	perfuração do intestino delgado
Desconhecido			insuficiência pancreática exócrina, doença celíaca
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Frequentes	hepatite*	hepatite*	hepatite*
Raros	colangite esclerosante	colangite esclerosante*	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Muito frequentes	prurido*, erupção cutânea*	erupção cutânea*, alopecia, prurido*	erupção cutânea*, prurido*
Frequentes	reações cutâneas graves*, eritema, dermatite, pele seca, vitiligo*, eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves*, eritema, dermatite, pele seca, dermatite acneiforme, eczema	reações cutâneas graves*, dermatite, pele seca, eritema, dermatite acneiforme, alopecia

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
Pouco frequentes	psoríase, queratose liquenoide*, pápula, alterações da cor do cabelo	psoríase, queratose liquenoide*, vitiligo*, pápula	eczema, queratose liquenoide*, psoríase, vitiligo*, pápula, alterações da cor do cabelo
Raros	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólise epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, alterações da cor do cabelo	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Muito frequentes	dor musculoesquelética*, artralgia	dor musculoesquelética*, artralgia	artralgia, dor musculoesquelética*, miosite*, dor nas extremidades
Frequentes	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	artrite*
Pouco frequentes	tenossinovite*	tenossinovite*	tenossinovite*
Raros	síndrome de Sjogren	síndrome de Sjogren	síndrome de Sjogren
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Frequentes		insuficiência renal aguda	nefrite*
Pouco frequentes	nefrite*	nefrite*, cistite não infecciosa	
Raros	cistite não infecciosa		cistite não infecciosa
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	fadiga, astenia, edema*, pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema*	fadiga, astenia, edema*, pirexia
Frequentes	estado gripal, arrepios	estado gripal, arrepios	estado gripal, arrepios
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Muito frequentes		alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada	lipase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, creatininemia aumentada

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia, bilirrubinemia aumentada, creatininemia aumentada	bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, creatininemia aumentada, hipercalcemia	amilase aumentada, bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia
Pouco frequentes	amilase aumentada	amilase aumentada	

<sup>†</sup>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.

<sup>‡</sup>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:

- anemia hemolítica (anemia hemolítica autoimune e anemia hemolítica e teste de Coombs negativo)
- reação relacionada com a perfusão (hipersensibilidade ao fármaco, reação anafilática, reação anafilatoide, hipersensibilidade, reação de hipersensibilidade relacionada com a perfusão, síndrome de libertação de citocinas e doença do soro)
- sarcoidose (sarcoidose cutânea e sarcoidose pulmonar)
- hipotireoidismo (mixedema, hipotireoidismo imunomediado e hipotireoidismo autoimune)
- insuficiência suprarrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária e insuficiência suprarrenal primária)
- tiroidite (tiroidite autoimune, tiroidite silenciosa, anomalia da tiroide, tiroidite aguda e tiroidite imunomediada)
- hipertireoidismo (doença de Graves)
- hipofisite (hipofunção hipofisária e hipofisite linfocítica)
- diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidose diabética)
- síndrome miastênica (miastenia grave, incluindo exacerbação)
- encefalite (encefalite autoimune e encefalite não infecciosa)
- síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axónica e polineuropatia desmielinizante)
- mielite (incluindo mielite transversa)
- meningite asséptica (meningite e meningite não infecciosa)
- uveíte (coriorretinite, irite e iridociclite)
- miocardite (miocardite autoimune)
- pericardite (pericardite autoimune, pleuropericardite e miopericardite)
- vasculite (vasculite do sistema nervoso central, aortite e arterite de células gigantes)
- pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização, pneumonite imunomediada, doença pulmonar imunomediada e doença pulmonar autoimune)
- dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior)
- colite (colite microscópica, enterocolite, enterocolite hemorrágica, colite autoimune e enterocolite imunomediada)
- gastrite (gastrite erosiva, gastrite hemorrágica e gastrite imunomediada)
- pancreatite (pancreatite autoimune, pancreatite aguda e pancreatite imunomediada)
- ulceração gastrointestinal (úlceras gástrica e úlcera duodenal)
- hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por fármacos e hepatite aguda)
- colangite esclerosante (colangite imunomediada)

- prurido (urticária, urticária papular e prurido genital)
- erupção cutânea (erupção eritematosa, erupção folicular, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa e erupção cutânea genital)
- reações cutâneas graves (erupção exfoliativa, pênfigo, e os seguintes com Grau  $\geq 3$ : vasculite cutânea, dermatite bolhosa, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, líquen plano, líquen plano oral, penfigoide, prurido, prurido genital, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, necrose cutânea e erupção cutânea tóxica)
- vitiligo (despigmentação da pele, hipopigmentação da pele e hipopigmentação da pálpebra)
- queratose liquenoide (líquen plano e líquen esclero-atrófico)
- dor musculoesquelética (desconforto musculoesquelético, dor no pescoço, dor no ombro, dor no cotovelo, dor no punho, dor no antebraço, dor no braço, dor no quadril, dor no joelho, dor no tornozelo, dor no pé, dor no tornozelo, dor no pé, dor no tornozelo, dor no pé)
- miosite (mialgia, miopatia, miosite necrosante, polimialgia reumática e rabdomiólise)
- artrite (inchaço das articulações, poliartrite, derrame articular, artrite autoimune e artrite imunomediada)
- tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão)
- nefrite (nefrite autoimune, nefrite imunomediada, nefrite tubulointersticial e falência renal, falência renal aguda ou lesão renal aguda com evidência de nefrite, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite aguda)
- 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)

#### *Pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina (ver secção 4.2)*

Quando pembrolizumab é administrado em combinação com enfortumab vedotina, consultar o RCM de enfortumab vedotina antes do início do tratamento.

A segurança de pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina foi avaliada em 564 doentes com carcinoma urotelial irrecorrível ou metastático aos quais foram administrados 200 mg de pembrolizumab no Dia 1 e enfortumab vedotina 1,25 mg/kg nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. Em geral, observou-se que a incidência de reações adversas para pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina foi superior a pembrolizumab em monoterapia refletindo a contribuição de enfortumab vedotina e a duração mais longa do tratamento com a terapêutica combinada. As reações adversas foram normalmente semelhantes às observadas em doentes aos quais foi administrado pembrolizumab ou enfortumab vedotina em monoterapia. A incidência de erupção maculopapular foi 36% para todos os graus (10% para graus 3-4), sendo superior à observada com pembrolizumab em monoterapia.

Normalmente, as frequências de acontecimentos adversos foram superiores em doentes com idade  $\geq 65$  anos comparativamente a  $< 65$  anos de idade, em especial para acontecimentos adversos graves (56,3% e 35,3%, respetivamente) e acontecimentos  $\geq$  grau 3 (80,3% e 64,2%, respetivamente), semelhante ao observado com o comparador quimioterapia.

#### *Descrição das reações adversas selecionadas*

Os dados para as seguintes reações adversas imunomediadas baseiam-se em doentes que receberam pembrolizumab em quatro doses (2 mg/kg pc a cada 3 semanas, 10 mg/kg pc 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 secção 4.4.

#### *Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4)*

##### *Pneumonite imunomediada*

Ocorreu pneumonite em 324 (4,2%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) e 9 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,9 meses (intervalo: 2 dias a 27,2 meses). A duração mediana foi 2,0 meses (intervalo: 1 dia a 51,0+ 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 (3,9%). A pneumonite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 131 (1,7%) doentes. A pneumonite resolveu-se em 196 doentes, 6 com sequelas.



Em doentes com CPNPC, ocorreu pneumonite em 230 (6,1%), incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) e 10 (0,3%), respetivamente. Em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático ocorreu pneumonite em 8,9% com uma história prévia de radioterapia torácica. Em doentes com LHc, a incidência de pneumonite (todos os Graus) variou de 5,2% a 10,8% para doentes com LHc no KEYNOTE-087 (n=210) e no KEYNOTE-204 (n=148), respetivamente.

#### *Colite imunomediada*

Ocorreu colite em 158 (2,1%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 49 (0,6%), 82 (1,1%) e 6 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da colite foi 4,3 meses (intervalo: 2 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 1,1 mês (intervalo: 1 dia a 45,2 meses). A colite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 48 (0,6%) doentes. A colite resolveu-se em 132 doentes, 2 com sequelas. Em doentes com carcinoma colorretal tratados com pembrolizumab em monoterapia (n=153), a incidência de colite foi de 6,5% (todos os Graus) com 2,0% de Grau 3 e 1,3% de Grau 4.

#### *Hepatite imunomediada*

Ocorreu hepatite em 80 (1,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 12 (0,2%), 55 (0,7%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hepatite foi 3,5 meses (intervalo: 8 dias a 26,3 meses). A duração mediana foi 1,3 meses (intervalo: 1 dia a 29,0+ meses). A hepatite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 37 (0,5%) doentes. A hepatite resolveu-se em 60 doentes.

#### *Nefrite imunomediada*

Ocorreu nefrite em 37 (0,5%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 11 (0,1%), 19 (0,2%) e 2 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab em monoterapia, respetivamente. O tempo mediano para o início da nefrite foi 4,2 meses (intervalo: 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (intervalo: 6 dias a 28,2+ meses). A nefrite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 17 (0,2%) doentes. A nefrite resolveu-se em 25 doentes, 5 com sequelas. Em doentes com CPNPC não-escamoso tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexado (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 imunomediadas*

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 74 (1,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 34 (0,4%), 31 (0,4%) e 4 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da insuficiência suprarrenal foi 5,4 meses (intervalo: 1 dia a 23,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo: 3 dias a 40,1+ meses). A insuficiência suprarrenal causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 13 (0,2%) doentes. A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 28 doentes, 11 com sequelas.

Ocorreu hipofisite em 52 (0,7%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 23 (0,3%), 24 (0,3%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hipofisite foi 5,9 meses (intervalo: 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,6 meses (intervalo: 3 dias a 48,1+ meses). A hipofisite causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 14 (0,2%) doentes. A hipofisite resolveu-se em 23 doentes, 8 com sequelas.

Ocorreu hipertiroidismo em 394 (5,2%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 108 (1,4%) e 9 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipertiroidismo foi 1,4 meses (intervalo: 1 dia a 23,2 meses). A duração mediana foi 1,6 meses (intervalo: 4 dias a 43,1+ meses). O hipertiroidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 4 (0,1%) doentes. O hipertiroidismo resolveu-se em 326 (82,7%) doentes, 11 com sequelas. Em doentes com melanoma, CPNPC e CCR tratados com pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante (n=2060), a incidência de hipertiroidismo foi de 11,0%, em que a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2.

Ocorreu hipotireoidismo em 939 (12,3%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 687 (9,0%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipotireoidismo foi 3,4 meses (intervalo: 1 dia a 25,9 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo: 2 dias a 63,0+ meses). O hipotireoidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 6 (0,1%) dos doentes. O hipotireoidismo resolveu-se em 216 (23,0%) doentes, 16 com sequelas. Em doentes com LHC (n=389) a incidência de hipotireoidismo foi de 17%, todos de Grau 1 ou 2. Em doentes com CCECP recorrente ou metastático tratados com pembrolizumab em monoterapia (n=909), a incidência de hipotireoidismo foi de 16,1% (todos os Graus) com 0,3% casos de Grau 3. Em doentes com CCECP recorrente ou metastático tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia com platina e 5-FU (n=276), a incidência de hipotireoidismo foi de 15,2%, todos de Grau 1 ou 2. Em doentes com CCECP localmente avançado ressecável tratados com pembrolizumab como tratamento neoadjuvante e em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante para tratamento adjuvante (n=361), a incidência de hipotireoidismo foi de 24,7%, todos de Grau 1 ou 2. Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib (n=1456), a incidência de hipotireoidismo foi de 46,2% (todos os Graus) com 0,8% para Grau 3 ou 4. Em doentes com melanoma, CPNPC e CCR tratados com pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante (n=2060), a incidência de hipotireoidismo foi de 18,5%, em que a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2.

#### *Reações adversas cutâneas imunomediadas*

As reações cutâneas imunomediadas graves ocorreram em 130 (1,7%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início das reações cutâneas graves foi 2,8 meses (intervalo: 2 dias a 25,5 meses). A duração mediana foi de 1,9 meses (intervalo: 1 dia a 47,1+ meses). As reações cutâneas graves levaram à interrupção definitiva de pembrolizumab em 18 (0,2%) doentes. As reações cutâneas graves resolveram-se em 95 doentes, 2 com sequelas.

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 14 doentes no KEYNOTE-013 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 6 doentes desenvolveram GVHD aguda e 1 doente desenvolveu GVHD crónica, nenhuma das quais foi fatal. Dois doentes desenvolveram VOD hepática, uma das quais foi fatal. Um doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

Dos 32 doentes no KEYNOTE-087 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 16 doentes desenvolveram GVHD aguda e 7 doentes desenvolveram GVHD crónica, duas das quais foram fatais. Nenhum doente desenvolveu VOD hepática. Nenhum doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

Dos 14 doentes no KEYNOTE-204 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 8 doentes desenvolveram GVHD aguda e 3 doentes desenvolveram GVHD crónica, nenhuma das quais foi fatal. Nenhum doente desenvolveu VOD hepática. Um doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

#### *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  $\geq$  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: 9,9% para linfócitos diminuídos, 7,3% para sódio diminuído, 5,7% para hemoglobina diminuída, 4,6% para glucose aumentada, 4,5% para fosfato diminuído, 3,1% para ALT aumentada, 2,9% para AST aumentada, 2,6% para fosfatase alcalina aumentada, 2,2% para potássio diminuído, 2,1% para neutrófilos diminuídos, 1,7% para bilirrubina aumentada, 1,7% para plaquetas diminuídas, 1,7% para potássio aumentado, 1,6% para cálcio aumentado, 1,4% para albumina diminuída, 1,3% para cálcio diminuído, 1,2% para creatinina aumentada, 0,8% para leucócitos diminuídos, 0,8% 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, RT ou QRT, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 36,2% para neutrófilos diminuídos, 31,9% para linfócitos diminuídos, 23,7% para leucócitos diminuídos, 20,3% para hemoglobina diminuída, 11,8% para plaquetas diminuídas, 9,6% para sódio diminuído, 7,8% para potássio diminuído, 7,2% para fosfato diminuído, 5,5% para glucose aumentada, 5,2% para ALT aumentada, 4,6% para AST aumentada, 3,4% para cálcio diminuído, 3,0% para bilirrubina aumentada, 3,0% para potássio aumentado, 2,9% para creatinina aumentada, 2,4% para fosfatase alcalina aumentada, 2,2% para albumina diminuída, 1,6% para cálcio aumentado, 0,8% para glucose diminuída e 0,4% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib, a proporção de doentes que tiveram resultados laboratoriais alterados da linha de base para Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 23,0% para lipase aumentada (não medida em doentes com pembrolizumab e axitinib), 12,3% para linfócitos diminuídos, 11,4% para sódio diminuído, 11,2% para amilase aumentada, 11,2% para triglicéridos aumentados, 10,4% para ALT aumentada, 8,9% para AST aumentada, 7,8% para glucose aumentada, 6,8% para fosfato diminuído, 6,1% para potássio diminuído, 5,1% para potássio aumentado, 4,5% para colesterol aumentado, 4,4% para creatinina aumentada, 4,2% para hemoglobina diminuída, 4,0% para neutrófilos diminuídos, 3,1% para fosfatase alcalina aumentada, 3,0% para plaquetas diminuídas, 2,8% para bilirrubina aumentada, 2,2% para cálcio diminuído, 2,2% para magnésio aumentado, 1,7% para leucócitos diminuídos, 1,5% para magnésio diminuído, 1,5% para INR de protrombina aumentado, 1,4% para glucose diminuída, 1,2% para albumina diminuída, 1,0% para cálcio aumentado, 0,4% para sódio aumentado e 0,1% para hemoglobina aumentada.

#### Imunogenicidade

Em estudos clínicos realizados em doentes tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg pc a cada três semanas, 200 mg a cada três semanas ou 10 mg/kg pc a cada duas ou três semanas em monoterapia, 36 (1,8%) de 2034 doentes avaliados teve teste positivo para anticorpos emergentes de tratamento com pembrolizumab, dos quais 9 (0,4%) doentes tinham anticorpos neutralizantes para pembrolizumab. Não houve evidência de uma farmacocinética alterada ou de um perfil de segurança com desenvolvimento de anticorpo de ligação ou neutralizante anti-pembrolizumab.

#### População pediátrica

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 161 doentes pediátricos com idade dos 9 meses aos 17 anos com melanoma avançado, linfoma ou com tumores sólidos PD-L1 positivos em estágio avançado, em recaída ou refratários com 2 mg/kg pc a cada 3 semanas na Fase I/II do estudo KEYNOTE-051. A população com LHc (n=22) incluiu doentes dos 11 aos 17 anos de idade. O perfil de segurança nos 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 (33%), vômito (30%), cefaleia (26%), dor abdominal (22%), anemia (21%),

tosse (21%) e obstipação (20%). A maioria das reações adversas notificadas em monoterapia foram de gravidade Graus 1 ou 2. Setenta e seis (47,2%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 5, dos quais 5 (3,1%) 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. Não estão atualmente disponíveis dados de segurança a longo prazo de pembrolizumab em adolescentes com melanoma em estadio IIB, IIC e III tratados em contexto adjuvante.

#### 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, inibidores do PD-1/PDL-1 (Proteína de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF02

#### 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 antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

O efeito anti-angiogénico de lenvatinib (multi-ITC) em combinação com o efeito de estimulante imunitário de pembrolizumab (anti-PD-1) resulta num microambiente do tumor com maior ativação das células T para ajudar a ultrapassar a resistência primária e adquirida à imunoterapia e pode melhorar as respostas tumorais comparativamente a ambos os tratamentos isoladamente. Em modelos murínicos pré-clínicos, PD-1 adicionalmente a inibidores da TCI demonstraram atividade antitumoral melhorada comparativamente a ambos os agentes isoladamente.

#### Eficácia e segurança clínicas

As doses de pembrolizumab de 2 mg/kg pc cada 3 semanas, 10 mg/kg pc cada 3 semanas e 10 mg/kg pc cada 2 semanas foram avaliadas em estudos clínicos de melanoma ou CPNPC 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 pc cada 3 semanas e 400 mg cada 6 semanas (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 pc a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab 3 mg/kg pc 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  $\geq 65$  anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo: 18-89]) e 98% eram caucasianos. Sessenta e cinco por cento dos doentes estava em estadió 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**

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

<sup>\*</sup> *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

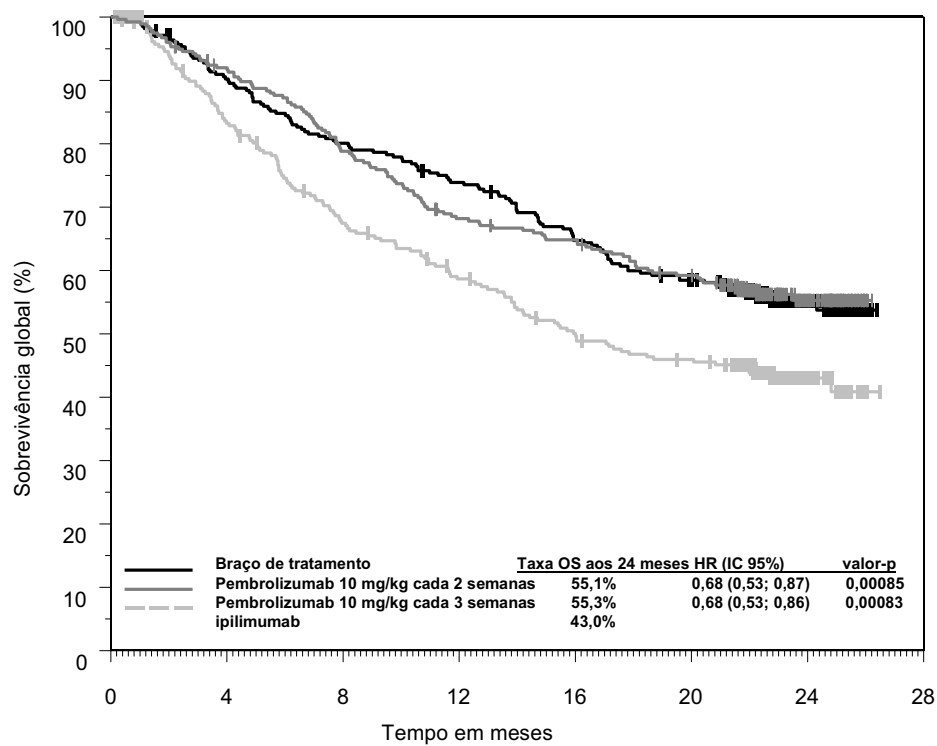
<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>‡</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>§</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

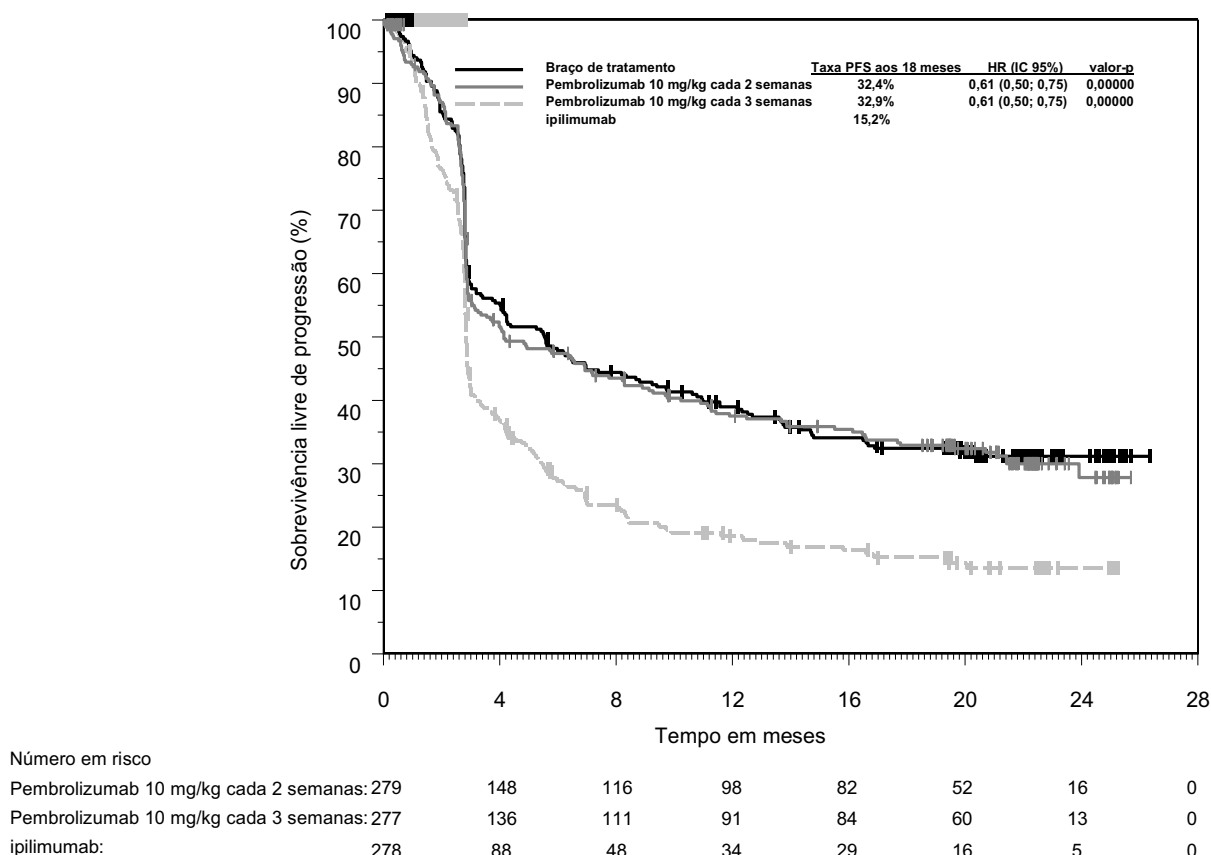
ND = não disponível

**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

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



**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 pc (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 imunossuppressores; outros critérios de exclusão foram história de reações adversas imunomediadas graves ou potencialmente fatais 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  $\geq$  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  $\geq$  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 pc ou 10 mg/kg pc de pembrolizumab a cada 3 semanas em regime em dupla ocultação.



Dos 540 doentes, 61% eram do sexo masculino, 43% tinha idade  $\geq 65$  anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo: 15-89]) e 98% eram caucasianos. Oitenta e dois por cento tinham estadió 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 potencialmente suscetíveis de causar confusão 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 pc a cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 3 semanas n=181	Quimioterapia  n=179
<b>PFS</b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Valor-p <sup>†</sup>	<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)
<b>OS</b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor-p <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Mediana em meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Melhor resposta objetiva</b>			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Resposta completa	3%	7%	0%
Resposta parcial	19%	20%	5%
<b>Duração da resposta<sup>§</sup></b>			
Mediana em meses (intervalo)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Não alcançada (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% em curso aos 12 meses	73% <sup>¶</sup>	79% <sup>¶</sup>	0% <sup>¶</sup>

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

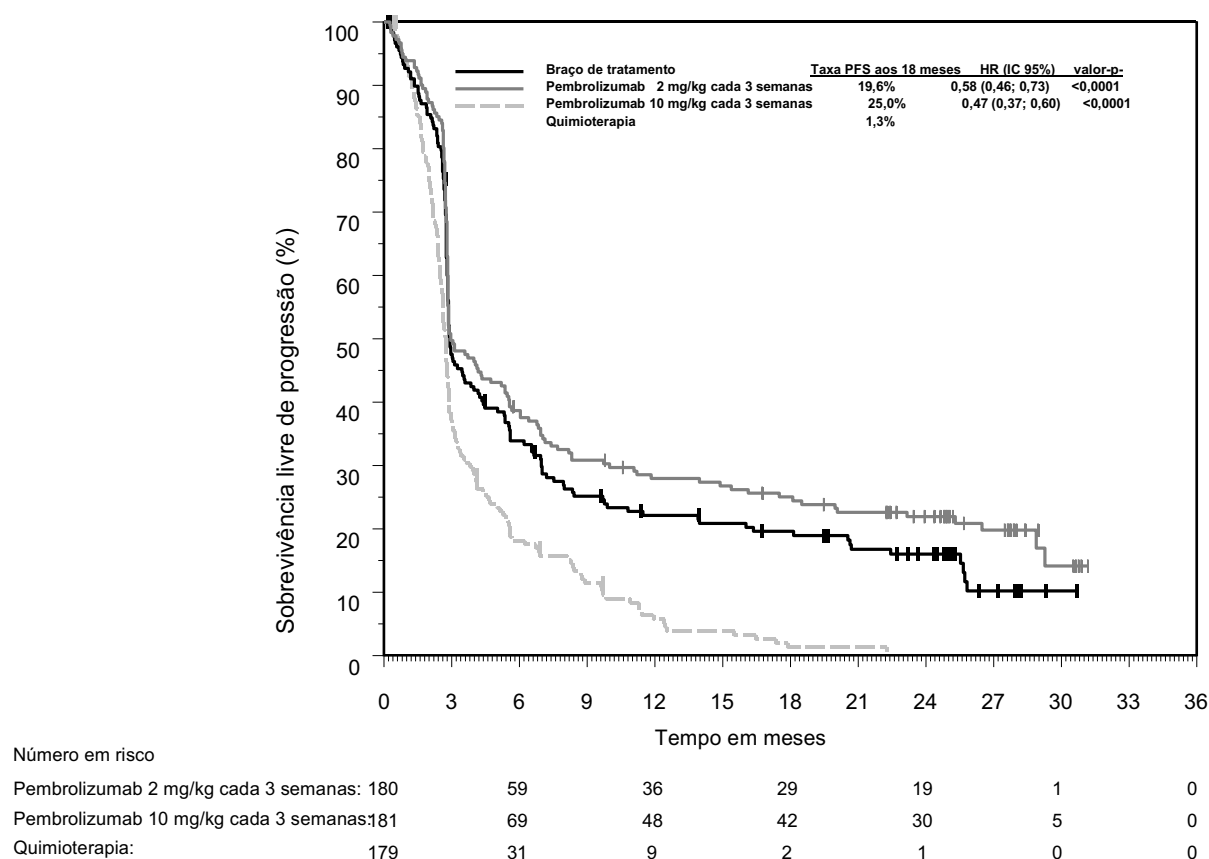
<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>‡</sup> Não estatisticamente significativo após ajuste para multiplicidade

<sup>§</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada na análise final

<sup>¶</sup> 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)**



**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 pc a cada 3 semanas ou 10 mg/kg pc 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 pc de pembrolizumab previamente tratados com ipilimumab, 53% eram do sexo masculino, 33% tinham idade  $\geq 65$  anos e a idade mediana foi de 59 anos (intervalo: 18-88). Apenas dois doentes não eram caucasianos. Oitenta e quatro por cento tinham estágio 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 sistêmicos 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 pc de pembrolizumab, sem tratamento prévio com ipilimumab, 63% eram do sexo masculino, 35% tinham idade  $\geq 65$  anos, sendo a idade mediana 60 anos (intervalo: 35-80). Apenas um doente não era caucasiano. Sessenta e três por cento tinham estágio 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 os principais parâmetros de eficácia em doentes sem tratamento prévio ou previamente tratados com ipilimumab, a receber pembrolizumab numa dose de 2 mg/kg pc 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 pc a cada 3 semanas em doentes previamente tratados com ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg pc a cada 3 semanas em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab n=51
<b>Melhor resposta objetiva* por IRO†</b>		
ORR % (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Resposta completa	7%	12%
Resposta parcial	19%	24%
Taxa de controlo da doença %‡	48%	49%
<b>Duração da resposta§</b>		
Mediana em meses (intervalo)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% em curso aos 24 meses¶	75%	71%
<b>PFS</b>		
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS aos 12 meses	34%	38%
<b>OS</b>		
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 pc de pembrolizumab a cada 3 semanas foram idênticos aos observados em doentes que receberam 2 mg/kg pc 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**

Parâmetro de avaliação	BRAF <i>wild type</i>		mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas (n=136)	Quimioterapia (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas (n=44)	Quimioterapia (n=42)
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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**

Parâmetro de avaliação	BRAF <i>wild type</i>		mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF		mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab (n=52)
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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  $\geq 1\%$  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 retrospectivamente por ensaio de imuno-histoquímica (IHC) 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-L1 no KEYNOTE-002**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas	Quimioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas	Quimioterapia
	<b>PD-L1 positivos</b>		<b>PD-L1 negativos</b>	
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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 pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab
	<b>PD-L1 positivos</b>		<b>PD-L1 negativos</b>	
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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-716: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma em estadio IIB ou IIC ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-716, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em doentes com melanoma em estadio IIB ou IIC ressecado. Um total de 976 doentes foram aleatorizados (1:1) para receberem pembrolizumab 200 mg a cada três semanas (ou a dose pediátrica [12 a 17 anos de idade] de 2 mg/kg por via intravenosa [até um máximo de 200 mg] a cada três semanas) (n=487) ou placebo (n=489), durante até um ano ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo estadio T da 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou melanoma da mucosa ou ocular não foram elegíveis. Doentes que receberam tratamento prévio para melanoma além de cirurgia não foram elegíveis. Os doentes foram submetidos a exames imagiológicos a cada seis meses desde a aleatorização até ao final do 4º ano e uma vez no ano 5 desde a aleatorização ou até recorrência, conforme o que ocorresse primeiro.

As características de base dos 976 doentes foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 16-87; 39% com 65 anos ou mais; 2 doentes adolescentes [um por braço de tratamento]); 60% de sexo masculino; e PS ECOG de 0 (93%) e 1 (7%). Sessenta e quatro por cento tinham estadio IIB e 35% tinham estadio IIC.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS) avaliada pelo investigador na população global, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (local, regional ou metástase à distância) ou morte, conforme o que ocorreu primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária foram a sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS) e OS na população global. A OS não foi formalmente avaliada aquando desta análise. O estudo demonstrou inicialmente uma melhoria estatisticamente significativa na RFS (HR 0,65; IC 95% 0,46; 0,92; valor-p = 0,00658) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada. Os resultados reportados da análise final pré-especificada para a RFS num seguimento mediano de 20,5 meses estão resumidos na Tabela 10. Os resultados atualizados da RFS num seguimento mediano de 38,5 meses foram consistentes com a análise final da RFS para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo (HR 0,62; IC 95% 0,49; 0,79) (ver Figura 4). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DMFS (HR 0,64; IC 95% 0,47; 0,88; valor-p = 0,00292) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada num seguimento mediano de 26,9 meses. Os resultados notificados da análise final pré-especificada da DMFS num seguimento mediano de 38,5 meses estão resumidos na Tabela 10 e Figura 5.

**Tabela 10: Resultados de eficácia no KEYNOTE-716**

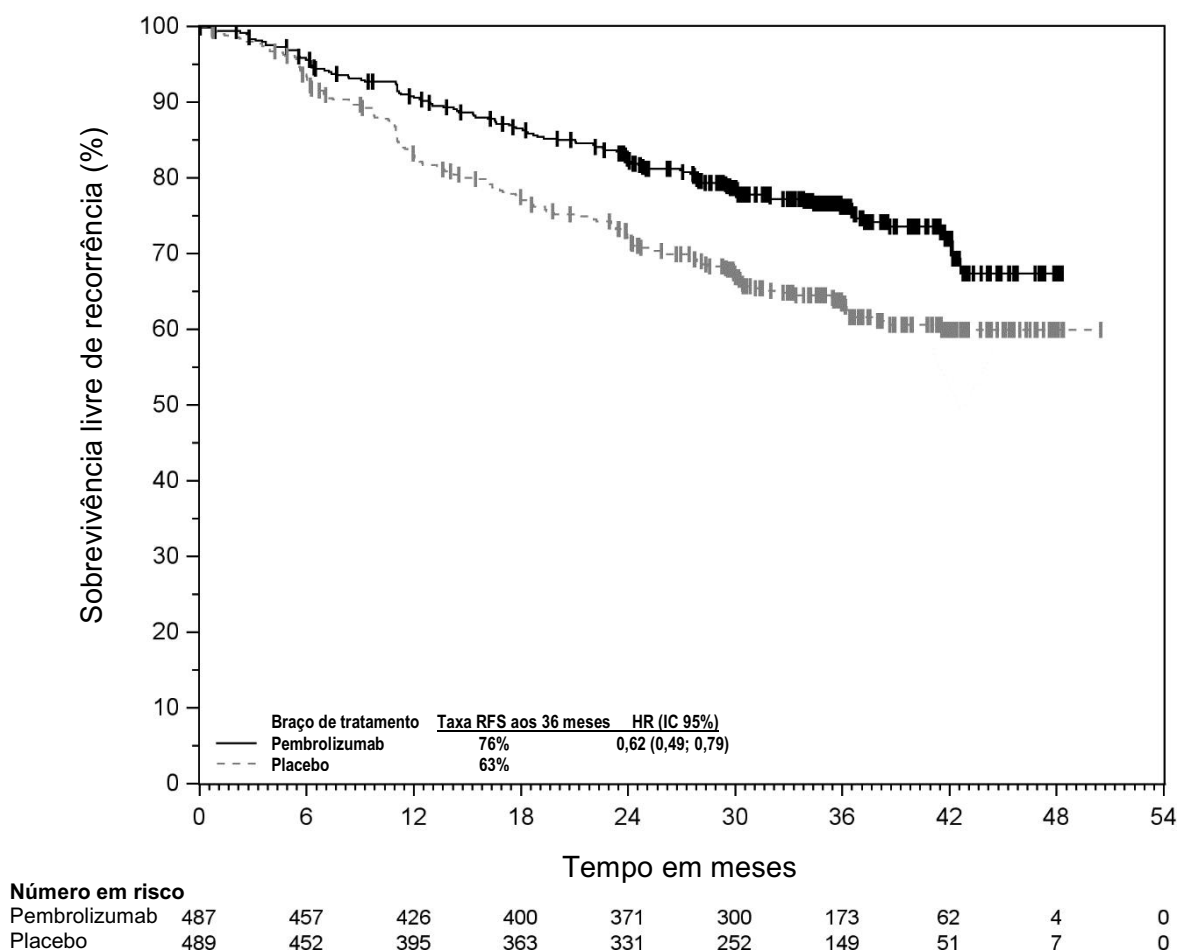
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=487	Placebo  n=489
RFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (29,9; NA)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,61 (0,45; 0,82)	
Valor-p (log-rank estratificado)†	0,00046	
DMFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

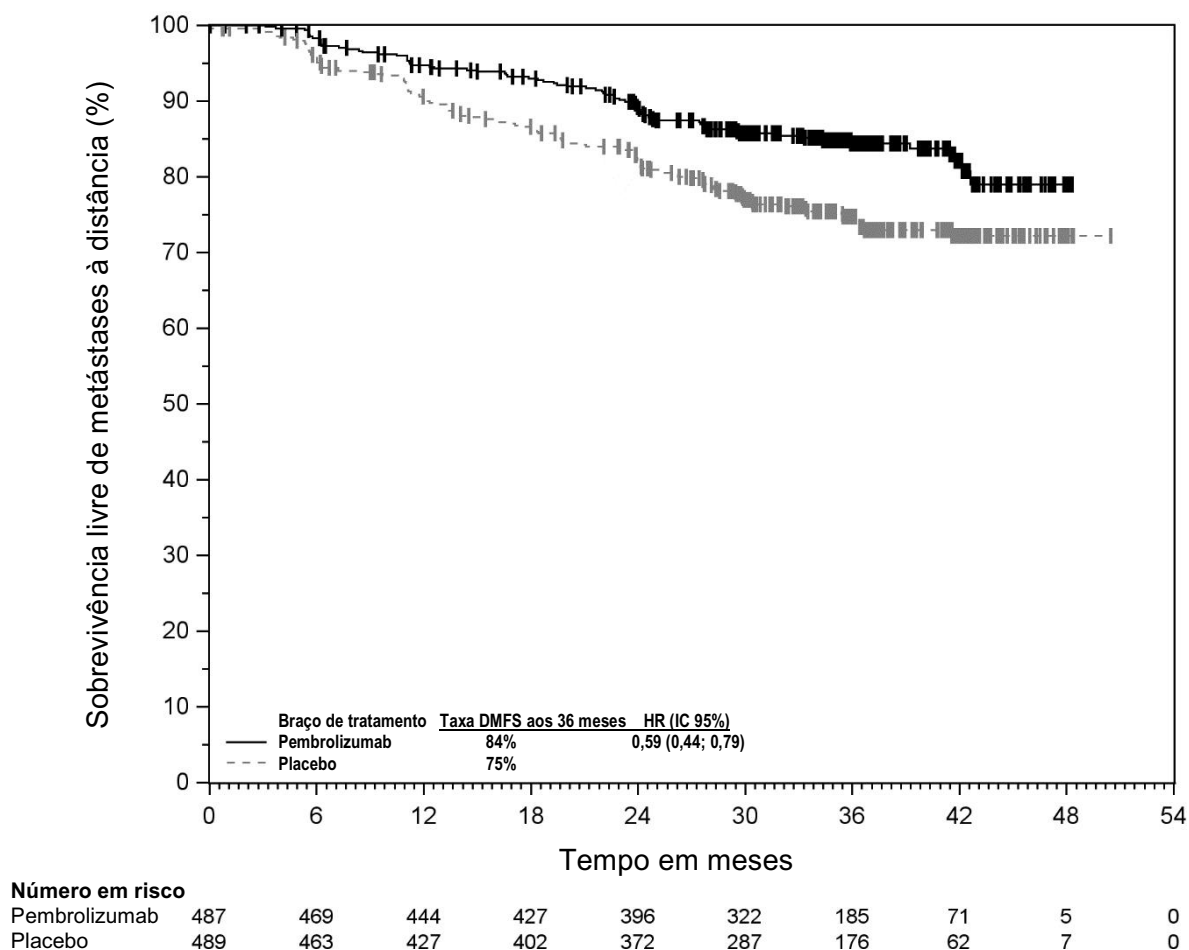
† Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado por estadio T da 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

NA = não alcançada

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-716 (população com intenção de tratar)**



**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de metástases à distância por braço de tratamento no KEYNOTE-716 (população com intenção de tratar)**



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

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-054, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em 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 1019 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 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) da 7ª edição do AJCC. Os doentes tinham que ter sido submetidos a dissecação 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 para a qual foi necessária 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 1019 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 ( $\geq 4$  gânglios linfáticos positivos); 50% tinham mutação BRAF V600 positiva e 44% tinham BRAF *wild-type*. A expressão de PD-L1 foi testada retrospectivamente por método de IHC com o anticorpo anti PD-L1 22C3; 84% dos doentes tinham melanoma PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em  $\geq 1\%$  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).

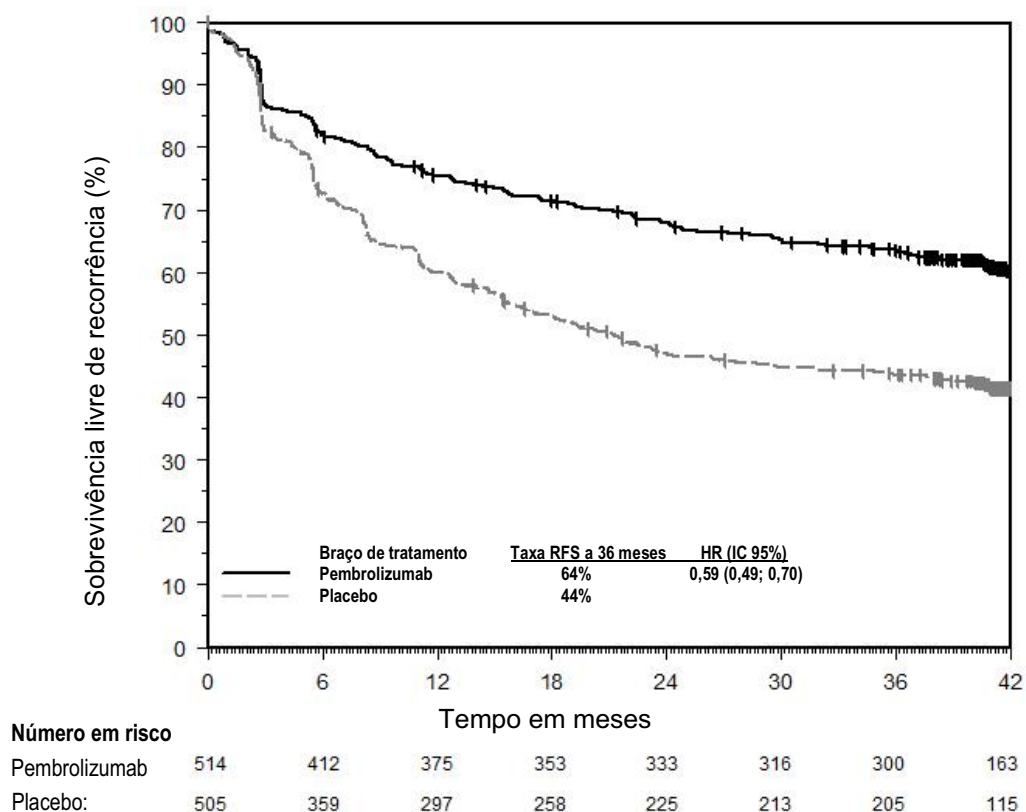
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a RFS avaliada pelo investigador na população global e na população com tumores PD-L1 positivos, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (local, regional ou metástase à distância) ou morte, conforme o que ocorreu primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária foram a DMFS e OS na população global e na população com tumores PD-L1 positivos. A OS não foi formalmente avaliada aquando destas análises. O estudo demonstrou inicialmente uma melhoria estatisticamente significativa na RFS (HR 0,57; IC 98,4% 0,43; 0,74; valor-p < 0,0001) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada. Os resultados de eficácia atualizados com um tempo de seguimento mediano de 45,5 meses encontram-se resumidos na Tabela 11 e Figuras 6 e 7.

**Tabela 11: Resultados de eficácia no KEYNOTE-054**

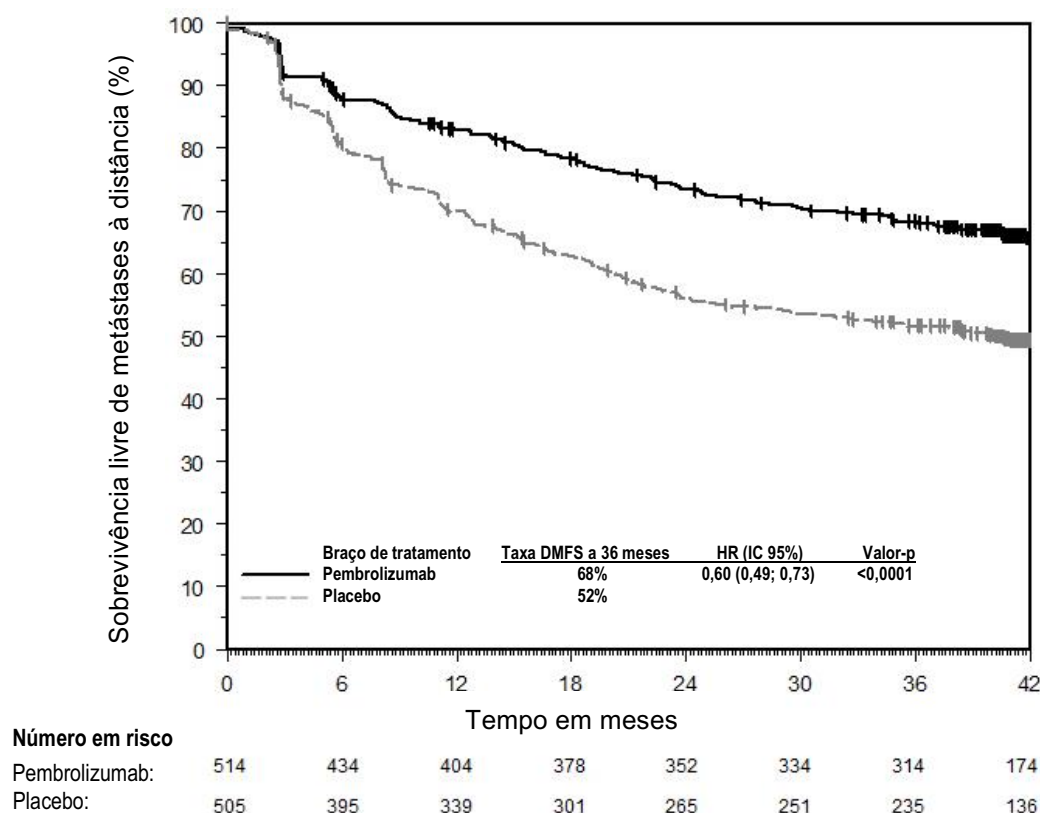
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	203 (40%)	288 (57%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	21,4 (16,3; 27,0)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	40,0 (27,7; NA)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
Valor-p (log-rank estratificado)	< 0,0001	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado  
NA = não alcançada

**Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)**



**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de metástases à distância por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)**



O benefício RFS e DMFS foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos, incluindo a expressão de PD-L1 do tumor, estado da mutação BRAF, e estadiamento da doença (utilizando o AJCC, 7ª edição). Estes resultados foram consistentes quando reclassificados numa análise *post-hoc* de acordo com o atual sistema de estadiamento do AJCC 8ª edição.

#### Carcinoma do pulmão de não pequenas células

##### KEYNOTE-671: Estudo controlado para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) ressecável

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina, administrado como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante foi investigada no KEYNOTE-671, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram doentes com CPNPC ressecável e não previamente tratados com risco elevado (estadio II, IIIA ou IIIB (N2) de acordo com a 8ª edição do AJCC) de recorrência, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. O teste para alterações genómicas tumorais/fatores oncogénicos não era obrigatório para a inclusão.

Os seguintes critérios de seleção definem os doentes com risco elevado de recorrência incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estadio II – IIIB (N2) de acordo com a 8ª edição do sistema de estadiamento: tamanho do tumor > 4 cm; ou tumores de qualquer tamanho acompanhados por estado N1 ou N2; ou tumores invasivos das estruturas torácicas (invadem diretamente a pleura parietal, parede torácica, diafragma, nervo frénico, pleura mediastínica, pericárdio parietal, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal com tumor > 4 cm; ou tumores > 4 cm que causem

atelectasia obstrutiva que se estende ao hilo; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do cancro de pulmão primário.

Se indicado, os doentes receberam radioterapia adjuvante previamente ao pembrolizumab adjuvante ou placebo. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadió (II vs. III), expressão de PD-L1 do tumor (TPS  $\geq$  50% ou  $<$  50%), histologia (escamosa vs. não-escamosa) e região geográfica (Ásia Oriental vs. não Ásia Oriental).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Tratamento Braço A: pembrolizumab neoadjuvante 200 mg no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias até 4 ciclos. Após cirurgia, foi administrado pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até 13 ciclos.
- Tratamento Braço B: placebo neoadjuvante no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias até 4 ciclos. Após cirurgia, foi administrado placebo a cada 3 semanas até 13 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa. O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença impeditiva de cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante, progressão da doença nos doentes não submetidos a cirurgia ou com ressecção incompleta que iniciaram a fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. Efetuou-se a avaliação do estado do tumor no início, Semana 7 e Semana 13 na fase neoadjuvante e no período de 4 semanas antes ao início da fase adjuvante. Após o início da fase adjuvante, efetuou-se a avaliação do estado do tumor a cada 16 semanas até ao final do Ano 3 e seguidamente a cada 6 meses a partir daí.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e sobrevivência livre de acontecimentos avaliada pelo investigador (EFS).

Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a taxa de resposta patológica completa (pCR) e taxa de resposta patológica major (mPR) conforme avaliado por revisão patológica independente em ocultação (BIPR).

Foram aleatorizados um total de 797 doentes no KEYNOTE-671: 397 doentes para o braço de pembrolizumab e 400 para o braço de placebo. As características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 26 a 83), 45% com idade igual ou superior a 65 anos; 71% de sexo masculino; 61% caucasianos, 31% asiáticos e 2% negros. Sessenta e três por cento e 37% tinham performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente; 30% tinham estadió II e 70% tinham estadió III da doença; 33% tinham TPS  $\geq$  50% e 67% tinham TPS  $<$  50%; 43% tinham tumores de histologia escamosa e 57% tinham tumores com histologia não-escamosa; 31% eram da Ásia Oriental. Quatro por cento dos doentes tinham mutações EGFR e em 66% o estado de mutação EGFR era desconhecido. Três por cento dos doentes tinham translocações ALK e em 68% o estado de translocação ALK era desconhecido.

Oitenta e um por cento dos doentes no braço de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina fizeram cirurgia definitiva em comparação com 76% dos doentes no braço de quimioterapia contendo platina.

O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS, EFS, pCR e mPR para os doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de pembrolizumab em monoterapia em comparação com doentes aleatorizados para placebo em combinação com quimioterapia contendo platina seguido de apenas placebo. Numa análise interina pré-especificada

(tempo de seguimento mediano de 21,4 meses (intervalo: 0,4 a 50,6 meses)) HR EFS foi 0,58 (IC 95%: 0,46; 0,72;  $p < 0,0001$ ) para doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina seguido de pembrolizumab em monoterapia em comparação com doentes aleatorizados para placebo em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de apenas placebo. Aquando desta análise, os resultados de OS não eram maduros.

A Tabela 12 resume os principais resultados de eficácia numa análise interina pré-especificada num tempo de seguimento mediano de 29,8 meses (intervalo: 0,4 a 62,0 meses). As curvas de Kaplan-Meier para OS e EFS são apresentadas nas Figuras 8 e 9.

**Tabela 12: Resultados de eficácia no KEYNOTE-671**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab com quimioterapia/ Pembrolizumab n = 397</b>	<b>Placebo com quimioterapia/ Placebo n = 400</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	110 (28%)	144 (36%)
Mediana em meses* (IC 95%)	NA (NA, NA)	52,4 (45,7; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,93)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,00517	
<b>EFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	174 (44%)	248 (62%)
Mediana em meses* (IC 95%)	47,2 (32,9; NA)	18,3 (14,8; 22,1)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,59 (0,48; 0,72)	

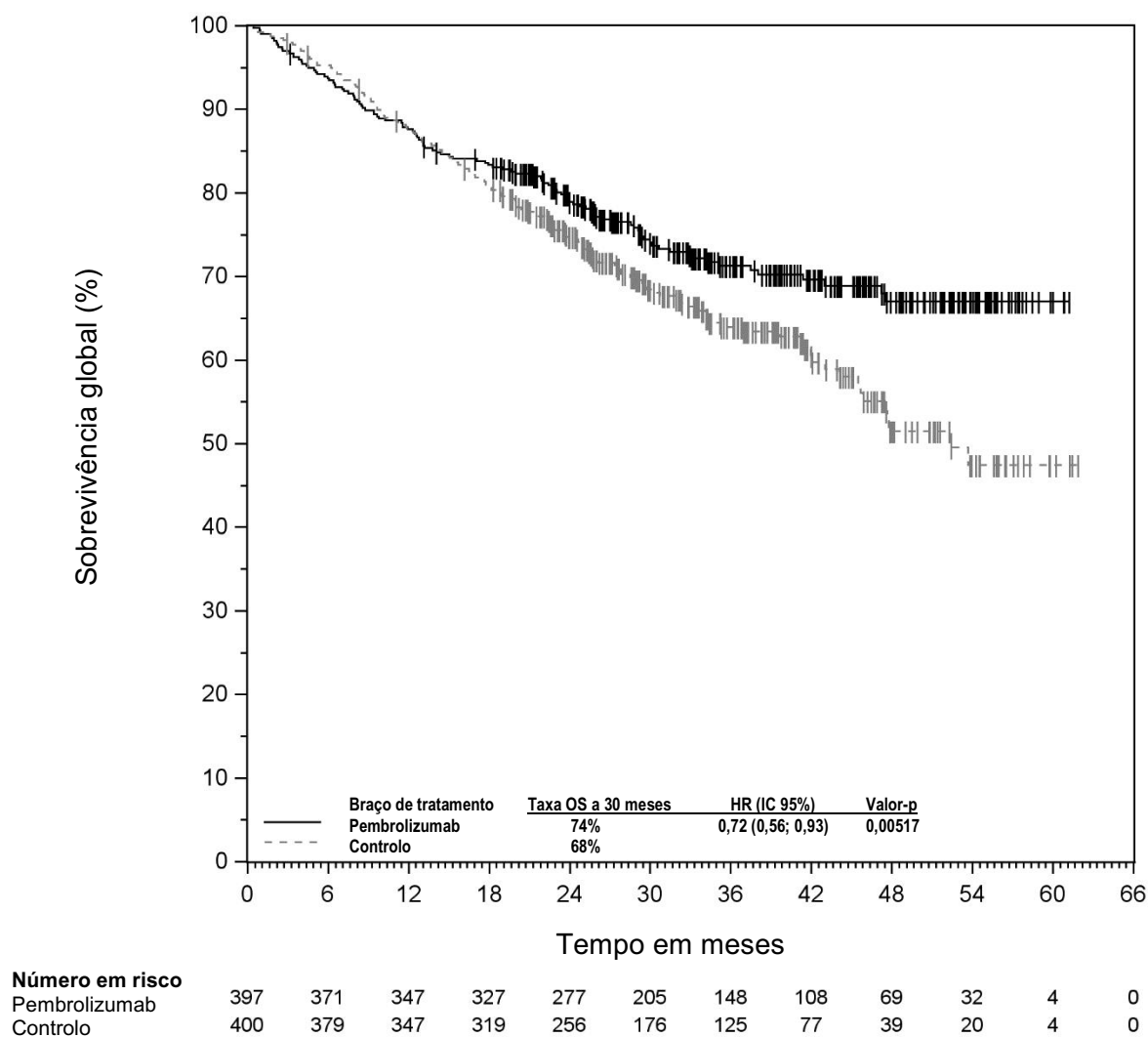
\* Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

† Com base no modelo de regressão de Cox com tratamento como uma covariável estratificada por estadió, expressão de PD-L1 do tumor, histologia e região geográfica

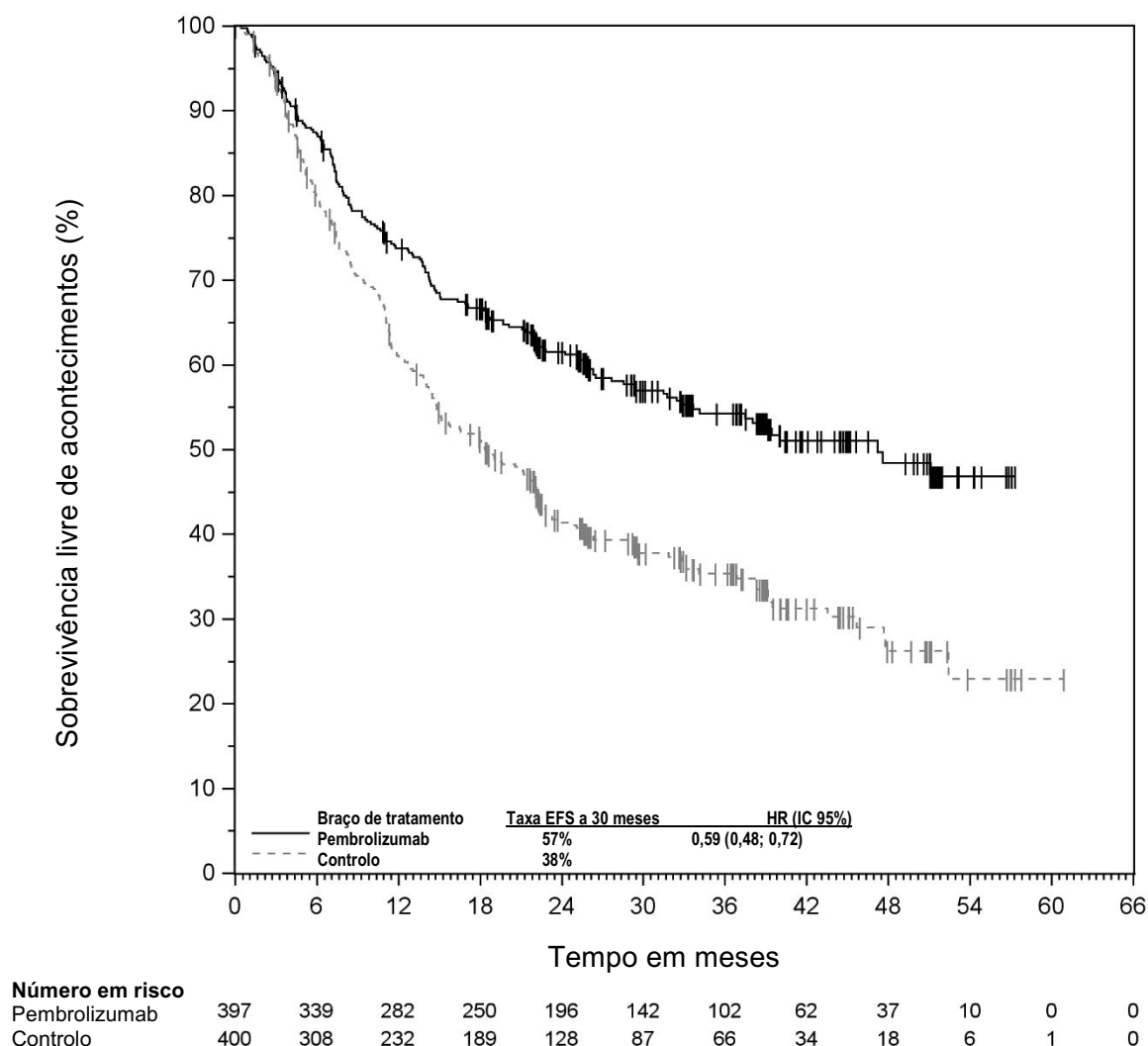
‡ Com base no teste log-rank estratificado

NA = Não alcançada

**Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-671 (população com intenção de tratar)**



**Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-671 (população com intenção de tratar)**



Foi efetuada uma análise de subgrupo exploratória *post-hoc* no KEYNOTE-671 em doentes com PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (braço pembrolizumab [n=132; 33%] vs. braço placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (braço pembrolizumab [n=127; 32%] vs. braço placebo [n=115; 29%]) e TPS < 1% (braço pembrolizumab [n=138; 35%] vs. braço placebo [n=151; 38%]). O HR EFS foi 0,48 (IC 95%: 0,33; 0,71) em doentes com TPS  $\geq 50\%$ , 0,52 (IC 95%: 0,36; 0,73) em doentes com TPS = 1 - 49% e 0,75 (IC 95%: 0,56; 1,01) em doentes com TPS < 1%. O HR OS foi 0,55 (IC 95%: 0,33; 0,92) em doentes com TPS  $\geq 50\%$ , 0,69 (IC 95%: 0,44; 1,07) em doentes com TPS = 1 - 49% e 0,91 (IC 95%: 0,63; 1,32) em doentes com TPS < 1%.

#### KEYNOTE-091: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com CPNPC ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-091, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com tripla ocultação, em doentes com CPNPC com risco elevado de recorrência após ressecção completa (estadio IB [T2a  $\geq 4$  cm], II ou IIIA de acordo com a 7ª edição do AJCC) independentemente da expressão de PD-L1 do tumor, sem radioterapia neoadjuvante e/ou quimioterapia neoadjuvante prévias e sem radioterapia adjuvante prévia ou planeada para a doença

maligna atual. O teste para alterações genômicas tumorais/fatores oncogénicos não era obrigatório para a inclusão.

Os seguintes critérios de seleção definem os doentes com risco elevado de recorrência incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estadios IB [T2a  $\geq$  4 cm], II ou IIIA de acordo com a 7ª edição do sistema de estadiamento: tamanho do tumor  $\geq$  4 cm; ou tumores de qualquer tamanho acompanhados por estado N1 ou N2; ou tumores invasivos das estruturas torácicas (invadem diretamente a pleura parietal, parede torácica, diafragma, nervo frénico, pleura mediastínica, pericárdio parietal, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal  $<$  2 cm de distância à carina mas sem envolvimento da carina; ou tumores associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do primário. O estudo não incluiu doentes com estado N2 com tumores que invadissem também o mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina ou com nódulo(s) tumoral(ais) separado(s) num lobo ipsilateral diferente.

Os doentes poderiam ter ou não recebido quimioterapia adjuvante conforme recomendado pelo seu médico. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão; ou que tivessem recebido mais de 4 ciclos de quimioterapia adjuvante. A aleatorização foi estratificada por estadio (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adjuvante (sem quimioterapia adjuvante vs. com quimioterapia adjuvante), estado PD-L1 (TPS  $<$  1% [negativo] vs. TPS 1-49% vs. TPS  $\geq$  50%) e região geográfica (Europa Ocidental vs. Europa Oriental vs. Ásia vs. Resto do Mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg (n=590) ou placebo (n=587) por via intravenosa a cada 3 semanas.

O tratamento continuou até recorrência da doença definida por RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou aproximadamente 1 ano (18 doses). Os doentes foram submetidos a exames imagiológicos a cada 12 semanas após a primeira dose de pembrolizumab durante o primeiro ano, depois a cada 6 meses nos anos 2 a 3 e depois anualmente até ao final do ano 5. Após o ano 5, os exames imagiológicos são realizados de acordo com as normas de cuidados locais.

Dos 1177 doentes aleatorizados, 1010 (86%) receberam quimioterapia adjuvante contendo platina após ressecção completa. Nestes 1010 doentes do KEYNOTE-091, as características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 35 a 84), 49% com 65 anos ou mais; 68% de sexo masculino e 77% caucasianos, 18% asiáticos, 86% atuais ou antigos fumadores. Sessenta e um por cento e 39% tinham performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente. Doze por cento tinham doença em estadio IB (T2a  $\geq$  4 cm), 57% em estadio II e 31% em estadio IIIA. Trinta e nove por cento tinham expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $<$  1% [negativo], 33% com TPS 1-49%, 28% com TPS  $\geq$  50%. Sete por cento tinham mutações EGFR conhecidas, trinta e oito por cento não tinham mutações EGFR e em cinquenta e seis por cento o estado de mutação EGFR era desconhecido. Cinquenta e dois por cento eram da Europa Ocidental, 20% da Europa Oriental, 17% da Ásia e 11% do Resto do Mundo.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram sobrevivência livre de doença (DFS) avaliada pelo investigador na população global e na população com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  50% onde a DFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (recorrência local/regional, metástase à distância), uma segunda doença maligna ou morte, a qual ocorresse primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a DFS avaliada pelo investigador na população com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  1% e a OS na população global e nas populações com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  50% e TPS  $\geq$  1%.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DFS na população global (HR = 0,76 [IC 95%: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) numa análise interina pré-especificada com um tempo de seguimento



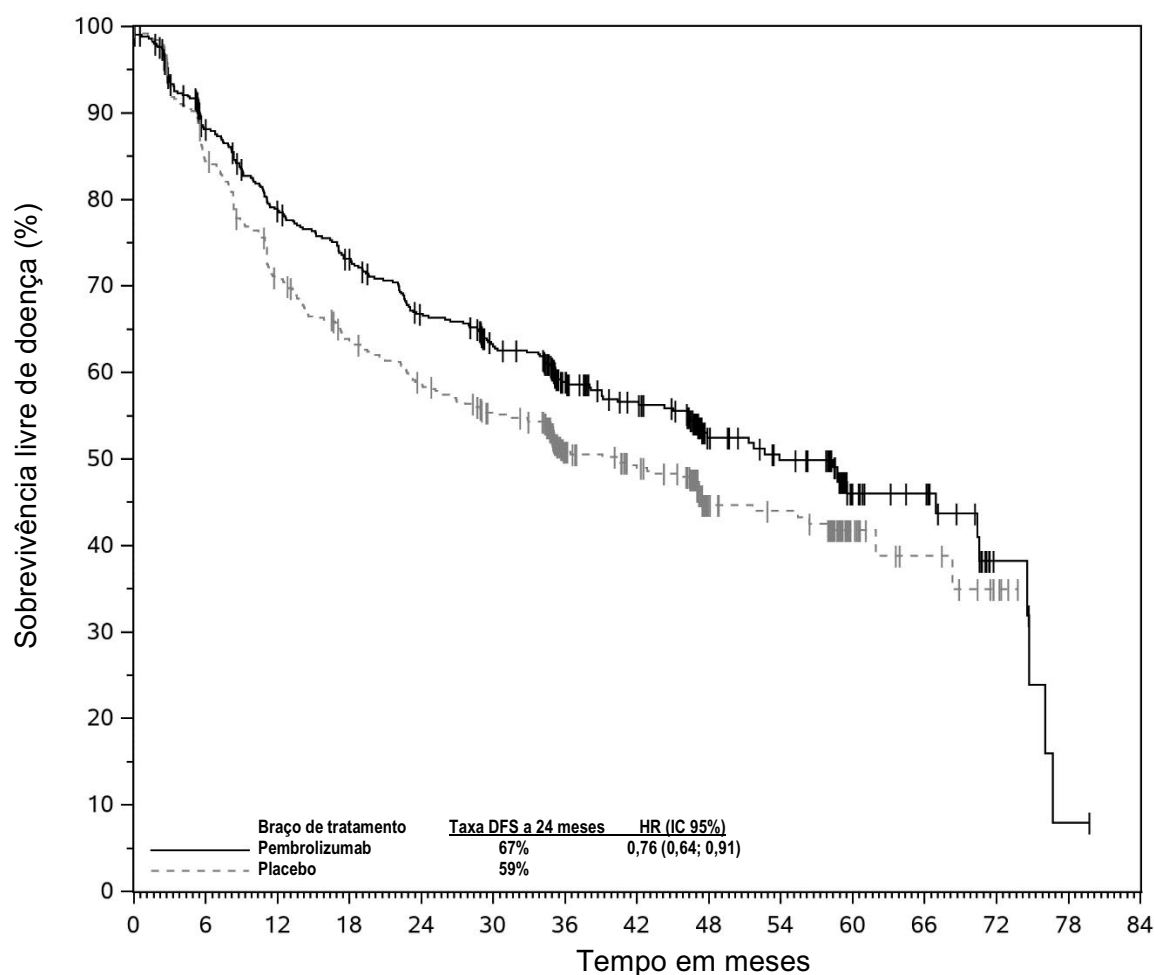
mediano de 32,4 meses (intervalo: 0,6 a 68 meses) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com doentes aleatorizados para o braço de placebo. A Tabela 13 e a Figura 10 resumem os resultados de eficácia em doentes que receberam quimioterapia adjuvante na análise final da DFS efetuada num tempo de seguimento mediano de 46,7 meses (intervalo: 0,6 a 84,2). Aquando desta análise, os resultados de OS não eram maduros com apenas 58% dos eventos de OS pré-especificados na população global. Uma análise exploratória de OS sugeriu uma tendência favorável a pembrolizumab em comparação com placebo com um HR de 0,79 (IC 95%: 0,62; 1,01) em doentes que receberam quimioterapia adjuvante.

**Tabela 13: Resultados de eficácia no KEYNOTE-091 para doentes que receberam quimioterapia adjuvante**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=506</b>	<b>Placebo  n=504</b>
<b>DFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	225 (44%)	262 (52%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana em meses (IC 95%)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Com base no modelo de regressão de Cox multivariável

**Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de doença por braço de tratamento no KEYNOTE-091 (para doentes que receberam quimioterapia adjuvante)**



**Número em risco**

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

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

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, aberto, controlado, para o tratamento do CPNPC metastático não previamente tratado. Os doentes tinham tumores com expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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 CPNPC 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; doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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 primária 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 secundária de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). A Tabela 14 resume os principais parâmetros 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 14: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-024**

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

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

<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

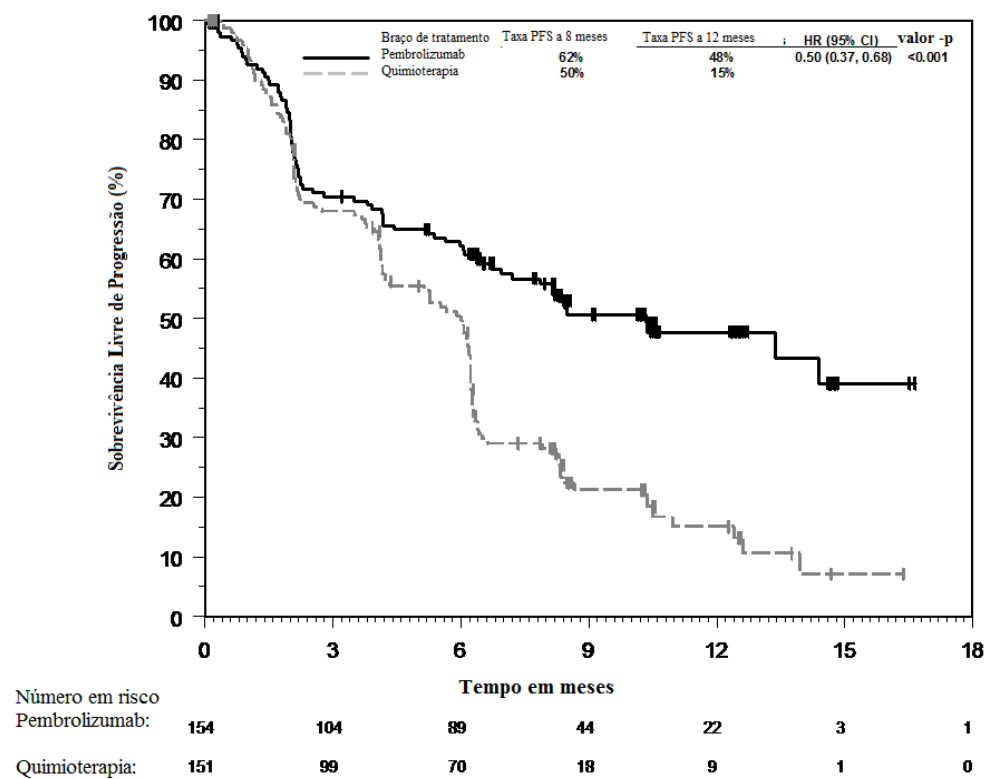
<sup>‡</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

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

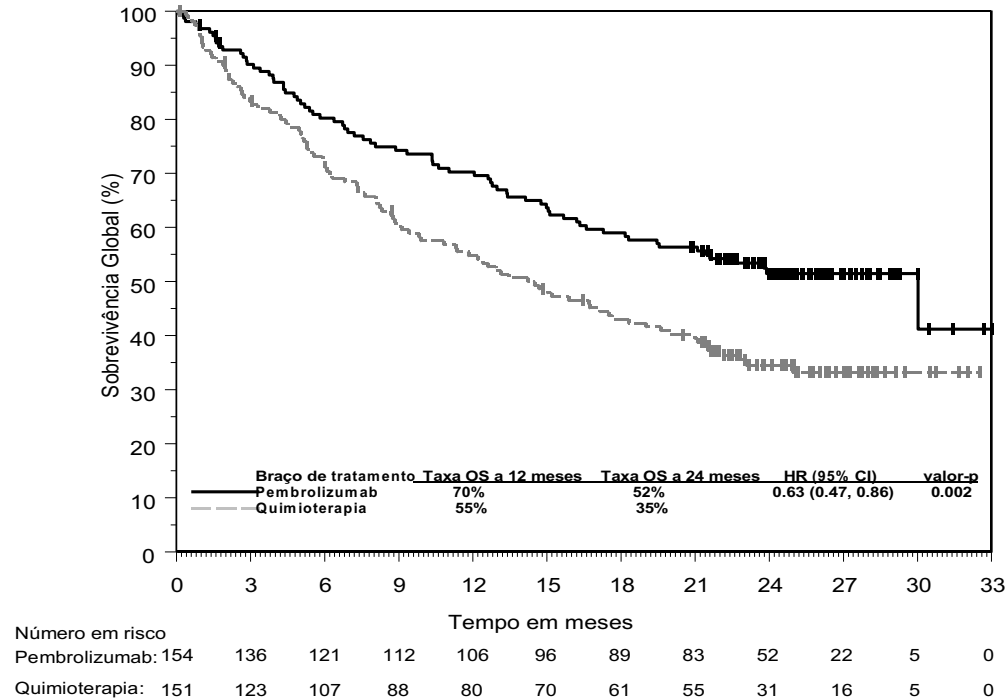
<sup>¶</sup> Com base nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 16 doentes com respostas de 6 meses ou mais

ND = não disponível

**Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)**



**Figura 12: 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 CPNPC não previamente tratados*

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram também avaliadas no KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, controlado, para o tratamento do CPNPC 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 TPS  $\geq 1\%$  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 CPNPC não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo). A avaliação do estadió do tumor foi feita a cada 9 semanas durante as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas daí em diante.

Entre os 1274 doentes no KEYNOTE-042, 599 (47%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais desses 599 doentes 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%); estadió IIIA (0,8%); estadió IIIB (9%); estadió IV (90%); e metástases cerebrais tratadas (6%).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundária 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 TPS  $\geq 1\%$  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  $\geq 50\%$  aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia. A Tabela 15 resume os principais parâmetros de eficácia para a população TPS  $\geq 50\%$  na análise final realizada de um seguimento mediano de 15,4 meses. A curva de Kaplan-Meier para OS para a população TPS  $\geq 50\%$  com base na análise final é apresentada na Figura 13.

**Tabela 15: Resultados de eficácia (PD-L1 TPS  $\geq$  50%) no estudo KEYNOTE-042**

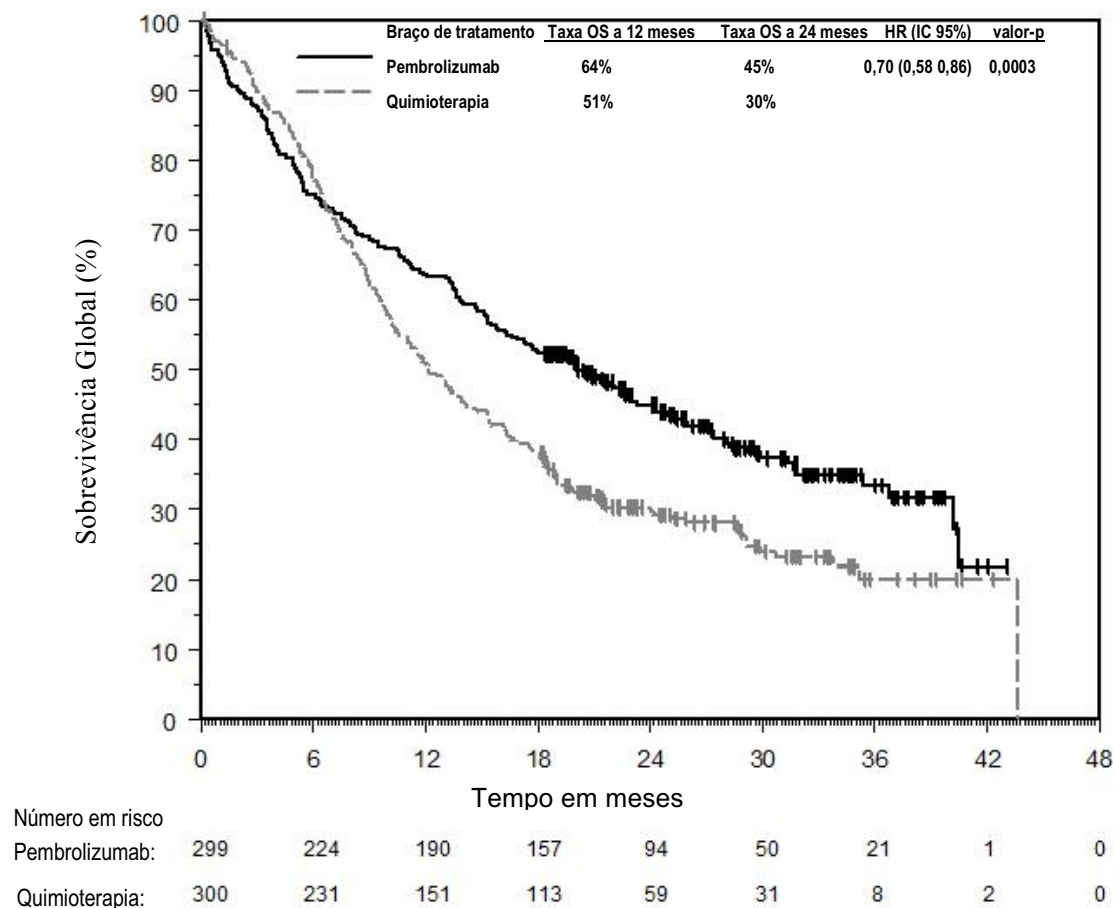
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=299	Quimioterapia  n=300
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	180 (60%)	220 (73%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0003	
Mediana em meses (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)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

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

† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

**Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (doentes que expressaram PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$ , 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 de terapêutica combinada em doentes com CPNPC 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, em dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram CPNPC não-escamoso metastático, sem tratamento prévio sistémico para CPNPC metastático e sem alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas (n=410)

- Placebo com pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas (n=206)

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 além da progressão da 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.

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. A Tabela 16 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 14 e 15 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um seguimento mediano de 18,8 meses.



**Tabela 16: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-189**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=410	Placebo + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=206
<b>OS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	258 (63%)	163 (79%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,56 (0,46; 0,69)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	337 (82%)	197 (96%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,49 (0,41; 0,59)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Resposta completa	1,2%	0,5%
Resposta parcial	47%	19%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	53%	27%

\* Um total de 113 doentes (57%) que interromperam o tratamento em estudo no braço do placebo mais quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia ou receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente.

† Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

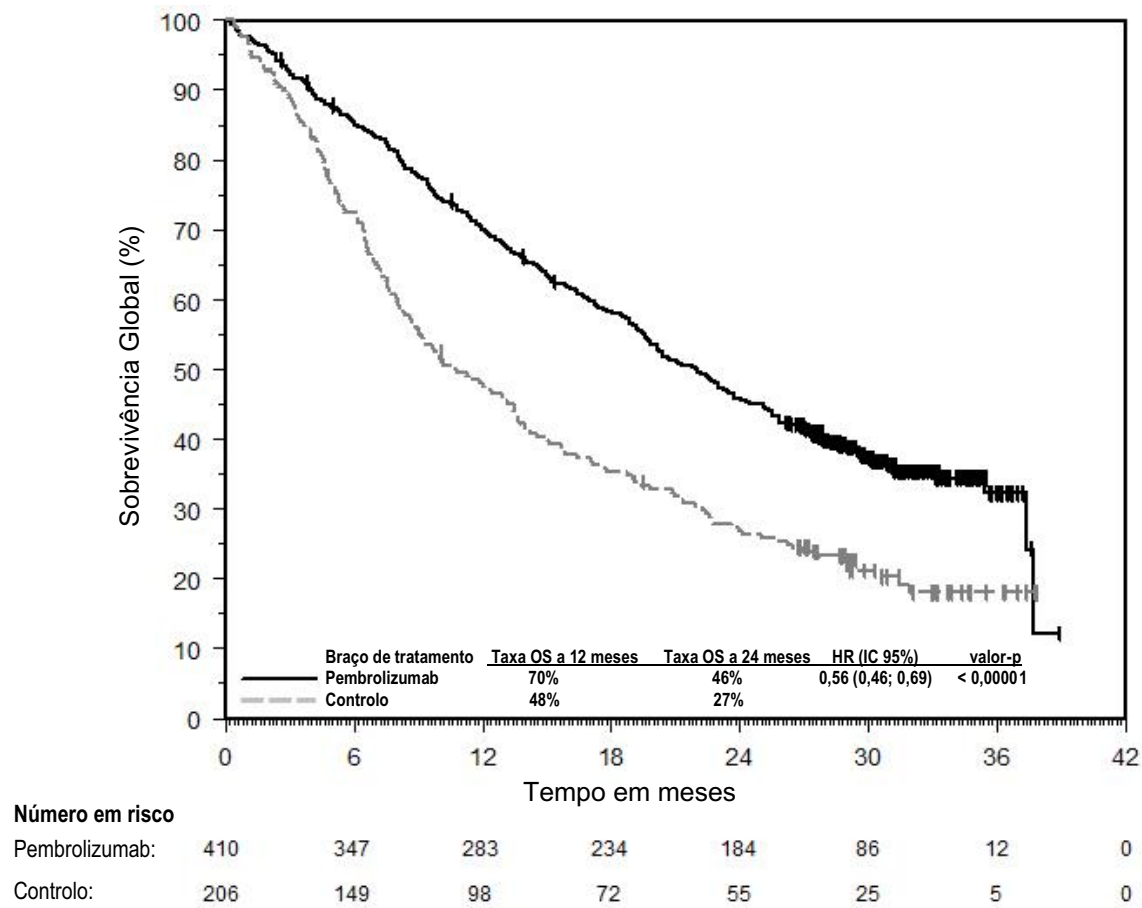
‡ Com base no teste log-rank estratificado

§ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

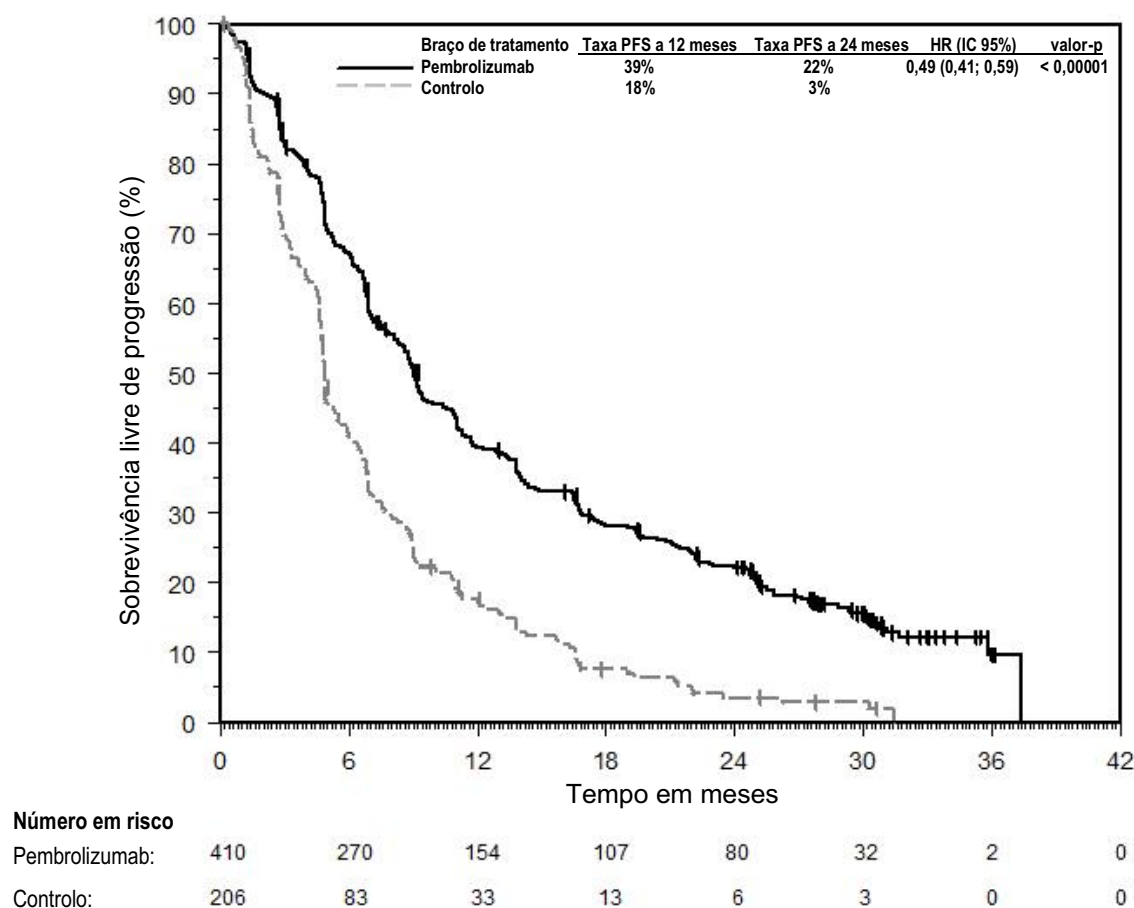
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo estado do PD-L1, de quimioterapia contendo platina e de tabagismo

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)**



**Figura 15: 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 17).

**Tabela 17: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-189\***

Parâmetro de avaliação	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

\* Com base na análise final

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

Na análise final, foram incluídos no estudo KEYNOTE-189 um total de 57 doentes com CPNPC com idade ≥ 75 anos (35 na combinação com pembrolizumab e 22 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=1,54 [IC 95% 0,76; 3,14] no OS e HR=1,12 [IC 95% 0,56; 2,22] no PFS para a

terapêutica combinada com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

*KEYNOTE-407: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CPNPC 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, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CPNPC escamoso metastático, independentemente do estado de expressão PD-L1 do tumor e nenhum tratamento sistémico prévio para a doença metastática. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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. não Ásia Oriental). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento por 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<sup>2</sup> no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 da doença definida por RECIST 1.1 determinada por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida para além da progressão da 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 da 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. A Tabela 18 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 16 e 17 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um seguimento mediano de 14,3 meses.

**Tabela 18: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-407**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278</b>	<b>Placebo Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281</b>
<b>OS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	168 (60%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	217 (78%)	252 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,57 (0,47; 0,69)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Resposta completa	2,2%	3,2%
Resposta parcial	60%	35%
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Um total de 138 doentes (51%) que interromperam o tratamento em estudo no braço do placebo mais quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia ou receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente

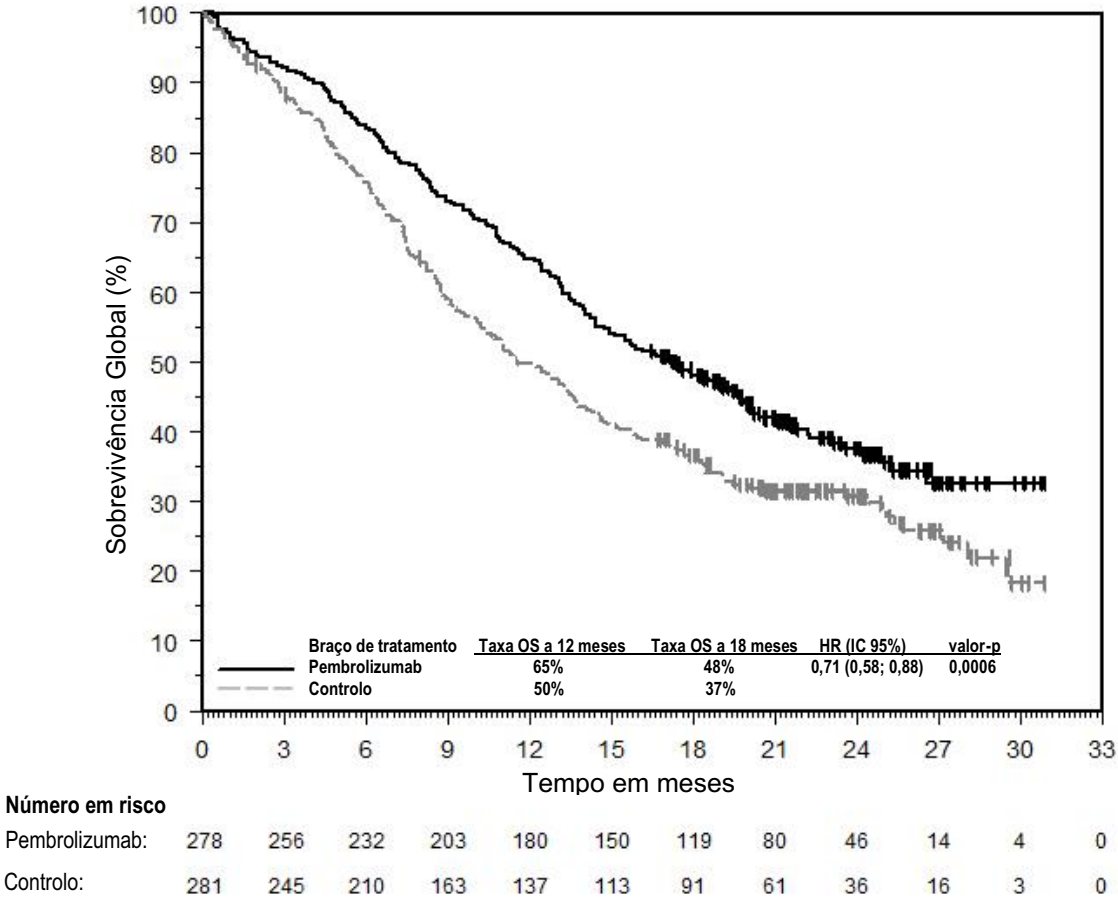
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

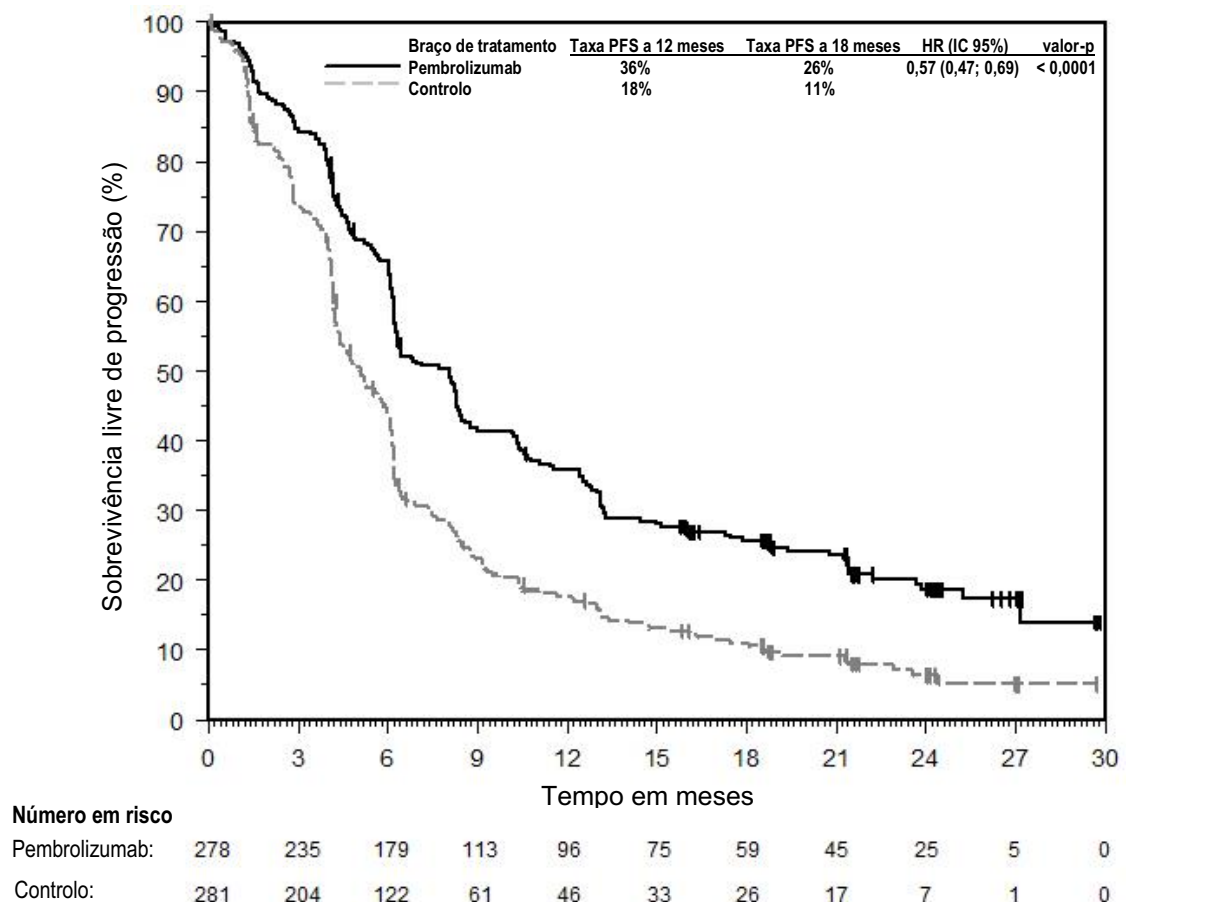
<sup>§</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen

<sup>¶</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no KEYNOTE-407



**Figura 17: 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 19).

**Tabela 19: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-407\***

Parâmetro de avaliação	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

\* Com base na análise final

<sup>†</sup> Hazard ratio (terapêutica combinada com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

Na análise final, foram incluídos no estudo KEYNOTE-407 um total de 65 doentes com CPNPC com idade ≥ 75 anos de idade (34 na terapêutica combinada com pembrolizumab e 31 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=0,81 [IC 95% 0,43; 1,55] na OS, um HR=0,61 [IC 95% 0,34; 1,09] na PFS e um ORR de 62% e 45% para a terapêutica combinada com pembrolizumab vs.

quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

***KEYNOTE-010: Estudo controlado de doentes com CPNPC 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 CPNPC avançado em doentes previamente tratados com quimioterapia contendo platina. Os doentes tinham expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 1\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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 pc (n=346) a cada 3 semanas ou docetaxel numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=343) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu doentes com doenças autoimunes, com condição médica para a qual foi necessária 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%); estadió IIIA (2%); estadió IIIB (7%); estadió 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 duplete 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 20 resume os principais parâmetros de eficácia para a população total (TPS  $\geq 1\%$ ) e para os doentes com TPS  $\geq 50\%$  e a Figura 18 apresenta a curva de Kaplan-Meier para OS (TPS  $\geq 1\%$ ), com base numa análise final com um seguimento mediano de até 42,6 meses.

**Tabela 20: Resposta no KEYNOTE-010 ao pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg pc a cada 3 semanas em doentes com CPNPC previamente tratados**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg pc a cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg pc a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas
<b>TPS <math>\geq 1\%</math></b>			
Número de doentes	344	346	343
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	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)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
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 <sup>†</sup>	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)



<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Resposta completa	2%	3%	0%
Resposta parcial	18%	18%	9%
<b>Duração da resposta<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% em curso <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Número de doentes	139	151	152
<b>OS</b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Valor-p <sup>†</sup>	< 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)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Valor-p <sup>†</sup>	< 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)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Resposta completa	4%	4%	0%
Resposta parcial	27%	28%	9%
<b>Duração da resposta<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% em curso <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

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

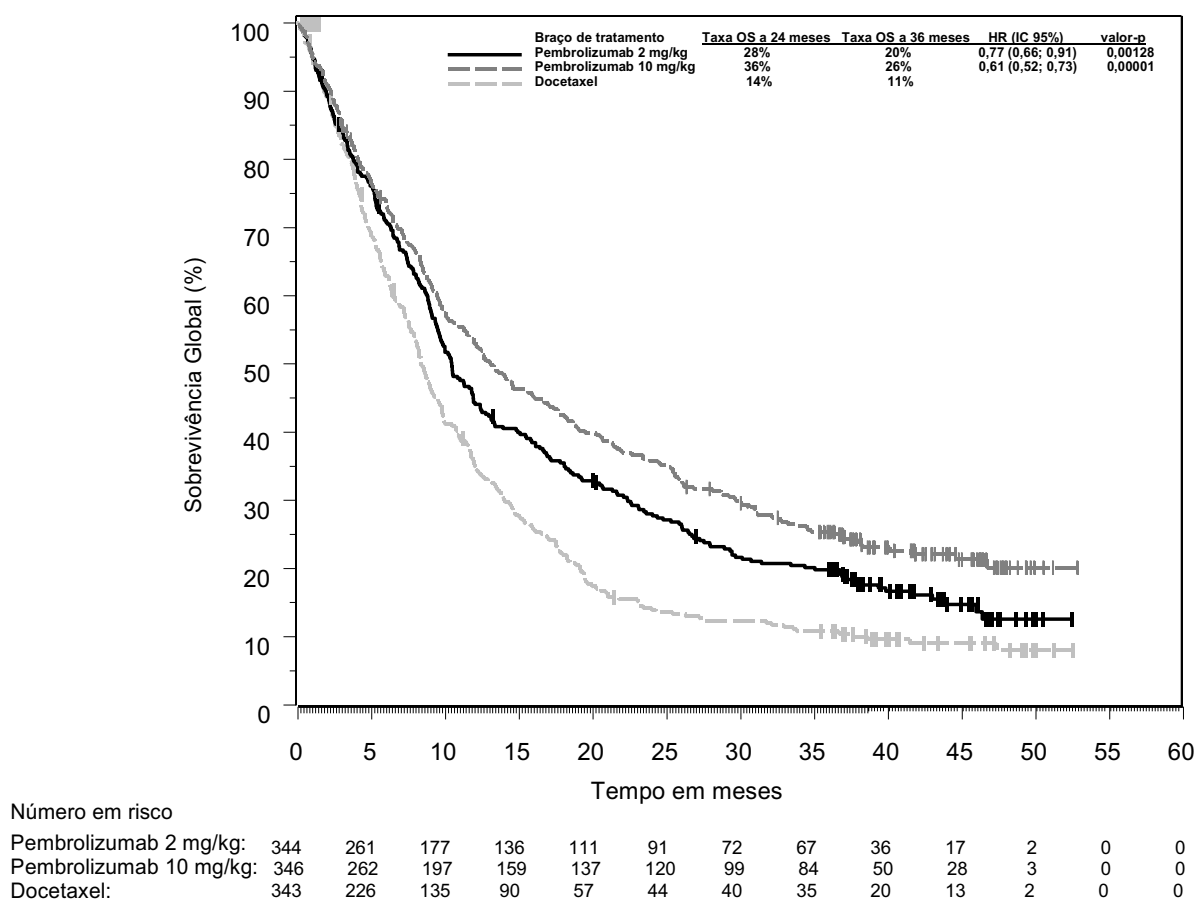
† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base em doentes com uma 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 18: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-010 por braço de tratamento (doentes com expressão de PD-L1 TPS  $\geq$  1%, população com intenção de tratar)**



Os resultados de eficácia foram idênticos para os braços de 2 mg/kg pc e 10 mg/kg pc 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.

#### Mesotelioma pleural maligno

##### KEYNOTE-483: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com mesotelioma pleural maligno (MPM) avançado irressecável ou metastático sem tratamento

A eficácia de pembrolizumab em combinação com pemetrexedo e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-483, um estudo com controlo ativo, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram MPM avançado irressecável ou metastático sem tratamento sistémico prévio para doença avançada/metastática. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual necessária terapêutica sistémica nos 3 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por subtipo histológico (epiteloide vs. não-

epitelióide). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg com pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante até 6 ciclos, seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=222). Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1.
- Pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante até 6 ciclos (n=218).

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença conforme determinado pelo investigador de acordo com o RECIST 1.1 modificado para mesotelioma (mRECIST), toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas durante 18 semanas e a partir daí a cada 12 semanas.

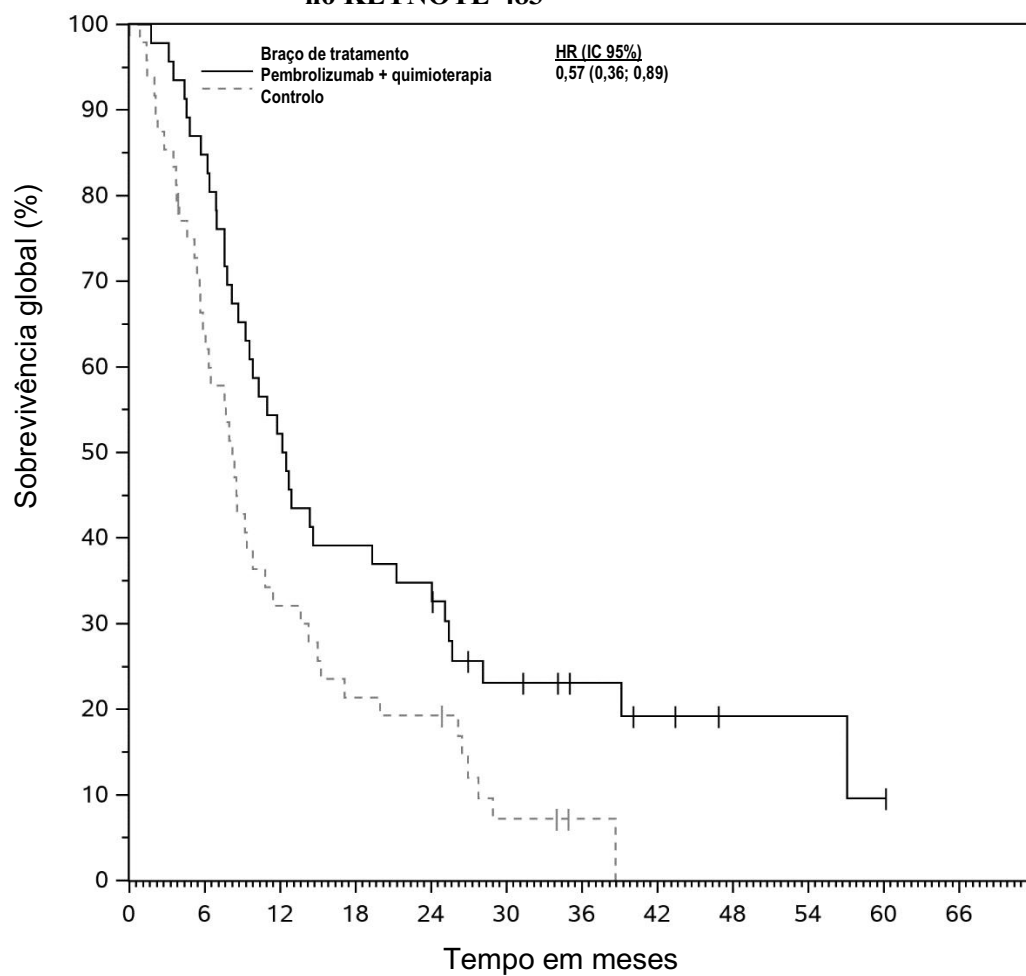
As características de base dos 95 doentes com histologia não-epitelióide no KEYNOTE-483 foram: idade mediana de 71 anos (intervalo: 48-85 anos de idade) com 76% com 65 ou mais anos; 83% sexo masculino; 85% caucasianos, 15% não comunicado ou desconhecido; 1% hispânicos ou latinos e 44% e 56% com estado de performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação de eficácia adicionais foram PFS, ORR e DoR, conforme avaliado por BICR utilizando mRECIST. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na população global para OS [HR 0,79; IC 95% 0,64; 0,98; valor-p 0,0162] e PFS [HR 0,80; IC 95% 0,65; 0,99; valor-p 0,0194] na análise final e ORR [52% (IC 95% 45; 59) vs. 29% (IC 95% 23; 35); valor-p < 0,00001] na análise interina em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a doentes aleatorizados para quimioterapia isolada. A Tabela 21 resume os principais parâmetros de avaliação e as Figuras 19 e 20 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 9,8 meses (intervalo: 0,9 a 60,3 meses) em doentes com mesotelioma pleural maligno não-epitelióide.

**Tabela 21: Resultados de eficácia no KEYNOTE-483 para doentes com mesotelioma pleural maligno não-epitelióide**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina (n=46)	Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina (n=49)
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	37 (80%)	44 (90%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	36 (78%)	38 (78%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%) <sup>‡</sup>	41% (27; 57)	6% (1; 17)
<b>Duração da resposta<sup>†</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
<sup>*</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável <sup>†</sup> Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados <sup>‡</sup> Com base no método exato para dados binomiais		

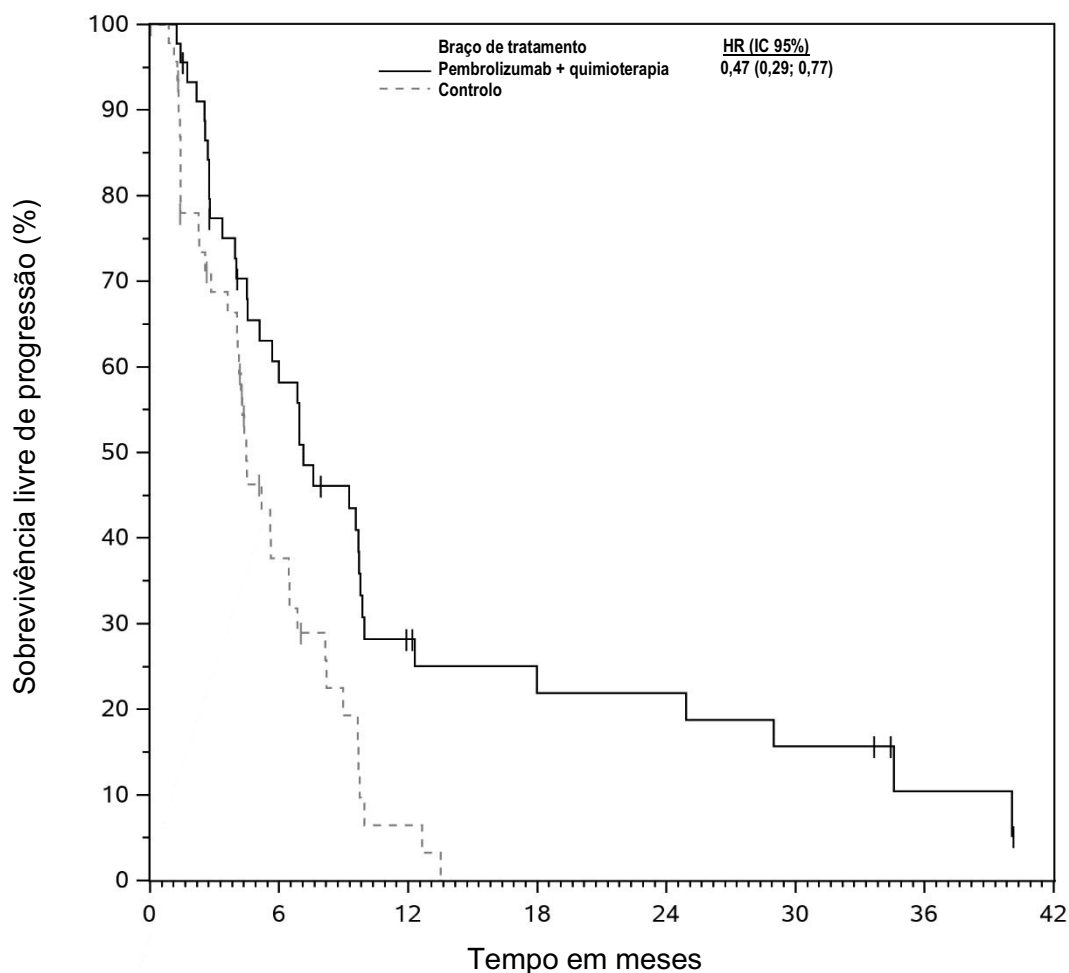
**Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global em doentes com MPM não-epiteloide no KEYNOTE-483**



**Número em risco**

pembrolizumab + quimioterapia	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Controlo	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

**Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão em doentes com MPM não-epitelióide no KEYNOTE-483**



**Número em risco**

pembrolizumab + quimioterapia	46	24	10	7	7	5	2	0
Controlo	49	13	2	0	0	0	0	0

**Linfoma de Hodgkin clássico**

**KEYNOTE-204: Estudo controlado em doentes com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) recidivado ou refratário**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-204, um estudo aleatorizado, aberto, com controlo ativo, que incluiu 304 doentes com LHc recidivado ou refratário. Não foram elegíveis para o estudo doentes com pneumonite não infecciosa ativa, um HSCT alogénico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos mas com sintomas de GVHD), doença autoimune ativa, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou uma infeção ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica. A aleatorização foi estratificada por ASCT prévio (sim vs. não) e estado da doença após terapêutica de primeira linha (refratário primário vs. recidiva em menos de 12 meses após conclusão do tratamento vs. recidiva 12 ou mais meses após conclusão do tratamento). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg por via intravenosa cada 3 semanas
- Brentuximab vedotina (BV) 1,8 mg/kg pc por via intravenosa cada 3 semanas.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença confirmada, ou um máximo de 35 ciclos. Atualmente, estão

disponíveis dados limitados sobre a duração da resposta após descontinuação de pembrolizumab no ciclo 35. A resposta foi avaliada a cada 12 semanas, com a primeira avaliação pós-basal planeada na Semana 12.

Entre os 304 doentes do KEYNOTE-204, há uma subpopulação que consiste em 112 doentes que falharam um transplante antes da inclusão e 137 doentes que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT aquando da inclusão. As características basais destes 249 doentes eram: idade mediana 34 anos (11% com 65 anos ou mais); 56% homens; 80% caucasianos e 7% asiáticos, e 58% e 41% tinham um estado de performance ECOG 0 e 1, respetivamente. Aproximadamente 30% eram refratários a quimioterapia de primeira linha e ~ 45% tinham recebido ASCT previamente. A esclerose nodular foi o subtipo histológico de LHC mais representado (~ 81%) e doença volumosa, sintomas B e envolvimento da medula óssea estavam presentes em aproximadamente 21%, 28% e 4% dos doentes, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a PFS e o parâmetro de avaliação secundária de eficácia foi a ORR, ambos avaliados por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do *International Working Group* (IWG). O parâmetro de avaliação primária de eficácia adicional, OS, não foi formalmente avaliado no momento da análise. Na população ITT, o tempo de seguimento mediano dos 151 doentes tratados com pembrolizumab foi de 24,9 meses (intervalo: 1,8 a 42,0 meses). A análise inicial resultou em HR para a PFS de 0,65 (IC 95%: 0,48; 0,88) com um Valor-p unilateral de 0,0027. A ORR foi de 66% para pembrolizumab em comparação com 54% para o tratamento padrão com um Valor-p de 0,0225. A Tabela 22 resume os resultados de eficácia da subpopulação. Os resultados de eficácia nesta subpopulação foram consistentes com os da população ITT. A curva de Kaplan-Meier para a PFS desta subpopulação é apresentada na Figura 21.

**Tabela 22: Resultados de eficácia em doentes com LHC que falharam um transplante antes da inclusão ou que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT, no KEYNOTE-204**

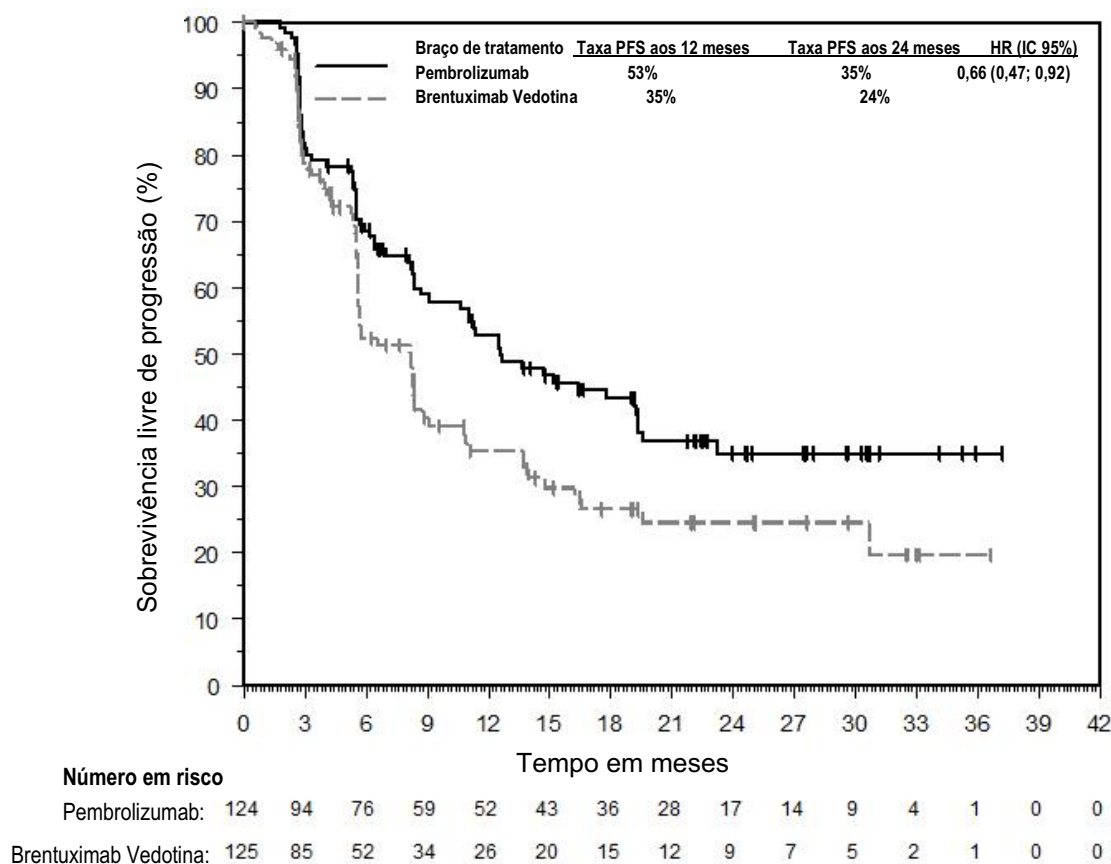
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=124	Brentuximab vedotina 1,8 mg/kg pc cada 3 semanas n=125
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	68 (55%)	75 (60%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana em meses (IC 95%)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR‡ % (IC 95%)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Resposta completa	27%	22%
Resposta parcial	39%	33%
Doença estável	12%	23%
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Número (% <sup>¶</sup> ) de doentes com duração ≥ 6 meses	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Número (% <sup>¶</sup> ) de doentes com duração ≥ 12 meses	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

‡ Com base em doentes com uma melhor resposta como resposta completa ou parcial

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento nos doentes com LHc que falharam um transplante antes da inclusão ou que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT, no KEYNOTE-204**



**KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: Estudos sem ocultação em doentes com LHc recidivado ou refratário**

A eficácia do pembrolizumab foi avaliada 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. Não foram elegíveis para qualquer um dos estudos doentes com pneumonite não infecciosa ativa, transplante alogénico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos mas com GVHD), doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=210; KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg pc cada 2 semanas (n=31; KEYTRUDA-013) até toxicidade inaceitável ou progressão da 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: 1 a 12). Oitenta e um por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 34% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Sessenta e um por cento dos doentes tinha recebido ASCT, 38% não eram elegíveis para transplante, 17% não tinha utilizado brentuximab vedotina previamente e 37% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença incluíram 81% 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: 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 ASCT, 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 de 2007 do 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 principais resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 23.

**Tabela 23: Resultados de eficácia nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>KEYNOTE-087*</b> <b>Pembrolizumab</b> <b>200 mg cada 3 semanas</b> <b>n=210</b>	<b>KEYNOTE-013†</b> <b>Pembrolizumab</b> <b>10 mg/kg pc cada</b> <b>2 semanas</b> <b>n=31</b>
<b>Taxa de resposta objetiva‡</b>		
ORR % (IC 95%)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Remissão completa	28%	19%
Remissão parcial	44%	39%
<b>Duração da resposta‡</b>		
Mediana em meses (intervalo)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Não alcançada (0,0+; 45,6+)¶
% com duração ≥ 12 meses	59%#	70% <sup>p</sup>
% com duração ≥ 24 meses	45% <sup>β</sup>	---
% com duração ≥ 60 meses	25% <sup>à</sup>	---
<b>Tempo para a resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	59 (28%)	6 (19%)
Taxa OS a 12 meses	96%	87%
Taxa OS a 24 meses	91%	87%
Taxa OS a 60 meses	71%	---

\* Tempo de seguimento mediano de 62,9 meses

† Tempo de seguimento mediano de 52,8 meses

‡ Avaliadas por BICR de acordo com os critérios de 2007 IWG pelo PET CT scans

§ Com base em doentes (n=150) com uma resposta pela revisão independente

¶ Com base em doentes (n=18) com uma resposta pela revisão independente

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 62 doentes com respostas de 12 meses ou mais

<sup>p</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 7 doentes com respostas de 12 meses ou mais

<sup>β</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 37 doentes com respostas de 24 meses ou mais

<sup>à</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 4 doentes com respostas de 60 meses ou mais

### Eficácia em doentes idosos

No global, 46 doentes com LHC  $\geq 65$  anos foram tratados com pembrolizumab nos estudos KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204. Os dados desses doentes são muito limitados para tirar conclusões sobre a eficácia nesta população.

### Carcinoma urotelial

#### KEYNOTE-A39: Estudo controlado de terapêutica combinada com enfortumab vedotina para o tratamento em primeira linha de carcinoma urotelial irressecável ou metastático

A eficácia de pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina foi avaliada no KEYNOTE-A39, um estudo aberto, multicêntrico, aleatorizado, com controlo ativo, que incluiu 886 doentes com carcinoma urotelial irressecável ou metastático. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma condição clínica para a qual foi necessária imunossupressão, metástases ativas no SNC, neuropatia sensorial ou motora em curso  $\geq$  grau 2 ou diabetes não controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  ou HbA1c  $\geq 7\%$  com sintomas de diabetes associados, pneumonite ou outras formas de doença pulmonar intersticial. Foram incluídos no estudo doentes que tinham recebido quimioterapia neoadjuvante ou doentes que tinham recebido quimioterapia adjuvante após cistectomia se a recorrência foi  $> 12$  meses após a conclusão da terapêutica. Os doentes foram considerados não elegíveis para cisplatina se tiveram pelo menos um dos critérios seguintes: taxa de filtração glomerular 30-59 ml/min, PS ECOG  $\geq 2$ , perda de audição grau  $\geq 2$  ou insuficiência cardíaca Classe III da NYHA. Podia ser administrada imunoterapia de manutenção aos doentes aleatorizados para o braço de gemcitabina e quimioterapia à base de platina. A aleatorização foi estratificada por elegibilidade para cisplatina (elegível ou não elegível), expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 10$  ou CPS  $< 10$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™) e metástases hepáticas (presentes ou ausentes). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa;

- Pembrolizumab 200 mg durante 30 minutos no Dia 1 e enfortumab vedotina 1,25 mg/kg nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.
- Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 e escolha do investigador para cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina (AUC 4,5 ou 5 mg/ml/min de acordo com as orientações locais) no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias.

O tratamento com pembrolizumab e enfortumab vedotina continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou por um máximo de 35 ciclos (até aproximadamente 2 anos) de pembrolizumab. Fez-se a avaliação do estado do tumor a cada 9 semanas durante 18 meses e de seguida a cada 12 semanas.

As características de base dos 886 doentes com carcinoma urotelial foram: idade mediana de 69 anos; 77% do sexo masculino e 67% caucasianos. Noventa e cinco por cento tinham doença M1 e 5% tinham doença M0. Setenta e três por cento tinham um tumor primário no trato inferior e 27% no trato superior. Cinquenta e quatro por cento eram elegíveis para cisplatina, 58% tinham PD-L1 com CPS  $\geq 10$  e 72% tinham metástases viscerais, incluindo 22% com metástases hepáticas. Vinte por cento tinham função renal normal e 37%, 41% e 2% foram caracterizados com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Noventa e sete por cento tinham PS ECOG de 0-1 e 3% tinham PS ECOG de 2. Oitenta e cinco por cento tinham histologia de carcinoma celular transitório (TCC), 2% tinham TCC com outra histologia e 6% tinham TCC com diferenciação escamosa. Foi administrada imunoterapia de manutenção a trinta e dois por cento dos doentes do braço de gemcitabina e quimioterapia à base de platina.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS conforme avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária foram ORR e DoR conforme avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e tempo para progressão da dor (TTPP).

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS, PFS e ORR em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina comparativamente a doentes aleatorizados para gemcitabina e quimioterapia à base de platina.

O tempo de seguimento mediano para 442 doentes tratados com pembrolizumab e enfortumab vedotina foi 17,3 meses (intervalo: 0,3 a 37,2 meses). Os principais resultados de eficácia são resumidos na Tabela 24 e Figuras 22 e 23.

**Tabela 24: Resultados de eficácia no KEYNOTE-A39**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em combinação com enfortumab vedotina n=442</b>	<b>Gemcitabina + quimioterapia contendo platina com ou sem imunoterapia de manutenção n=444</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana em meses (IC 95%)	31,5 (25,4; NA)	16,1 (13,9; 18,3)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Taxa de resposta objectiva<sup>‡</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,00001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	NR (2,0+; 28,3+)	7.0 (1,5+; 30,9+)

<sup>\*</sup> Com base no modelo de regressão de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>†</sup> Valor-p bilateral com base no teste log-rank estratificado

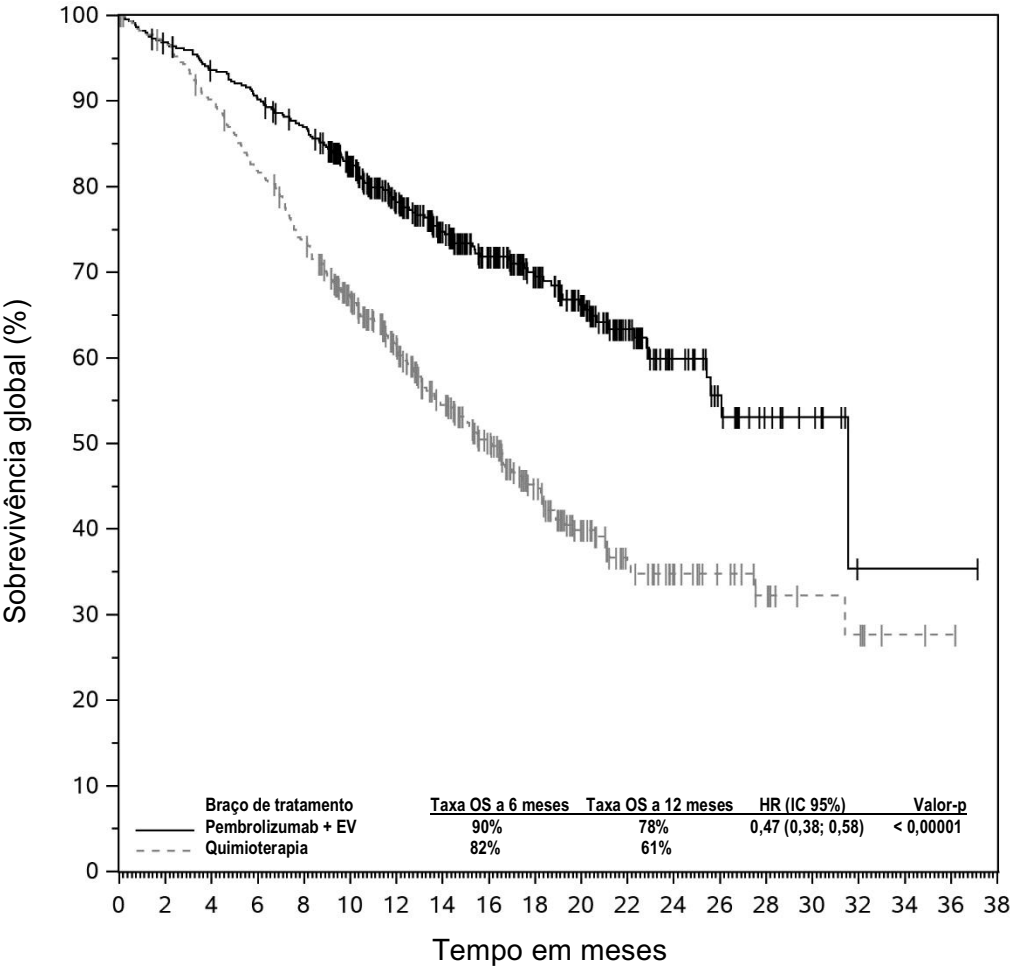
<sup>‡</sup> Inclui apenas doentes com doença de base mensurável

<sup>§</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta global com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>¶</sup> Valor-p bilateral com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por expressão de PD-L1, elegibilidade para cisplatina e metástases hepáticas

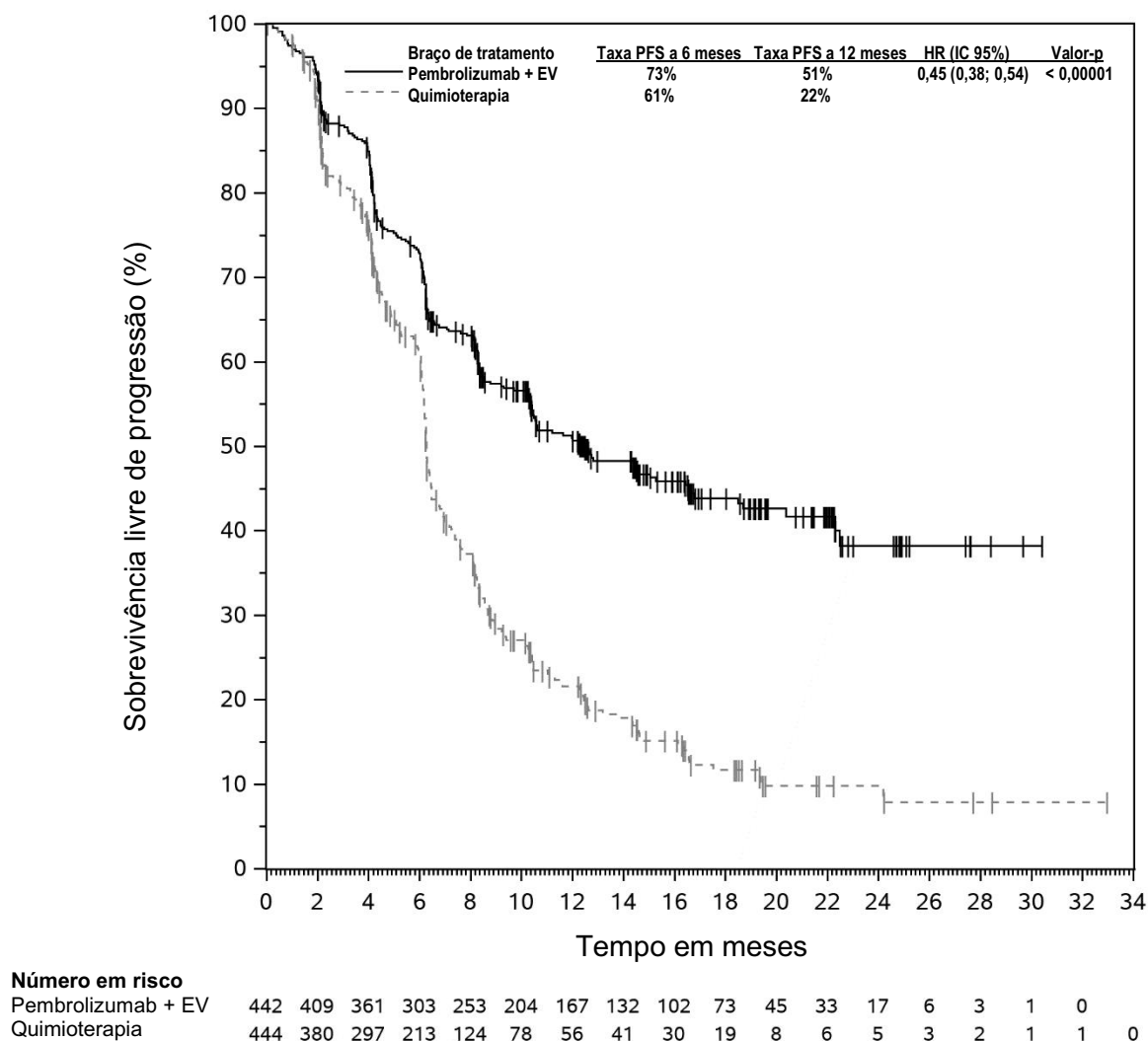
NA = não alcançado

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-A39



Número em risco																	
Pembrolizumab + EV	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1
Quimioterapia	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6

**Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-A39**



**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 do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes com progressão da doença, em tratamento ou após tratamento com quimioterapia contendo platina. Os doentes têm de ter recebido esquemas de tratamento em primeira linha contendo platina para doença localmente avançada/metastática ou tratamento neoadjuvante/adjuvante, com recorrência/progressão  $\leq 12$  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 esquemas de quimioterapia, de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) ou vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (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 para a qual foi necessária imunossupressão e doentes com mais de 2 linhas de quimioterapia prévia para carcinoma urotelial metastático. Doentes com estado de performance ECOG 2 tinham de ter hemoglobina  $\geq 10$  g/dl, não podiam ter metástases hepáticas e tinham de ter recebido a última dose do

esquema de quimioterapia anterior  $\geq 3$  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 sistêmicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos doentes receberam previamente cisplatina, 23% receberam previamente carboplatina e 1% receberam tratamento com outros esquemas terapêuticos contendo platina.

Os parâmetros primários de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando RECIST v1.1. Os parâmetros secundários de eficácia foram ORR (avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1) e duração da resposta. A Tabela 25 resume os principais parâmetros de eficácia para a população com intenção de tratar na análise final. Na figura 24 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 25: 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
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	200 (74%)	219 (81%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	233 (86%)	237 (87%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,313	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,001	
Resposta completa	9%	3%
Resposta parcial	12%	8%
Doença estável	17%	34%
<b>Duração da resposta<sup>¶,¶</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 12 meses	35 (68%)	5 (35%)

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

† Com base no teste log-rank estratificado

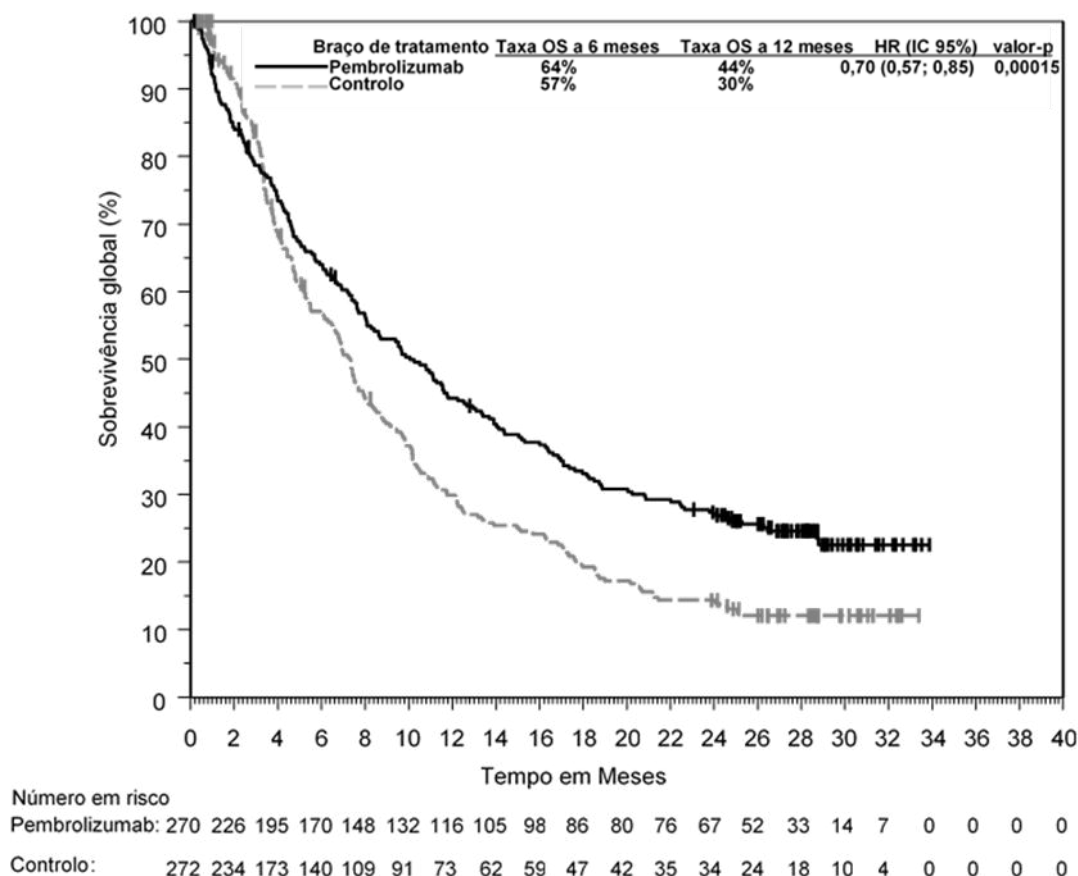
‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

¶ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 24: 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 26).

**Tabela 26: 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 de 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 do 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 para a qual foi necessária 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 características 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. Os parâmetros secundários de eficácia foram duração da resposta, PFS e OS. A Tabela 27 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 27: 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
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>	
ORR % (IC 95%)	29% (24; 34)
Taxa de controlo da doença†	47%
Resposta completa	9%
Resposta parcial	20%
Doença estável	18%
<b>Duração da resposta</b>	
Mediana em meses (intervalo)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% com duração ≥ 6 meses	81%‡
<b>Tempo para a resposta</b>	
Mediana em meses (intervalo)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediana em meses (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Taxa PFS a 6 meses	33%
Taxa PFS a 12 meses	22%
<b>OS</b>	
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 nas estimativas 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 CPS < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n=110; 30%) com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (ver Tabela 28).

**Tabela 28: ORR e OS por expressão de PD-L1**

Parâmetro de avaliação	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>		
ORR % (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>OS</b>		
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 de Fase III, aleatorizado, controlado, sem ocultação, de pembrolizumab com ou sem combinação com quimioterapia à base de platina (i.e., cisplatina ou carboplatina com gemcitabina) *versus* quimioterapia como primeira linha de tratamento em indivíduos com carcinoma urotelial avançado ou metastático. Os resultados do KEYNOTE-361 para pembrolizumab

em combinação com quimioterapia não demonstraram melhoria estatisticamente significativa na PFS segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1 (HR 0,78; IC 95%: 0,65; 0,93; p=0,0033) e na OS (HR 0,86; IC 95%: 0,72; 1,02; p=0,0407) *versus* quimioterapia isolada. De acordo com a ordem hierárquica de testagem pré-especificada não puderam ser realizados testes formais para a significância estatística de pembrolizumab *versus* quimioterapia. Os resultados principais de eficácia de pembrolizumab em monoterapia em doentes em que a carboplatina foi selecionada pelo investigador como melhor escolha de quimioterapia em vez da cisplatina foram consistentes com os resultados do KEYNOTE-052. Os resultados de eficácia em doentes cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq$  10 foram semelhantes aos da população global para quem a carboplatina foi selecionada como melhor escolha de quimioterapia. Ver Tabela 29 e Figuras 25 e 26.

**Tabela 29: Resposta a pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia em doentes com carcinoma urotelial não tratados previamente para os quais a carboplatina foi selecionada pelo investigador como melhor escolha de quimioterapia em vez da cisplatina, no KEYNOTE-361**

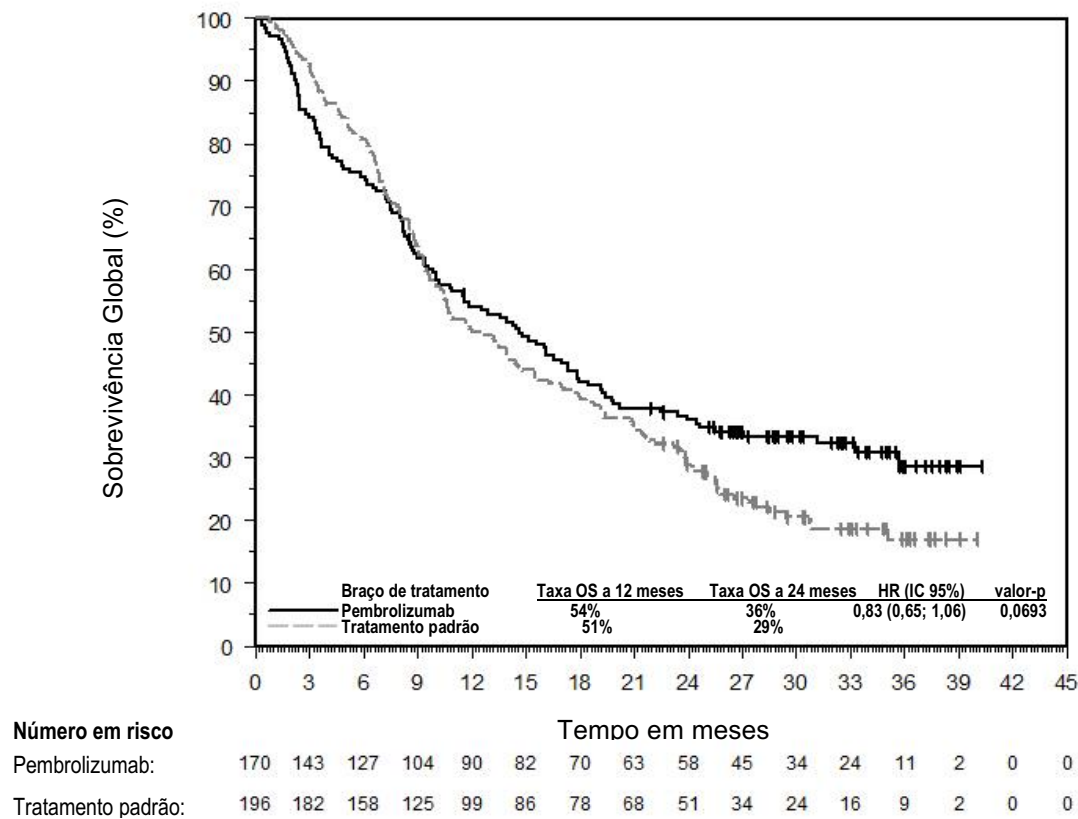
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab n=170	Quimioterapia n=196	Pembrolizumab CPS $\geq$ 10 n=84	Quimioterapia CPS $\geq$ 10 n=89
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>				
ORR % (IC 95%)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Resposta completa	10%	11%	12%	18%
Resposta parcial	18%	31%	18%	28%
<b>Duração da resposta*</b>				
Mediana em meses (intervalo)	NA (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NA (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% com duração $\geq$ 12 meses <sup>†</sup>	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Taxa PFS a 12 meses	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Mediana em meses (IC 95%)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Taxa OS a 12 meses	54%	51%	57%	54%

\* Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1

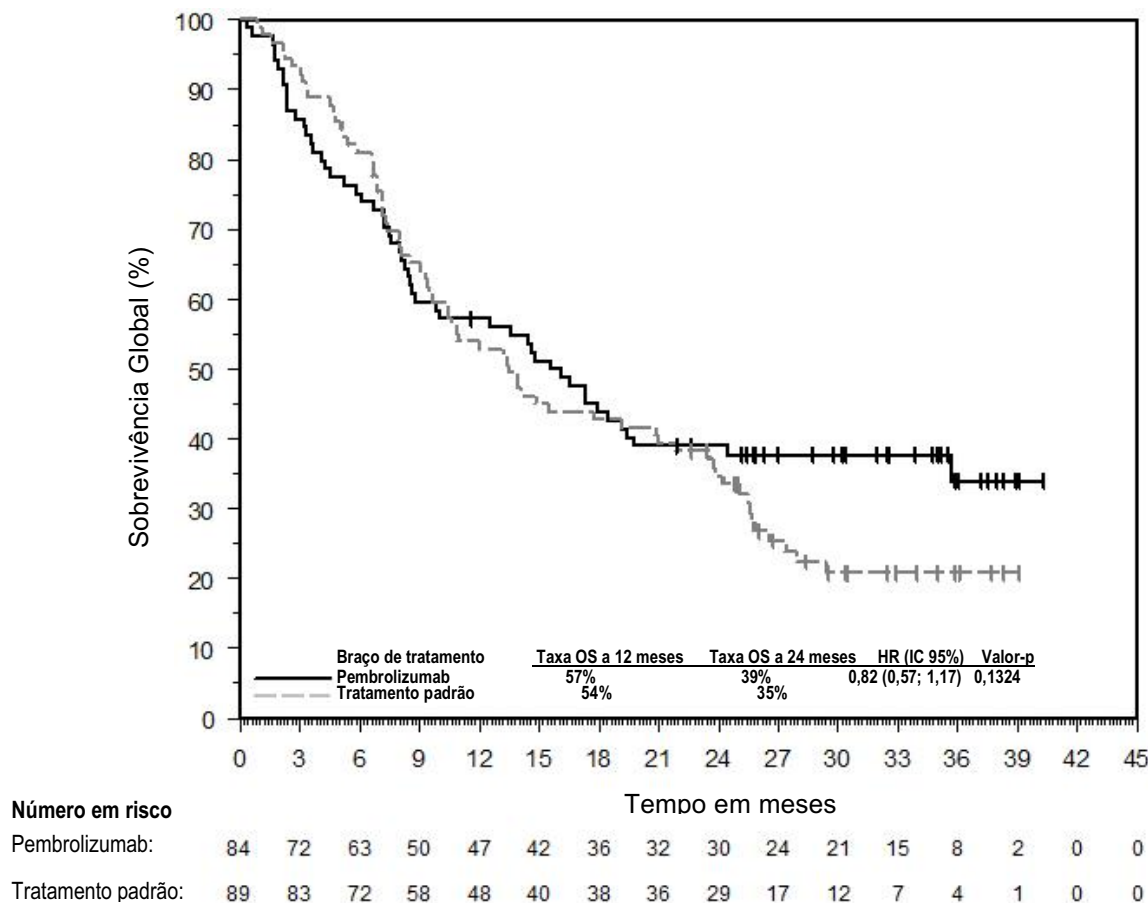
<sup>†</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

NA = não alcançada

**Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-361 (população com intenção de tratar, escolha de carboplatina)**



**Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-361 (doentes com expressão de PD-L1 CPS  $\geq 10$ , população com intenção de tratar, escolha de carboplatina)**



### Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço

#### KEYNOTE-689: Estudo controlado do tratamento neoadjuvante e adjuvante de doentes com CCECP localmente avançado ressecável

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-689, um estudo aleatorizado, multicêntrico, com controlo ativo, sem ocultação, em 714 doentes com CCECP localmente avançado ressecável (estadio III-IVA). Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos dois anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por localização do tumor primário (orofaringe/cavidade oral vs. laringe vs. hipofaringe), estadio do tumor de acordo com a 8ª edição do AJCC (III vs. IVA) e estado de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  vs. TPS  $< 50\%$ ).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Braço de tratamento A: pembrolizumab neoadjuvante 200 mg durante 2 ciclos antes da ressecção cirúrgica. No intervalo de 6 semanas após cirurgia, pembrolizumab 200 mg durante 3 ciclos em combinação com radioterapia + 3 ciclos de cisplatina concomitante 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, para doentes com características patológicas de alto risco após cirurgia, ou radioterapia isoladamente, para doentes sem características patológicas de alto risco após cirurgia. Tal foi seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até 12 ciclos.
- Braço de tratamento B: sem tratamento neoadjuvante antes da cirurgia. No intervalo de 6 semanas após cirurgia, radioterapia + 3 ciclos de cisplatina concomitante 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, para doentes com características patológicas de alto risco após cirurgia, ou

radioterapia isoladamente para doentes sem características patológicas de alto risco após cirurgia.

As características patológicas de alto risco são definidas por evidência de margens positivas ou extensão extraganglionar após ressecção cirúrgica.

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme avaliado por BICR, até ao final do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante, progressão da doença para doentes que não foram submetidos a cirurgia ou tiveram ressecção incompleta e entraram na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi efetuada antes da cirurgia na Semana 6 da fase neoadjuvante. Após o início da fase adjuvante, a avaliação do estado do tumor foi efetuada 12 semanas após o final da RT ± tratamento com cisplatina e seguidamente a cada 3 meses até final do Ano 3; daí em diante a cada 6 meses até final do Ano 5. No braço A, 89% dos doentes foram sujeitos a cirurgia comparativamente a 88% no braço B. No braço A, 29% dos doentes receberam cisplatina mais radioterapia e 46% receberam radioterapia isoladamente. No braço B, 40% dos doentes receberam cisplatina mais radioterapia e 39% receberam radioterapia isoladamente.

Dos 714 doentes do KEYNOTE-689, 682 (96%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características de base destes 682 doentes eram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 22 a 87), 33% com 65 ou mais anos de idade; 79% sexo masculino; 78% caucasianos, 13% asiáticos e 2,5% negros; 43% tinham PS ECOG de 1 e 79% eram/tinham sido fumadores. Quatro por cento dos tumores dos doentes eram HPV-positivos e 26% tinha doença em estadio III, 74% tinha doença em estadio IVA.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi EFS avaliada por BICR definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de algum dos seguintes acontecimentos: progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência ou progressão da doença local ou à distância ou morte por qualquer causa. O aparecimento de uma segunda doença maligna primária não foi considerado um acontecimento. Os parâmetros de avaliação de eficácia adicionais foram mPR conforme avaliado por BIPR, OS e pCR conforme avaliado por BIPR.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na EFS (HR 0,73; IC 95%: 0,58; 0,92; valor-p 0,00411) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante, comparativamente aos doentes aleatorizados para radioterapia com ou sem cisplatina concomitante na primeira análise interina pré-especificada da população global. A OS não foi formalmente avaliada na análise interina. A Tabela 30 resume os principais resultados de eficácia para o subgrupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  num tempo de seguimento mediano de 27,0 meses (intervalo: 0,5 a 66,5 meses). As Figuras 27 e 28 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para EFS e OS.

**Tabela 30: Resultados de eficácia no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas com RT com ou sem cisplatina n=347	RT com ou sem cisplatina n=335
EFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	128 (37%)	156 (47%)
Mediana em meses* (IC 95%)	59,7 (37,9; NA)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,70 (0,55; 0,89)	
Valor-p‡	0,00140	
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (31%)	128 (38%)
Mediana em meses* (IC 95%)	NA (NA; NA)	61,8 (49,2; NA)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,94)	

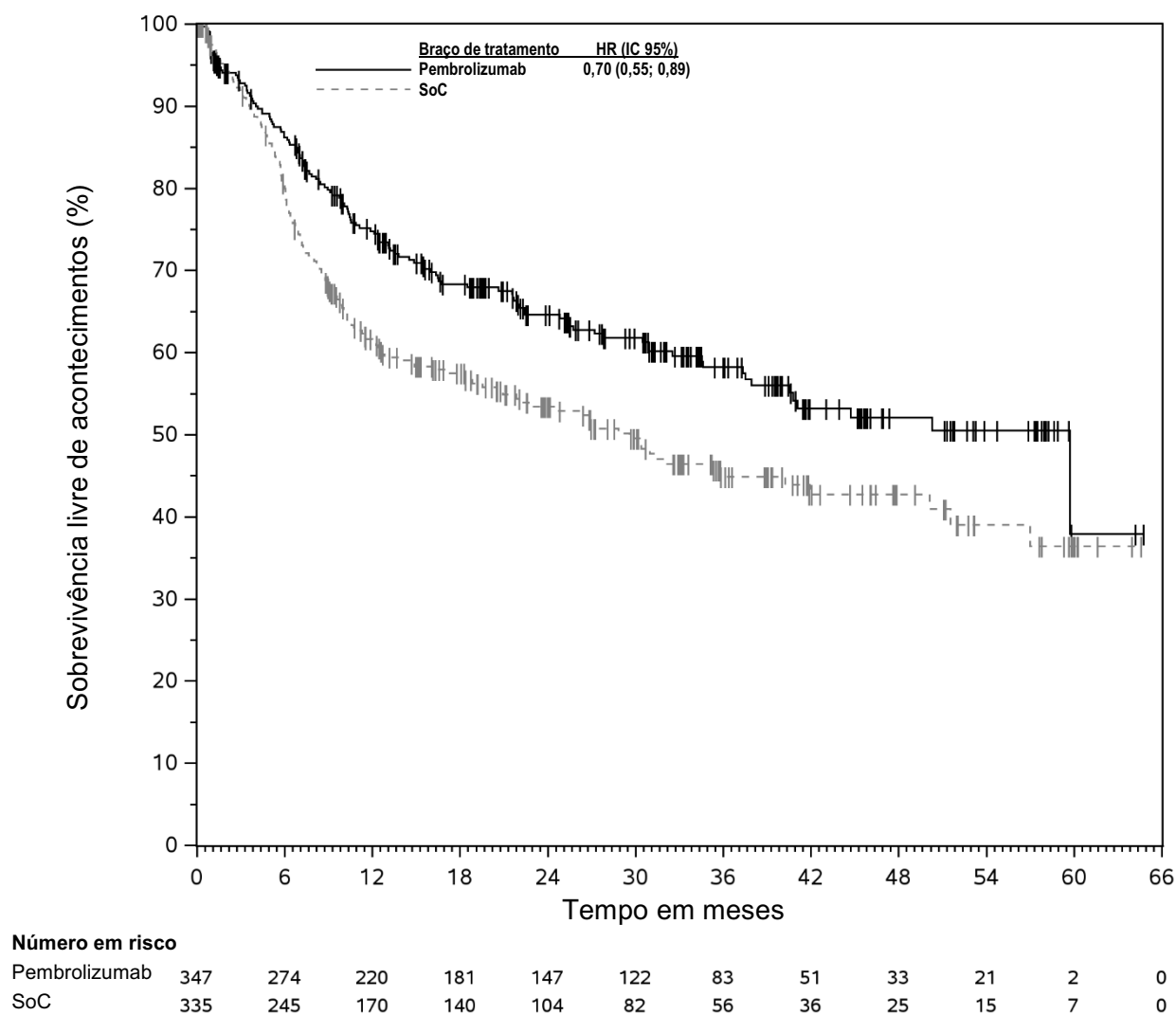
\* Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

<sup>†</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificado por localização do tumor primário e estadio do tumor

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por localização do tumor primário e estadio do tumor: comparado com um limite de valor-p unilateral de 0,0124

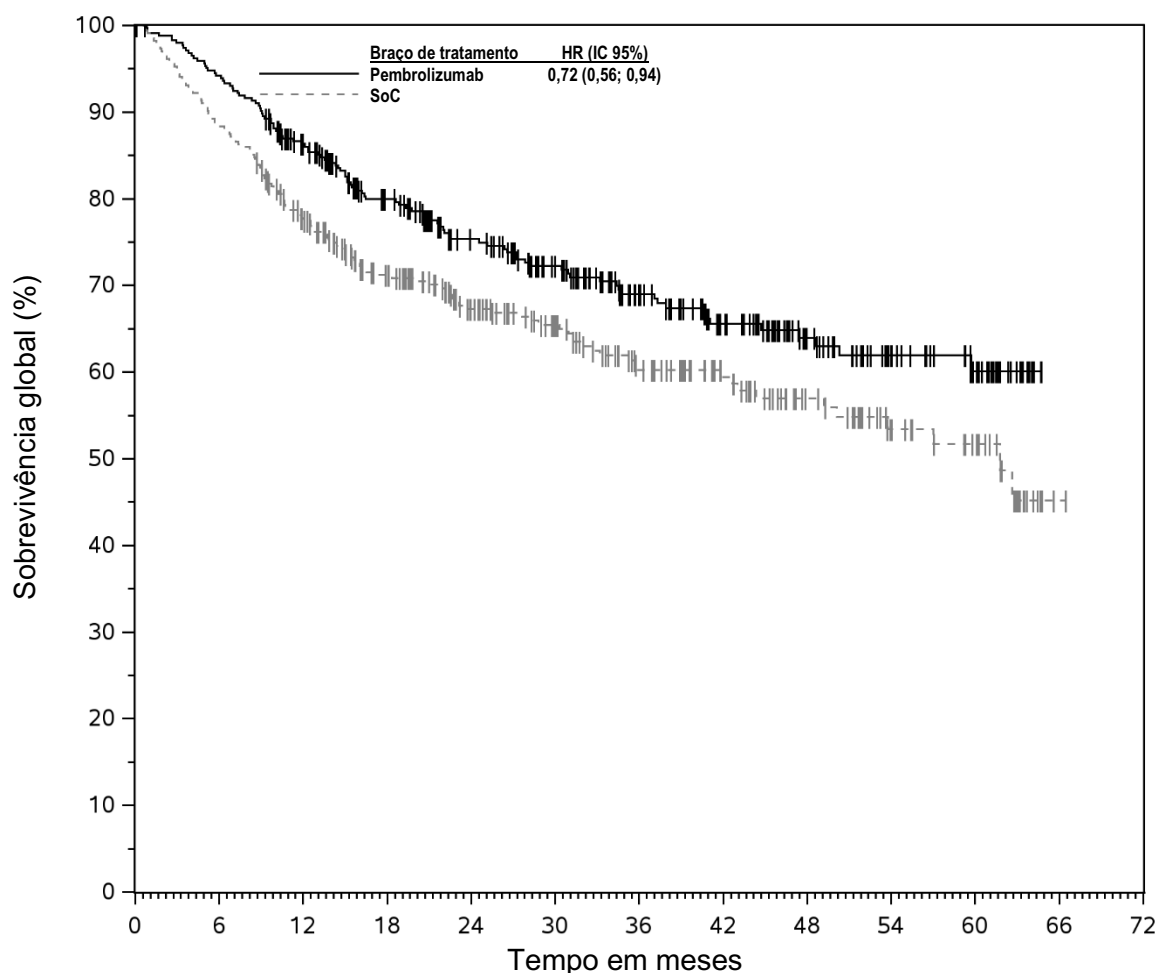
NA = não alcançada

**Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**





**Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



**Número em risco**

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
SoC	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

**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. Não foram elegíveis para o estudo doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes foram estratificados por expressão de PD-L1 do tumor (TPS  $\geq 50\%$  ou  $< 50\%$ ), estadió HPV (positivo ou negativo) e EP ECOG (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<sup>2</sup> a cada 3 semanas e 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup> e depois 250 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas

e 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/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 CPS  $\geq 1$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. 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 estadió IV (21% estadió IVa, 6% estadió IVb e 69% estadió 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  $\geq 1$  aleatorizados para pembrolizumab em monoterapia em comparação com o tratamento padrão. As tabelas 31 e 32 resumem os principais resultados de eficácia para pembrolizumab em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  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 29 e 30.

**Tabela 31: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo 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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,03697	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	30%	33%
Valor-p <sup>¶</sup>	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

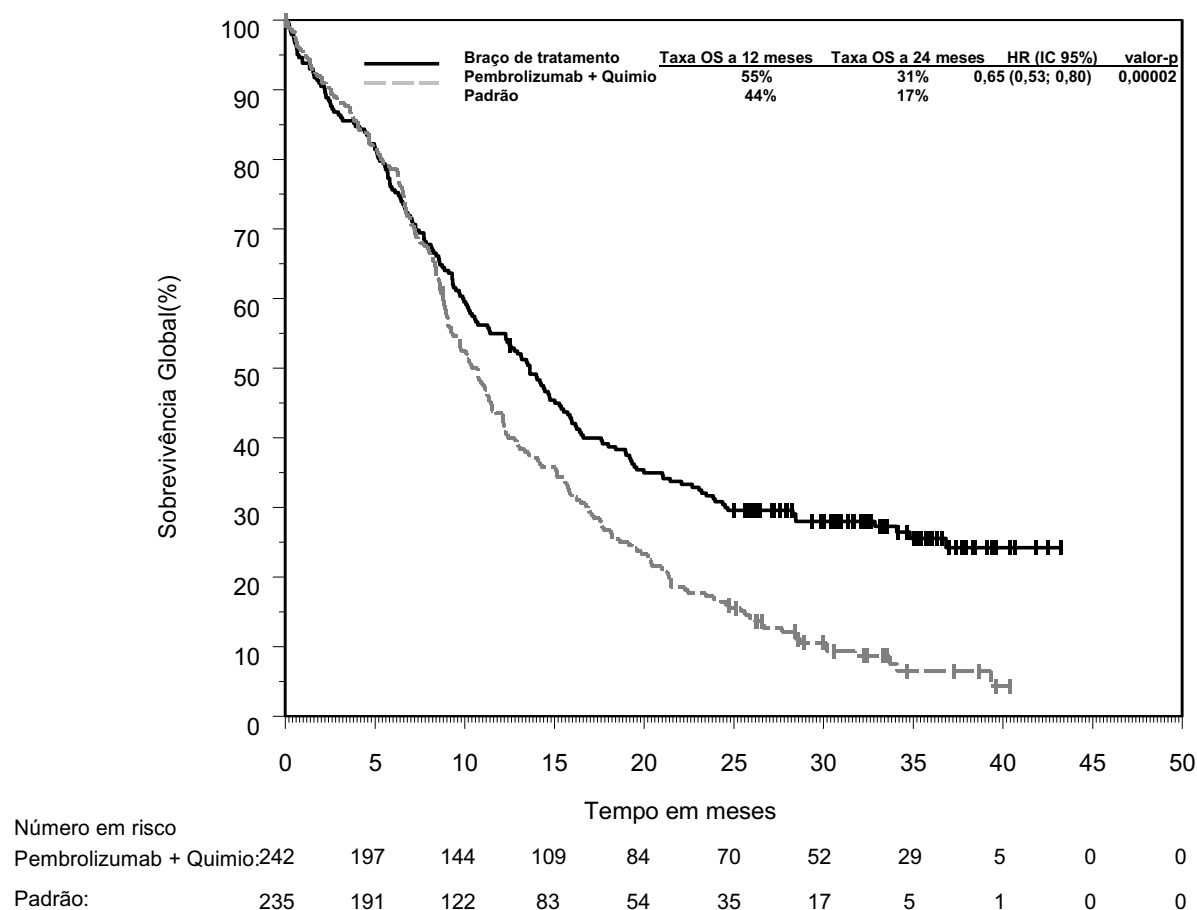
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>¶</sup> 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 29: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



**Tabela 32: Resultados de eficácia para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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 <sup>†</sup> (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,89580	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta completa	5%	3%
Resposta parcial	14%	32%
Valor-p <sup>¶</sup>	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

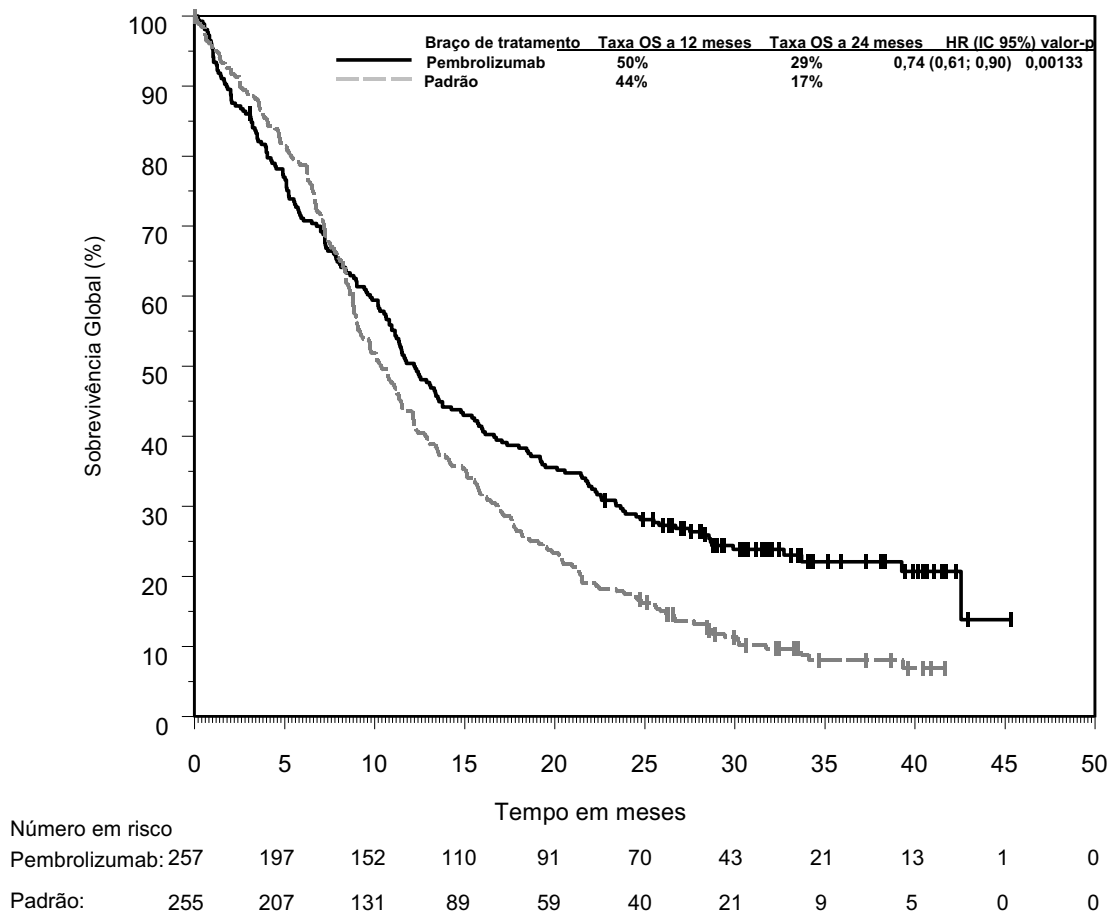
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>¶</sup> 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 30: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



Foi realizada uma análise no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS  $\geq 20$  [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 33).

**Tabela 33: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  20)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo Platina + 5-FU n=126	Tratamento Padrão* n=110	Pembrolizumab em Monoterapia n=133	Tratamento Padrão* n=122
<b>OS</b>				
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)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>PFS</b>				
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)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>				
ORR <sup>§</sup> % (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)
<b>Duração da resposta</b>				
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

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> 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  $\geq$  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 34).

**Tabela 34: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  a  $< 20$ )**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo Platina + 5-FU n=116	Tratamento Padrão* n=125	Pembrolizumab em Monoterapia n=124	Tratamento Padrão* n=133
<b>OS</b>				
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 <sup>†</sup> (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)
<b>PFS</b>				
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 <sup>†</sup> (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)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>				
ORR <sup>‡</sup> % (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)
<b>Duração da resposta</b>				
Número de respondedores	34	42	18	45
Mediana em meses (intervalo)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NA (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuximab, platina e 5-FU

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

NA = não alcançada

**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  $\geq 50\%$ ), 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<sup>2</sup> uma vez por semana (n=64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas (n=99) ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> dose inicial e depois 250 mg/m<sup>2</sup> 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 para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou que tivessem recebido tratamento prévio com 3 ou mais esquemas sistémicos para o tratamento do 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  $\text{TPS} \geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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 unilateral 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 35 resume os principais parâmetros de eficácia para a população com  $\text{TPS} \geq 50\%$ . A curva de Kaplan-Meier para OS para a população com  $\text{TPS} \geq 50\%$  é mostrada na Figura 31.

**Tabela 35: Eficácia de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com CCECP com TPS  $\geq 50\%$  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
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	41 (64%)	56 (86%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	52 (81%)	58 (89%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>§</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Valor-p <sup>¶</sup>	0,0009	
Resposta completa	5%	2%
Resposta parcial	22%	8%
Doença estável	23%	23%
<b>Duração da resposta<sup>§, #</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Número (% <sup>b</sup> ) de doentes com duração $\geq 6$ meses	9 (66%)	2 (50%)

\* Metotrexato, docetaxel ou cetuximab

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

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank

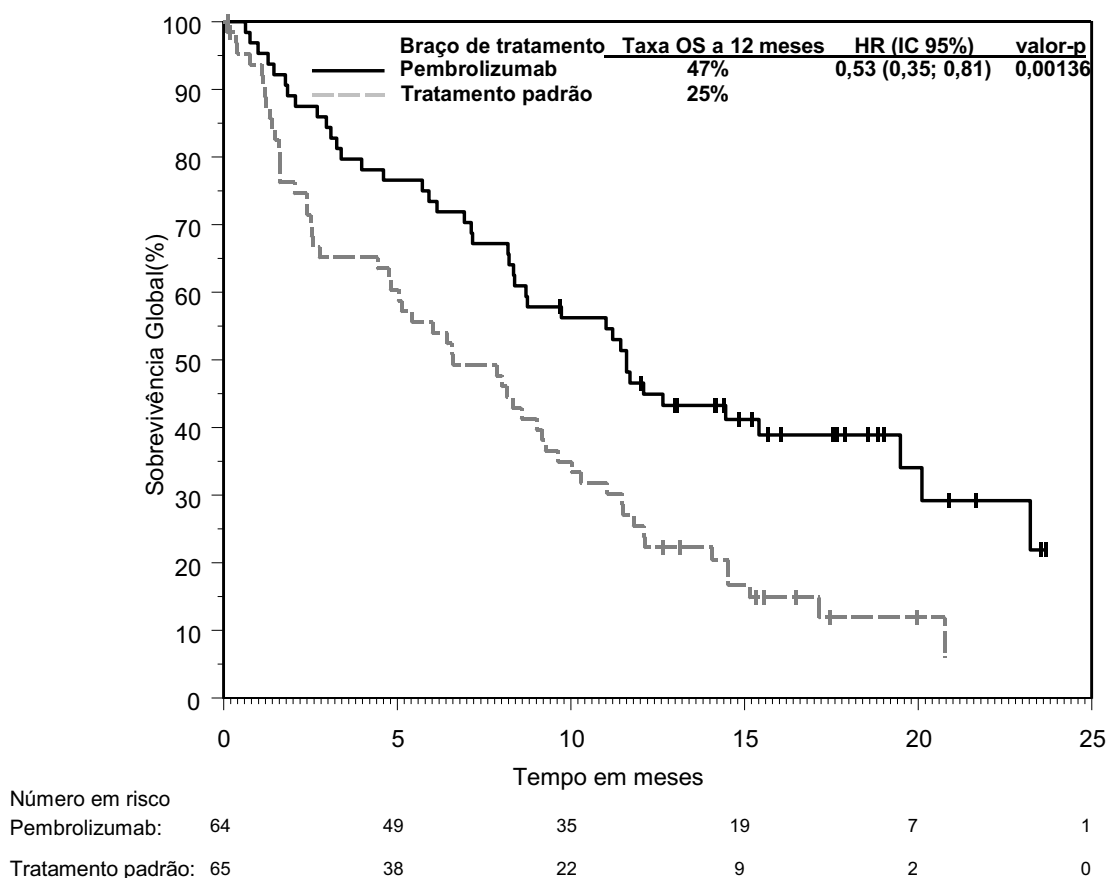
<sup>§</sup> Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen

<sup>#</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>b</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-040, doentes com expressão de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%)**



### Carcinoma de células renais

#### KEYNOTE-426: Estudo controlado de terapêutica combinada com axitinib 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 para a qual foi necessária 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  $\leq$  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 da 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 da 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 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 estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS (HR 0,53; IC 95% 0,38; 0,74; Valor-p = 0,00005) e PFS (HR 0,69; IC 95% 0,56; 0,84; Valor-p = 0,00012) para doentes aleatorizados para o braço da combinação com pembrolizumab comparativamente com sunitinib na análise interina pré-especificada. A Tabela 36 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 32 e 33 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 37,7 meses.

**Tabela 36: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Axitinib n=432</b>	<b>Sunitinib n=429</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	193 (45%)	225 (52%)
Mediana em meses (IC 95%)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,73 (0,60; 0,88)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,00062	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	286 (66%)	301 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,68 (0,58; 0,80)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Resposta completa	10%	3%
Resposta parcial	50%	36%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 30 meses	87 (45%)	29 (32%)

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado

‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

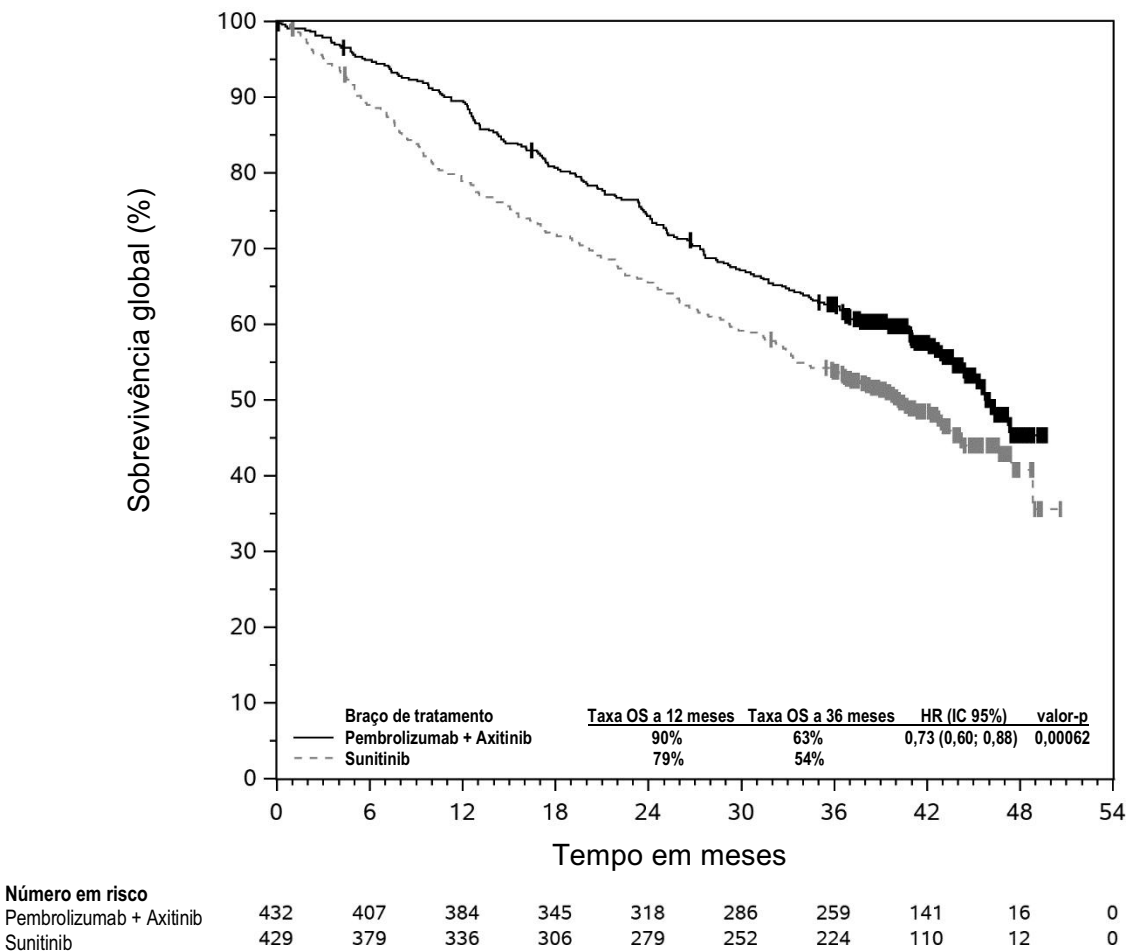
§ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

¶ Valor-p nominal com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por grupos de risco IMDC e região geográfica. Na análise interina pré-especificada da ORR (tempo de seguimento mediano de 12,8 meses), foi alcançada superioridade estatisticamente significativa para ORR comparando pembrolizumab e axitinib com sunitinib para Valor-p < 0,0001

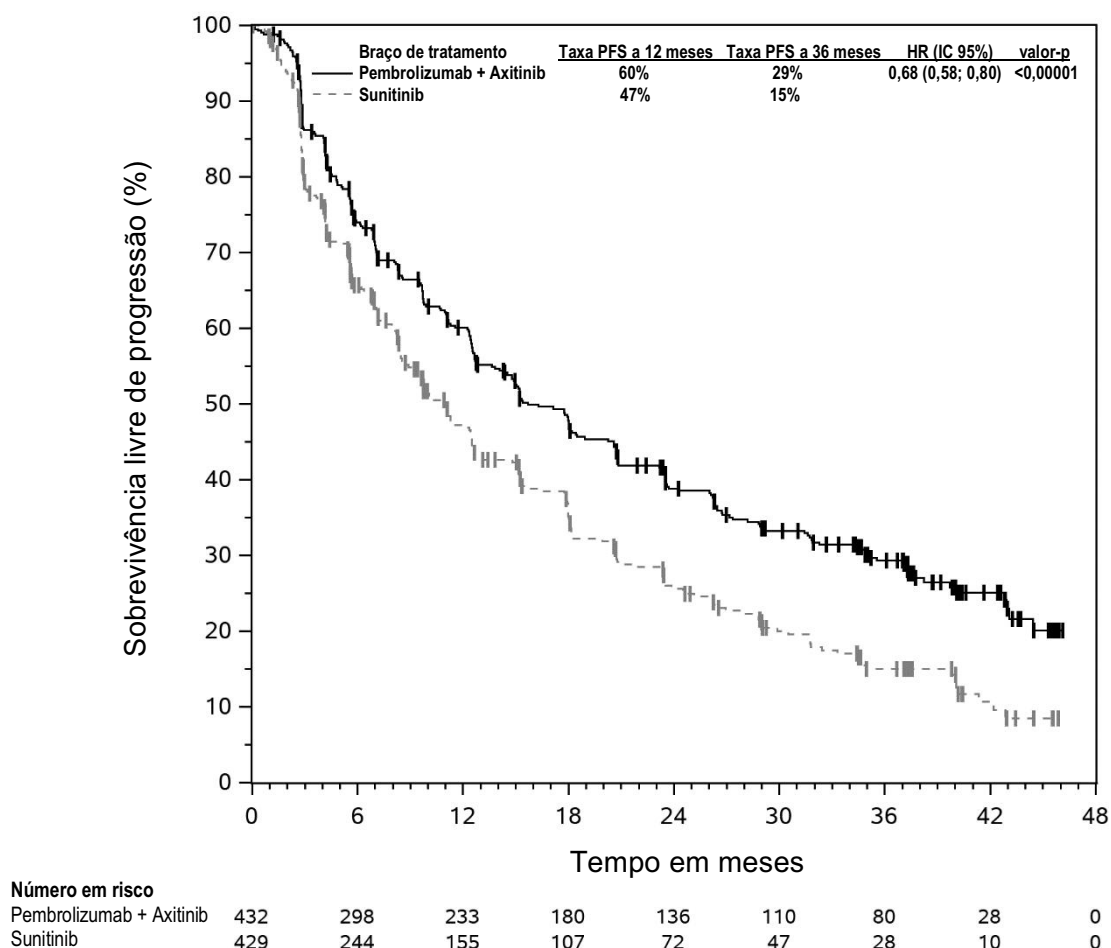
# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

ND = não disponível

**Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)**



**Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)**



Foram realizadas análises de subgrupos no KEYNOTE-426 em doentes com PD-L1 CPS  $\geq 1$  [combinação pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] e CPS  $< 1$  [combinação pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. 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 37 resume os parâmetros de eficácia por categoria de risco IMDC com base na análise final de OS no tempo de seguimento mediano de 37,7 meses.

**Tabela 37: 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	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)

Parâmetro de avaliação*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
Intermédio	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Alto	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Mediana (IC 95%), meses</b>		<b>PFS HR (IC 95%)</b>
Favorável	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermédio	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Alto	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>ORR confirmado</b>	<b>% (IC 95%)</b>		<b>Diferença ORR, % (IC 95%)</b>
Favorável	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermédio	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Alto	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) para categorias de risco favorável, intermédio e alto para pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib foi: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%), respetivamente

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Estudo controlado de terapêutica combinada com lenvatinib em doentes com CCR sem tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com lenvatinib foi avaliada no KEYNOTE-581 (CLEAR), um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado conduzido em 1069 doentes com CCR avançado com componente de células claras incluindo outras características histológicas tais como sarcomatoide e papilar nas características de primeira linha. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* “Resto do Mundo”) e grupos de prognóstico do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorável *versus* intermédio *versus* desfavorável).

Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até aos 24 meses em combinação com lenvatinib 20 mg por via oral duas vezes por dia.
- lenvatinib 18 mg por via oral uma vez por dia em combinação com everolimus 5 mg por via oral uma vez por dia.
- sunitinib 50 mg por via oral uma vez por dia durante 4 semanas e de seguida fora do tratamento por 2 semanas.

O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença conforme determinado pelo investigador e confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. A administração de pembrolizumab com lenvatinib foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST nos casos em que o doente estava clinicamente estável e quando o investigador considerou advir benefício clínico. Pembrolizumab continuou por um máximo de 24 meses; no entanto, o tratamento com lenvatinib pôde continuar além dos 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi feita no início e posteriormente a cada 8 semanas.

Na população em estudo (355 doentes no braço pembrolizumab com lenvatinib e 357 no braço sunitinib), as características de base foram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 29 a 88 anos), 41% com idade igual ou superior a 65 anos; 74% de sexo masculino; 75% caucasianos, 21% asiáticos, 1% negros e 2% de outras raças; 17% e 83% dos doentes tinham um EDK de base de 70 a 80 e 90 a 100, respetivamente; a distribuição de doentes por categorias de risco do IMDC foi 33% favorável, 56% intermédio e 10% desfavorável e por grupos de prognóstico do MSKCC foi 27% favorável, 64% intermédio e



9% desfavorável. Estava presente doença metastática em 99% dos doentes e doença localmente avançada estava presente em 1%. Os locais frequentes de metástases nos doentes foram pulmão (69%), gânglio linfático (46%) e osso (26%).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi PFS com base em BICR utilizando RECIST 1.1. Os principais parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram OS e ORR. O estudo demonstrou melhoria estatisticamente significativa em PFS (HR 0,39; IC 95% 0,32; 0,49; valor-p < 0,0001), OS (HR 0,66; IC 95% 0,49; 0,88; valor-p 0,0049) e ORR (71%; [IC 95% 66; 76] vs. 36%; [IC 95% 31; 41]; valor-p < 0,0001) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com lenvatinib comparativamente a sunitinib na análise interina pré-especificada, com um tempo de seguimento mediano de sobrevivência de 26,5 meses e duração mediana de tratamento para pembrolizumab com lenvatinib de 17,0 meses. A análise primária de OS não foi ajustada para considerar tratamentos subsequentes.

Os resultados de eficácia para o KEYNOTE-581 (CLEAR) na análise final especificada no protocolo com tempo de seguimento mediano de 49,4 meses estão resumidos na Tabela 38 e Figuras 34 e 35. Os resultados de PFS foram consistentes através dos subgrupos pré-especificados, grupos de prognóstico do MSKCC e expressão de PD-L1 do tumor. Os resultados de eficácia por grupos de prognóstico do MSKCC estão resumidos na Tabela 39.

**Tabela 38: Resultados de eficácia no KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas e Lenvatinib n=355	Sunitinib  n=357
PFS*		
Número (%) de doentes com acontecimento	207 (58%)	214 (60%)
Mediana em meses (IC 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,57)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	149 (42%)	159 (45%)
Mediana em meses (IC 95%)	53,7 (48,7; NA)	54,3 (40,9; NA)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,79 (0,63; 0,99)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0424	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Resposta completa	18%	5%
Resposta parcial	53%	32%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
Duração da resposta <sup>#</sup>		
Mediana em meses (intervalo)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

\* A análise primária de PFS incluiu supressão de novos tratamentos anticancerígenos. Os resultados de PFS com e sem supressão de novos tratamentos anticancerígenos foram consistentes

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Valor-p nominal, bilateral com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva confirmada com resposta completa ou resposta parcial

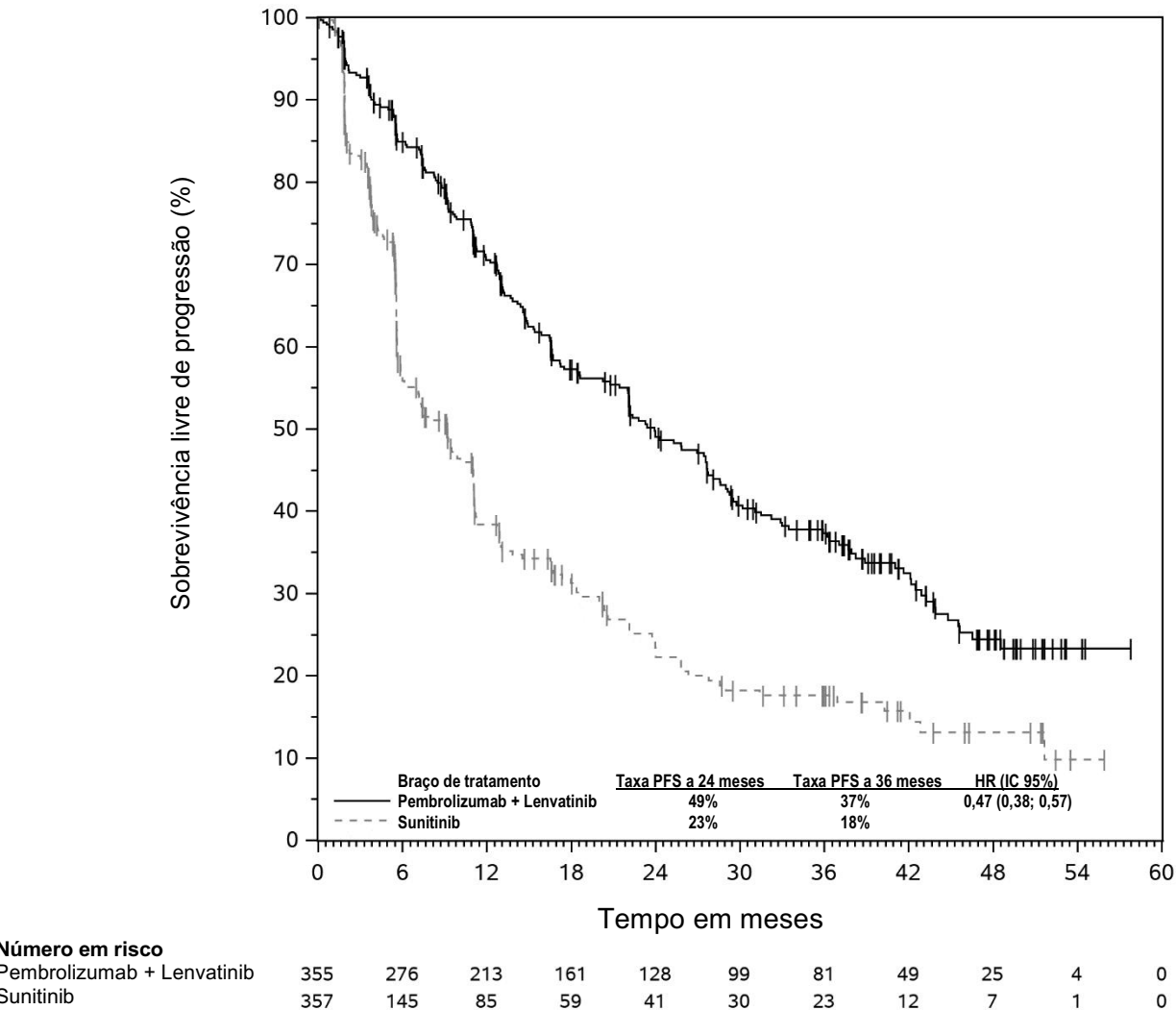
<sup>¶</sup> Valor-p nominal, bilateral com base no teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado. Na análise final pré-especificada anterior de ORR (tempo de seguimento mediano de 17,3 meses) foi atingida superioridade estatisticamente significativa para ORR para pembrolizumab mais lenvatinib comparativamente a sunitinib (razão de probabilidade: 3,84 [IC 95%: 2,81; 5,26], valor-p< 0,0001)

<sup>#</sup> Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

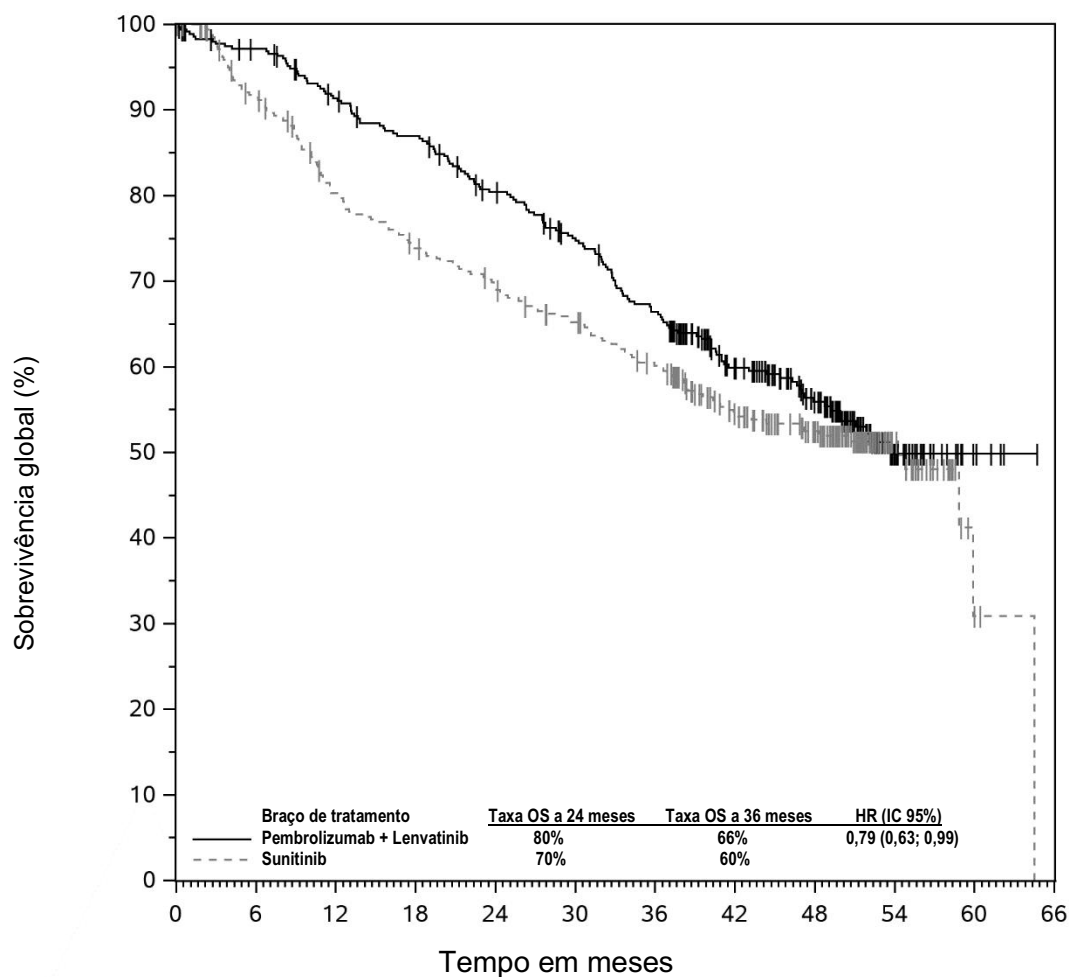
NA = não alcançada

A análise final de OS não foi ajustada para considerar tratamentos subsequentes, com 195/357 (54,6%) doentes no braço de sunitinib e 56/355 (15,8%) doentes no braço de pembrolizumab com lenvatinib a receber tratamento anti-PD-1/PD-L1 subsequente.

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-581 (CLEAR)



**Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-581 (CLEAR)**



**Número em risco**

Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

O estudo KEYNOTE-581 (CLEAR) não foi desenvolvido para avaliar a eficácia de subgrupos individuais.

Foram efetuadas análises de subgrupo por grupo de prognóstico do MSKCC.

A Tabela 39 resume os parâmetros de eficácia por grupo de prognóstico do MSKCC com base na análise final de OS num tempo de seguimento mediano de 49,4 meses.

**Tabela 39: Resultados de eficácia no KEYNOTE-581 (CLEAR) por grupo de prognóstico do MSKCC**

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Número de doentes	Número de acontecimentos	Número de doentes	Número de acontecimentos	
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS) por BICR*</b>					<b>HR PFS (IC 95%)</b>
Favorável	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermédio	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Desfavorável	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Sobrevivência global (OS)*</b>					<b>HR OS (IC 95%)</b>
Favorável	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermédio	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Desfavorável	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\* Mediana de seguimento: 49,4 meses (fecho dos dados – 31 de julho de 2022)

**KEYNOTE-B61: Estudo de fase II sem ocultação de braço único**

Estão disponíveis dados adicionais do estudo de fase II sem ocultação de braço único KEYNOTE-B61 de pembrolizumab (400 mg a cada 6 semanas) em combinação com lenvatinib (20 mg uma vez por dia) para o tratamento em primeira linha de doentes com CCR avançado ou metastático com histologia de células não claras (n=158), incluindo 59% papilar, 18% cromóforo, 4% com translocação, 1% medular, 13% não classificado e 6% outros. A ORR foi 50,6% (IC 95%: 42,6; 58,7) e a duração mediana da resposta foi de 19,5 meses (IC 95%: 15,3; NA).

**KEYNOTE-564: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com CCR ressecado**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada como terapêutica adjuvante para CCR no KEYNOTE-564, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, em 994 doentes com risco de recorrência aumentado definido como risco intermédio-alto ou alto ou M1 sem evidência de doença (NED). A categoria de risco intermédio-alto incluiu: pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatoides; pT3, qualquer Grau sem envolvimento ganglionar (N0) ou metástases à distância (M0). A categoria de risco alto incluiu: pT4, qualquer Grau N0 e M0; qualquer pT, qualquer Grau com envolvimento ganglionar e M0. A categoria M1 NED incluiu doentes com doença metastática que tinham sido submetidos a ressecção total de lesões primárias e metastáticas. Os doentes tinham de ter sido submetidos a nefrectomia nefroprotetora parcial ou completa radical (e ressecção completa de lesão(ões) metastática(s) sólida(s), isolada(s), dos tecidos moles em doentes M1 NED) com margens cirúrgicas negativas  $\geq 4$  semanas antes da triagem. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes com CCR com componente de células claras foram aleatorizados (1:1) para receberem pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=496) ou placebo (n=498) durante até 1 ano até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por estado metastático (M0, M1 NED) e dentro do grupo M0 foi ainda estratificada por estado de performance ECOG (0,1) e região geográfica (EUA, fora dos EUA). Desde a aleatorização, os doentes foram submetidos a imagiologia a cada 12 semanas durante os primeiros 2 anos, depois a cada 16 semanas do ano 3 ao 5 e depois a cada 24 semanas todos os anos.

Nos 994 doentes, as características de base foram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 25 a 84), 33% com 65 anos ou mais; 71% de sexo masculino e 85% com estado de performance ECOG de 0 e 15% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e quatro por cento eram N0; 83% não tinham componentes sarcomatoides; 86% eram pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatoides ou pT3; 8% eram pT4 ou com

envolvimento ganglionar e 6% eram M1 NED. As características de base e demográficas foram em geral comparáveis entre os braços de pembrolizumab e placebo.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi sobrevivência livre de doença (DFS) avaliada pelo investigador. O principal parâmetro de avaliação secundária foi OS. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na DFS e OS para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab comparativamente com placebo. Na análise interina pré-especificada com um tempo de seguimento mediano de 23,9 meses, o HR da DFS foi de 0,68 (IC 95% 0,53; 0,87; valor-p = 0,0010). Os resultados de eficácia com um tempo de seguimento mediano de 55,8 meses estão resumidos na Tabela 40 e Figuras 36 e 37.

**Tabela 40: Resultados de eficácia no KEYNOTE-564**

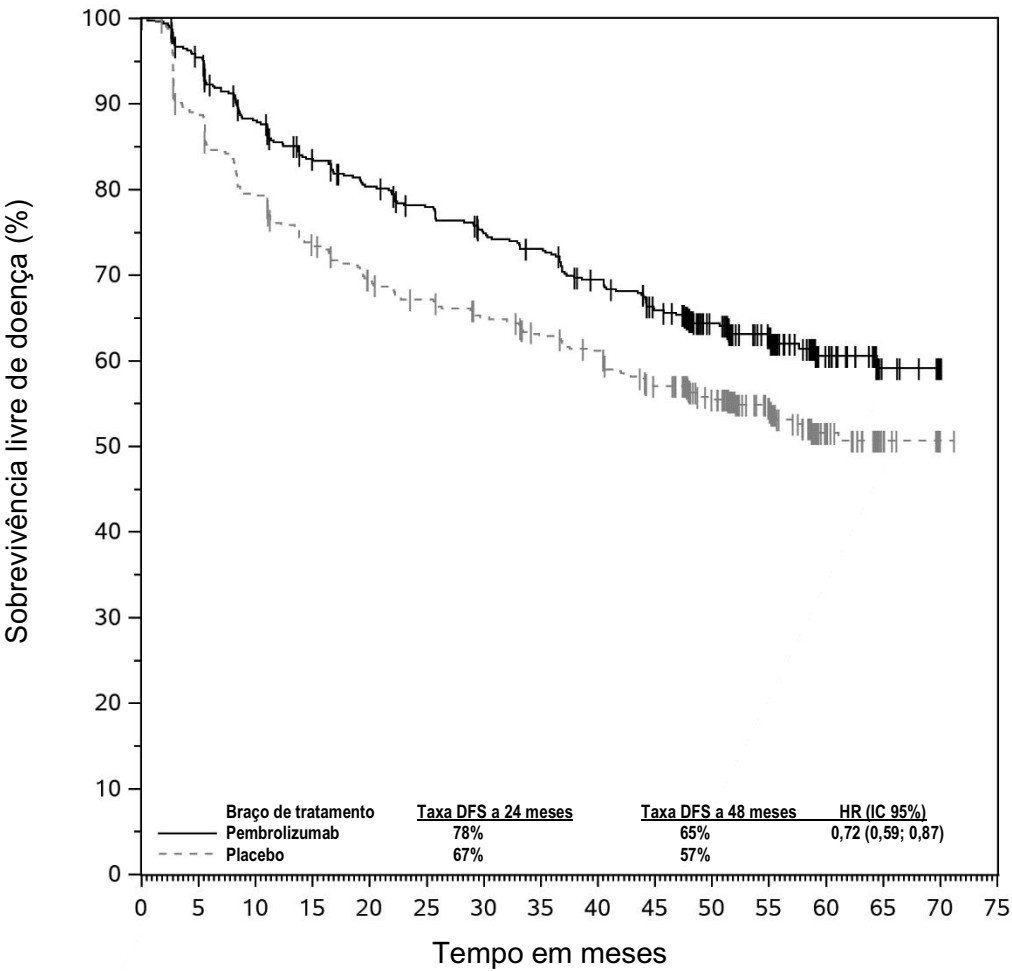
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=496	Placebo  n=498
<b>DFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	174 (35%)	224 (45%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (54,9; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,87)	
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,62 (0,44; 0,87)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0024	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

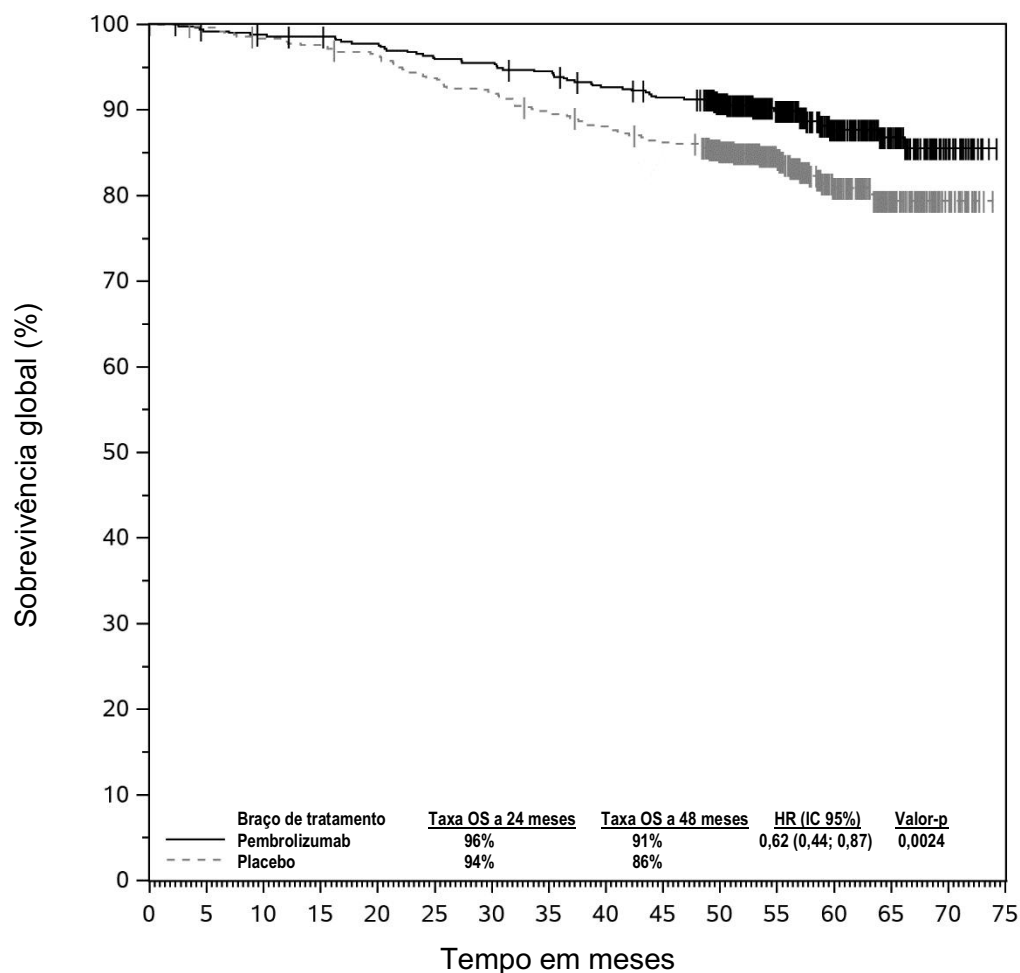
NA = não alcançada

**Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de doença por braço de tratamento no KEYNOTE-564 (população com intenção de tratar)**



Número em risco																
Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

**Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-564 (população com intenção de tratar)**



**Número em risco**

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Cancros MSI-H ou dMMR

Carcinoma colorretal

KEYNOTE-177: Estudo controlado em doentes com CRC MSI-H ou dMMR sem tratamento prévio em contexto metastático

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-177, um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com controlo ativo conduzido em doentes sem tratamento prévio com carcinoma colorretal MSI-H ou dMMR metastático. O estadiamento do tumor MSI ou MMR (*mismatch repair*) foi determinado localmente utilizando *polymerase chain reaction* (PCR) ou HIC, respetivamente. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma situação clínica para a qual foi necessária imunossupressão.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg administrado por via intravenosa a cada 3 semanas ou um dos seguintes esquemas de quimioterapia, de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 2 semanas:



- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) ou mFOLFOX6 em combinação com bevacizumab ou cetuximab: Oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (ou levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), e bólus de FU 400 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1, e depois FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg pc no Dia 1 ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> na primeira perfusão, e depois 250 mg/m<sup>2</sup> por semana.
- FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) ou FOLFIRI em combinação com bevacizumab ou cetuximab: Irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (ou levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), e bólus de FU 400 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1, e depois FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg pc no Dia 1 ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> na primeira perfusão, e depois 250 mg/m<sup>2</sup> por semana.

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v.1.1 determinada pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Os doentes tratados com pembrolizumab sem progressão da doença puderam ser tratados até 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 9 semanas. Os doentes aleatorizados para quimioterapia receberam pembrolizumab no momento da progressão da doença.

Um total de 307 doentes foram recrutados e aleatorizados para pembrolizumab (n=153) ou quimioterapia (n=154). As características basais destes doentes incluíam: idade mediana de 63 anos (intervalo: 24 a 93), 47% tinham 65 anos ou mais; 50% sexo masculino; 75% caucasianos e 16% asiáticos; 52% e 48% com um estado de performance ECOG 0 ou 1, respetivamente. Estado da mutação: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 doentes tratados com quimioterapia, 56% receberam mFOLFOX6 com ou sem bevacizumab ou cetuximab e 44% receberam FOLFIRI com ou sem bevacizumab ou cetuximab.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST v1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária foram ORR e duração da resposta. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS (HR 0,60; IC 95% 0,45; 0,80; valor-p 0,0002) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab comparado com quimioterapia na análise final pré-especificada da PFS. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e quimioterapia na análise final da OS na qual 60% dos doentes aleatorizados para quimioterapia tinha cruzado para tratamentos subsequentes anti-PD-1/PD-L1 incluindo pembrolizumab. A Tabela 41 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 38 e 39 apresentam as curvas de Kaplan-Meier da PFS e da OS atualizadas com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 38,1 meses (intervalo: 0,2 a 58,7 meses).

**Tabela 41: Resultados de eficácia no KEYNOTE-177**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
<b>PFS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	86 (56%)	117 (76%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,79)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0001	
<b>OS§</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (49,2; NA)	36,7 (27,6; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,53; 1,03)	
Valor-p <sup>§</sup>	0,0359	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Resposta completa	13%	4%
Resposta parcial	32%	29%
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% com duração ≥ 24 meses <sup>¶</sup>	84%	34%

\* Com 12 meses adicionais de seguimento após a análise final pré-especificada da PFS

† Com base no modelo de regressão de Cox

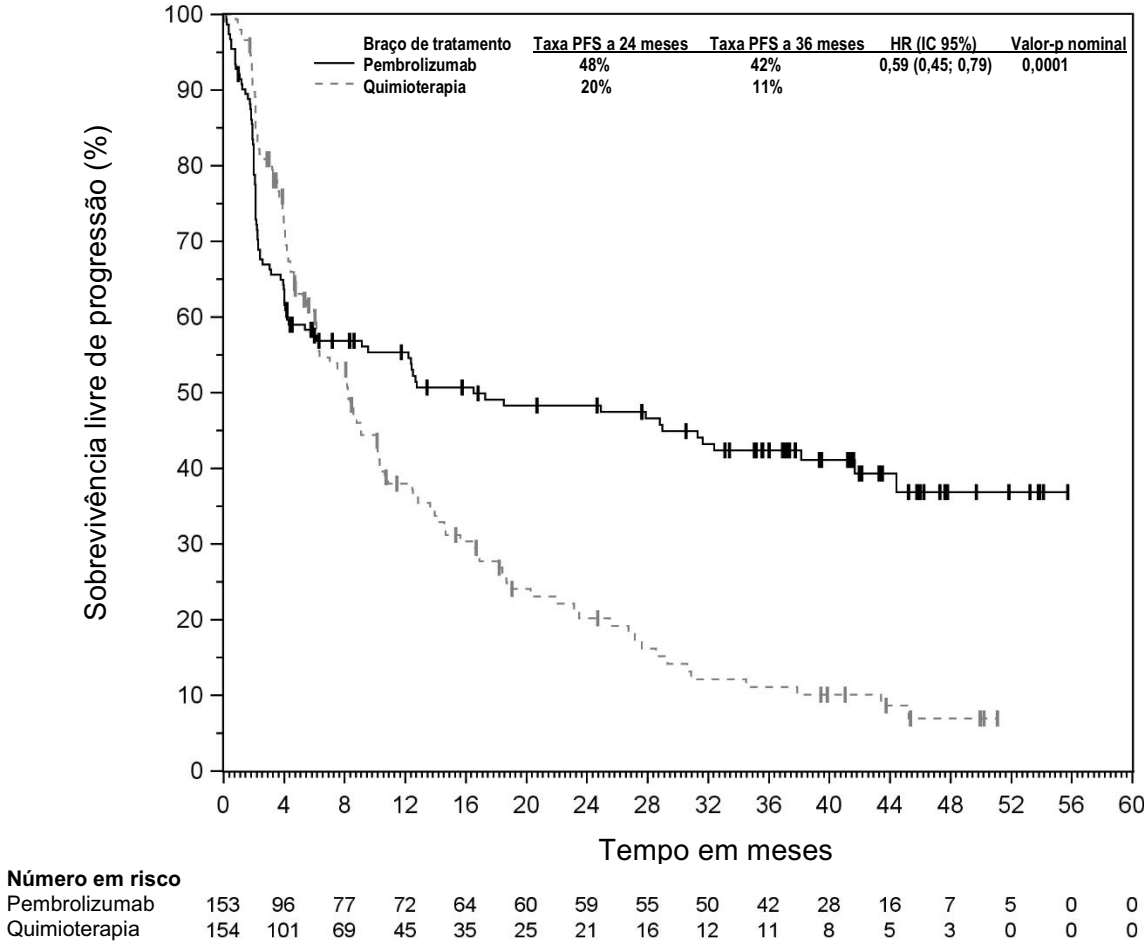
‡ O valor-p é nominal

§ Estatisticamente não significativo após ajuste para multiplicidade

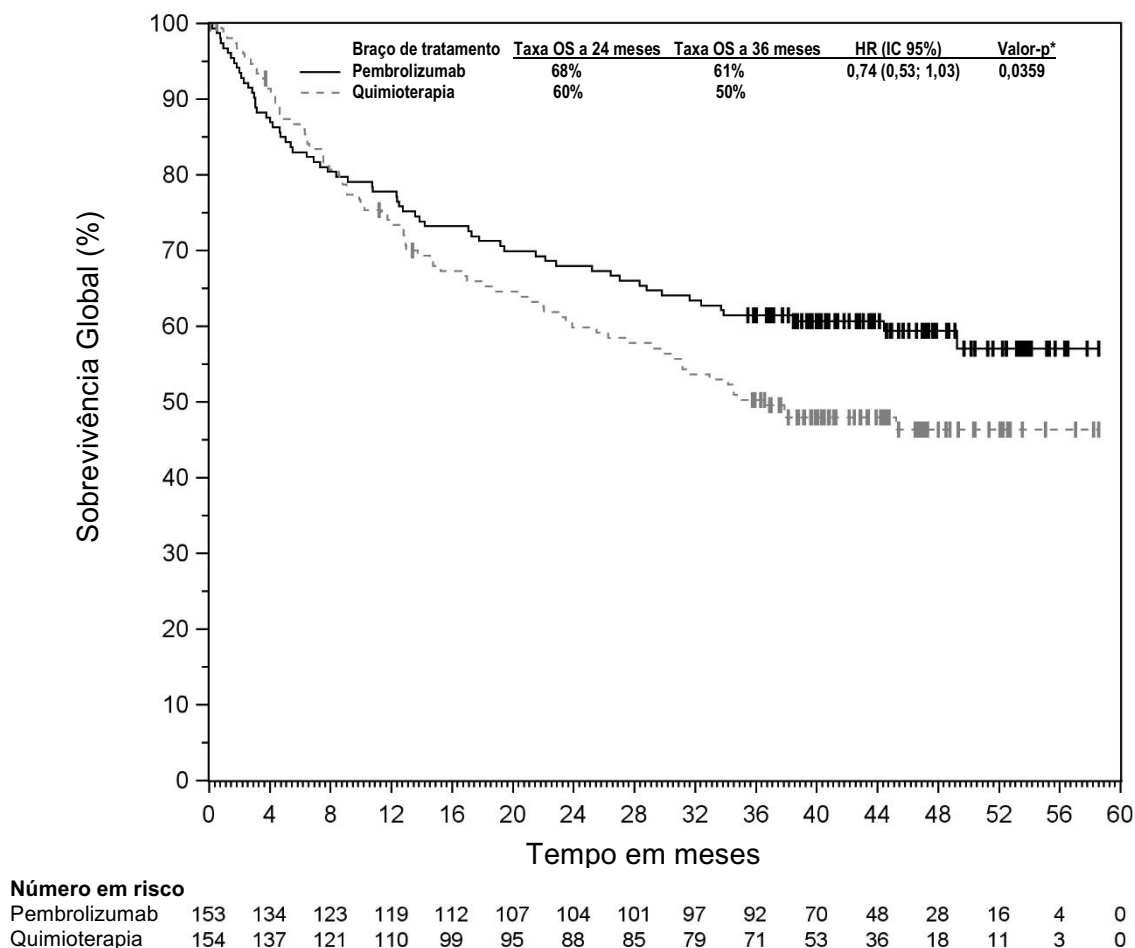
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

NA = não alcançada

**Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-177 (população com intenção de tratar)**



**Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-177 (população com intenção de tratar)**



\* Estatisticamente não significativo após ajuste para multiplicidade

**KEYNOTE-164: Estudo sem ocultação em doentes com CRC MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático que receberam tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-164, um estudo de fase II multi-cohort, multicêntrico, não-aleatorizado, sem ocultação, que incluiu doentes com CRC MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático que progrediu após tratamento prévio com fluoropirimidina em combinação com irinotecano e/ou oxaliplatina.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os doentes sem progressão da doença foram tratados até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas.

Nos 124 doentes incluídos no KEYNOTE-164 as características de base foram: idade mediana de 56 anos (35% com 65 anos ou mais); 56% de sexo masculino; 68% caucasianos, 27% asiáticos; 41% e 59% tinham estado de performance ECOG de 0 e 1, respetivamente. Doze por cento dos doentes tinham mutações BRAF e 36% tinham mutações RAS; 39% e 34% tinham mutações BRAF e RAS,

respetivamente, indeterminadas. Noventa e sete por cento dos doentes tinham doença M1 e 3% tinham doença M0 (localmente avançada irressecável). Setenta e seis por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram duração da resposta, PFS e OS. O tempo de seguimento mediano em meses foi de 37,3 (intervalo: 0,1 a 65,2). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 42.

**Tabela 42: Resultados de eficácia no KEYNOTE-164**

Parâmetro de avaliação	n=124
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>	
ORR % (IC 95%)	34% (25,6; 42,9)
Resposta completa	10%
Resposta parcial	24%
<b>Duração da resposta*</b>	
Mediana em meses (intervalo)	NA (4,4; 58,5+)
% com duração ≥ 36 meses <sup>#</sup>	92%

\* Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença  
NA = não alcançada

As respostas objetivas observaram-se independentemente do estado de mutação BRAF ou RAS.

#### Cancros não colorretais

KEYNOTE-158: Estudo sem ocultação em doentes com cancro MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático das vias biliares, do intestino delgado, gástrico ou do endométrio, que receberam tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada em 377 doentes com tumores sólidos MSI-H ou dMMR não CRC, irressecáveis ou metastáticos incluídos num estudo de fase II multicêntrico, não-aleatorizado, sem ocultação (KEYNOTE-158), que incluiu doentes com cancro das vias biliares, do intestino delgado, gástrico ou do endométrio. O estado MSI ou MMR do tumor foi determinado prospetivamente utilizando PCR ou IHC, respetivamente.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os doentes sem progressão da doença foram tratados até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas durante o primeiro ano e a cada 12 semanas daí em diante.

Nas 83 doentes com cancro do endométrio as características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 42 a 86), 46% com 65 anos ou mais; 84% caucasianas, 6% asiáticas e 4% negras; PS ECOG 0 (46%) e 1 (54%). Noventa e oito por cento das doentes tinham doença M1 e 2% tinham doença M0. Quarenta e sete por cento das doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

Nos 67 doentes com cancro gástrico, as características de base foram: idade mediana de 68 anos (intervalo: 41 a 89); 61% com 65 anos ou mais; 64% de sexo masculino, 61% caucasianos, 25% asiáticos e PS ECOG 0 (43%) e 1 (57%). Todos os doentes tinham doença M1. Quarenta e cinco por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

Nos 33 doentes com cancro do intestino delgado as características de base foram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 21 a 78); 39% com 65 anos ou mais; 58% de sexo masculino, 85% caucasianos, 9% asiáticos e PS ECOG 0 (52%) e 1 (48%). Noventa e sete por cento dos doentes tinham doença M1 e 3% doença M0. Trinta e três por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio. A histologia do tumor era adenocarcinoma para todos os doentes.

Nos 22 doentes com cancro das vias biliares as características de base foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 40 a 77); 41% com 65 anos ou mais; 73% de sexo masculino, 91% caucasianos, 9% asiáticos; PS ECOG 0 (45%) e 1 (55%); 82% com doença M1 e 18% com doença M0. Quarenta e um por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram duração da resposta, PFS e OS. O tempo de seguimento mediano em meses foi de 53,5 (intervalo: 1,5 a 99,4) para cancro do endométrio, 12,9 (intervalo: 1,0 a 102,6) para cancro gástrico, 39,4 (intervalo: 4,2 a 103,0) para cancro do intestino delgado e 19,4 (intervalo: 1,1 a 97,1) para cancro das vias biliares. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 43.

**Tabela 43: Resultados de eficácia no KEYNOTE-158**

Parâmetro de avaliação	Endométrio n=83	Gástrico <sup>¶</sup> n=65	Intestino delgado <sup>¶</sup> n=32	Vias biliares n=22
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>				
ORR % (IC 95%)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Resposta completa	18%	18%	19%	14%
Resposta parcial	34%	22%	44%	32%
<b>Duração da resposta*</b>				
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,9; 91,9+)	NA (1,9+; 96,1+)	NA (3,7+; 91,4+)	NA (6,2; 92,1+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	86%	88%	87%	90%
% com duração ≥ 60 meses <sup>#</sup>	64%	72%	72%	50%

\* Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença

NA = não alcançada

¶ A população de análise de eficácia consiste em participantes na população “Todos os participantes conforme tratados” (TPcT), que foram incluídos pelo menos 26 semanas antes da data de fecho

### Carcinoma do esófago

#### KEYNOTE-590: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com carcinoma do esófago sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com a quimioterapia foi avaliada no KEYNOTE-590, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com carcinoma do esófago localmente avançado irresssecável ou metastático ou carcinoma da JGE (Siewert tipo I). Não eram elegíveis para o estudo os doentes com doença autoimune ativa, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão; ou doentes com adenocarcinoma da JGE HER-2 positivo conhecido. A aleatorização foi estratificada pela histologia do tumor (carcinoma espinocelular vs. adenocarcinoma), região geográfica (Ásia vs. não Ásia) e com estado de performance ECOG (0 vs. 1).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 de cada ciclo de três semanas em associação com a cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1 de cada ciclo de três semanas até seis ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por dia no Dia 1 a Dia 5 de cada ciclo de três semanas, ou por administração local padrão de 5-FU.
- Placebo no Dia 1 de cada ciclo de três semanas em associação com cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1 de cada ciclo de três semanas até seis ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por dia no Dia 1 a Dia 5 de cada ciclo de três semanas, ou por administração local padrão de 5-FU.

O tratamento com pembrolizumab ou quimioterapia continuou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou até um máximo de 24 meses. Os doentes aleatorizados para pembrolizumab foram permitidos continuar para além do primeiro RECIST v1.1 – progressão da doença definida se o doente estiver clinicamente estável até à primeira evidência radiográfica de progressão da doença confirmada pelo menos 4 semanas depois por repetição de imagiologia. Avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 9 semanas.

Entre os 749 doentes no KEYNOTE-590, 383 (51%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 10$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais desses 383 doentes incluíam: idade mediana de 63 anos (intervalo: 28 a 89); 41% idade igual ou superior a 65 anos; 82% sexo masculino; 34% caucasianos e 56% asiáticos; 43% e 57% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. Noventa e três por cento tinham doença M1. Setenta e cinco por cento tinham uma histologia tumoral de carcinoma espinocelular e 25% tinham adenocarcinoma.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados pelo investigador de acordo com o RECIST 1.1 em histologia de células escamosas, CPS  $\geq 10$  e em todos os doentes. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e PFS para todas as populações do estudo pré-especificadas. Em todos os doentes aleatorizados para pembrolizumab em associação com quimioterapia, em comparação com quimioterapia a HR da OS foi 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e a HR da PFS foi de 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, de acordo com RECIST 1.1 avaliadas pelo investigador. A Tabela 44 resume os principais parâmetros de eficácia a partir da análise pré-especificada em doentes cujos tumores expressaram PD-L1 com CPS  $\geq 10$  no KEYNOTE-590 realizado com um tempo de seguimento mediano de 13,5 meses (intervalo: 0,5 a 32,7 meses). As Figuras 40 e 41 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS.

**Tabela 44: Resultados de eficácia para o pembrolizumab mais quimioterapia no estudo KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  10)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Quimioterapia Cisplatina 5-FU n=186	Tratamento padrão*  n=197
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
PFS <sup>¶</sup>		
Número (%) de doentes com acontecimento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva <sup>¶</sup>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Resposta completa	5,9%	2,5%
Resposta parcial	45,2%	24,4%
Valor-p <sup>#</sup>	< 0,0001	
Duração da resposta <sup>¶,b</sup>		
Mediana em meses (intervalo)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% com duração ≥ 6 meses <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
% com duração ≥ 12 meses <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
% com duração ≥ 18 meses <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Cisplatina e 5-FU

<sup>†</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

<sup>‡</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>§</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por região geográfica (Ásia versus resto do mundo) e histologia do tumor (adenocarcinoma versus carcinoma das células escamosas) e estado de performance ECOG (0 versus 1)

<sup>¶</sup> Avaliado pelo investigador utilizando RECIST 1.1

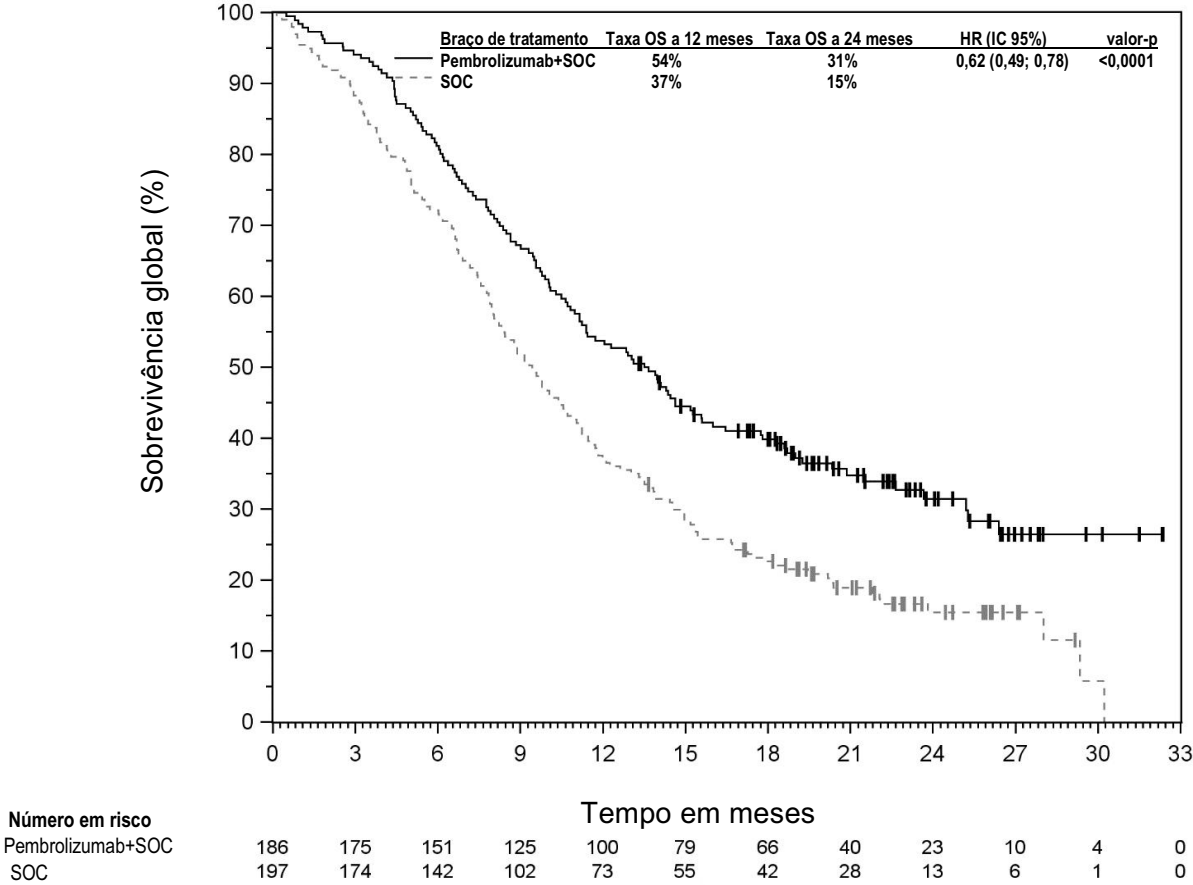
<sup>#</sup> Valor-p unilateral para testar. H0: diferença em % = 0 versus H1: diferença em % > 0

<sup>b</sup> Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

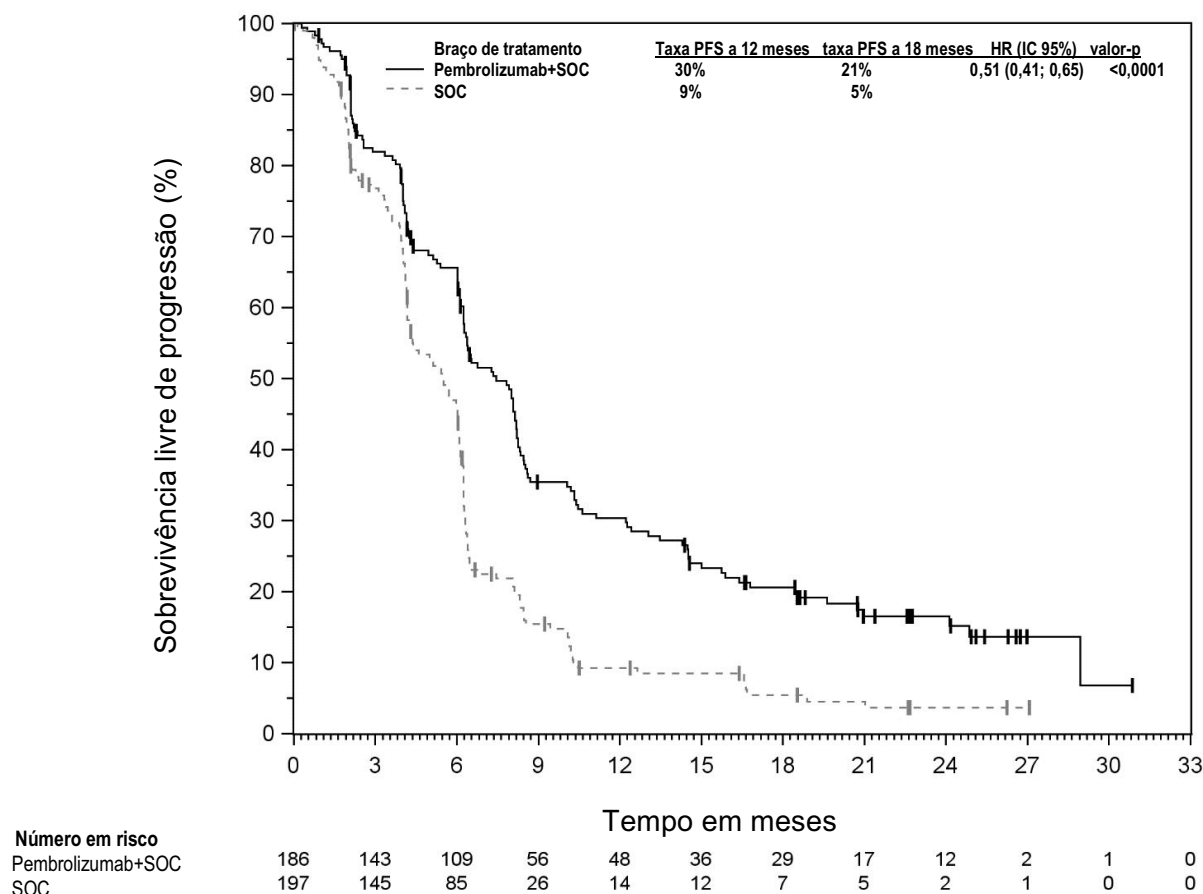
Um total de 32 doentes com idade  $\geq$  75 anos para PD-L1 CPS  $\geq$  10 foram incluídos no KEYNOTE-590 (18 na associação de pembrolizumab e 14 no controlo). Os dados sobre eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia são muito limitados nesta população de doentes.



**Figura 40: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



**Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



### Câncer da mama triplo-negativo

KEYNOTE-522: Estudo controlado de tratamento neoadjuvante e adjuvante em doentes com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado, inflamatório ou em estadiu precoce com elevado risco de recorrência

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e de seguida continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia foi avaliada no KEYNOTE-522, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Se indicado, os doentes receberam radioterapia adjuvante antes ou ao mesmo tempo que pembrolizumab adjuvante ou placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CMTN localmente avançado, inflamatório ou em estadiu precoce com elevado risco de recorrência (tamanho do tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm de diâmetro com envolvimento ganglionar ou tamanho do tumor > 2 cm de diâmetro independentemente do envolvimento ganglionar), independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis para o estudo doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadiu ganglionar (positivo vs. negativo), tamanho do tumor (T1/T2 vs. T3/T4) e escolha de posologia de carboplatina (administrada a cada 3 semanas vs. semanalmente). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber pembrolizumab ou placebo por perfusão intravenosa:

- Quatro ciclos de pembrolizumab neoadjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo no Dia 1 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento em combinação com:
  - Carboplatina
    - AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento  
ou AUC 1,5 mg/ml/min semanalmente nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento e
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento
- Seguimento de quatro ciclos adicionais de pembrolizumab neoadjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento em combinação com:
  - Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> ou epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento e
  - Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento
- Após cirurgia foram administrados 9 ciclos de pembrolizumab adjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável.

Foram aleatorizados um total de 1174 doentes. As características da população do estudo foram: idade mediana de 49 anos (intervalo: 22 a 80); 11% com 65 anos ou mais; 99,9% do sexo feminino; 64% caucasianos; 20% asiáticos, 5% negros e 2% índios americanos ou nativos do Alasca; estado de performance ECOG de 0 (87%) e 1 (13%); 56% em pré-menopausa e 44% em pós-menopausa; 7% com Tumor primário 1 (T1), 68% T2, 19% T3 e 7% T4; 49% com envolvimento ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2 e 0,2% N3; 1,4% dos doentes tinham cancro da mama inflamatório; 75% dos doentes em Estadio II e 25% em Estadio III.

Os dois parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a taxa pCR e EFS. A pCR foi definida como ausência de carcinoma invasivo na mama e gânglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) e foi avaliada com ocultação pelo patologista local aquando da cirurgia definitiva. A EFS foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência local ou à distância, segunda doença maligna primária ou morte por qualquer causa. A OS foi um parâmetro de avaliação secundária de eficácia.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na diferença da taxa pCR na sua análise primária pré-especificada (n=602), as taxas pCR foram de 64,8% (IC 95%: 59,9%; 69,5%) no braço de pembrolizumab e 51,2% (IC 95%: 44,1%; 58,3%) no braço de placebo, com uma diferença de tratamento de 13,6% (IC 95%: 5,4%; 21,8%; valor-p 0,00055). O estudo demonstrou também uma melhoria estatisticamente significativa na EFS na respetiva análise interina pré-especificada (tempo de seguimento mediano para todos os doentes de 37,8 meses (intervalo: 2,7-48,0 meses), HR=0,63 (IC 95%: 0,48; 0,82; valor-p 0,00031)). No tempo de seguimento mediano para todos os doentes de 73,1 meses (intervalo: 2,7-83,9 meses), o estudo demonstrou também uma melhoria estatisticamente significativa na OS.

Os resultados notificados a partir da análise final pré-especificada para pCR (n=1002) e os principais parâmetros de eficácia das análises interinas pré-especificadas para EFS e OS no tempo de seguimento

mediano para todos os doentes de 73,1 meses (intervalo: 2,7-83,9 meses) estão resumidos na Tabela 45. As Figuras 42 e 43 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para EFS e OS.

**Tabela 45: Resultados de eficácia no KEYNOTE-522**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab com Quimioterapia/Pembrolizumab	Placebo com Quimioterapia/Placebo
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Número de doentes com pCR	428	182
Taxa pCR (%) (IC 95%)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Estimativa de diferença de tratamento (%) (IC 95%)†	9,2 (2,8; 15,6)	
Valor-p‡	0,00221	
<b>EFS</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Número (%) de doentes com acontecimento	159 (20,3%)	114 (29,2%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Número (%) de doentes com acontecimento	115 (14,7%)	85 (21,8%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
Valor-p <sup>#</sup>	0,00150	

\* Com base numa análise final de pCR pré-especificada (comparada a um nível de significância de 0,0028)

† Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina

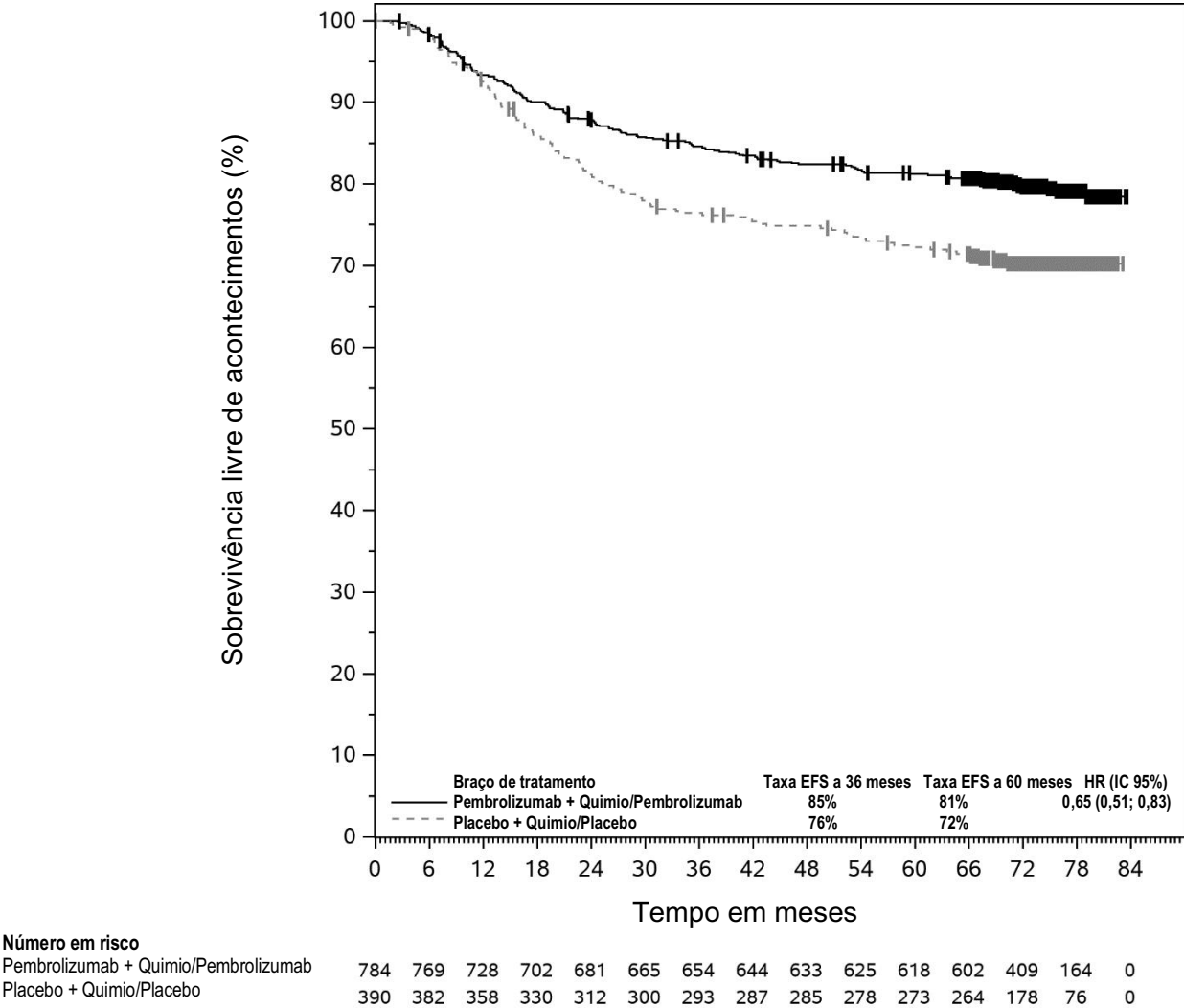
‡ Valor-p unilateral para testar. H0: diferença em % = 0 *versus* H1: diferença em % > 0

¶ Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificada por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina

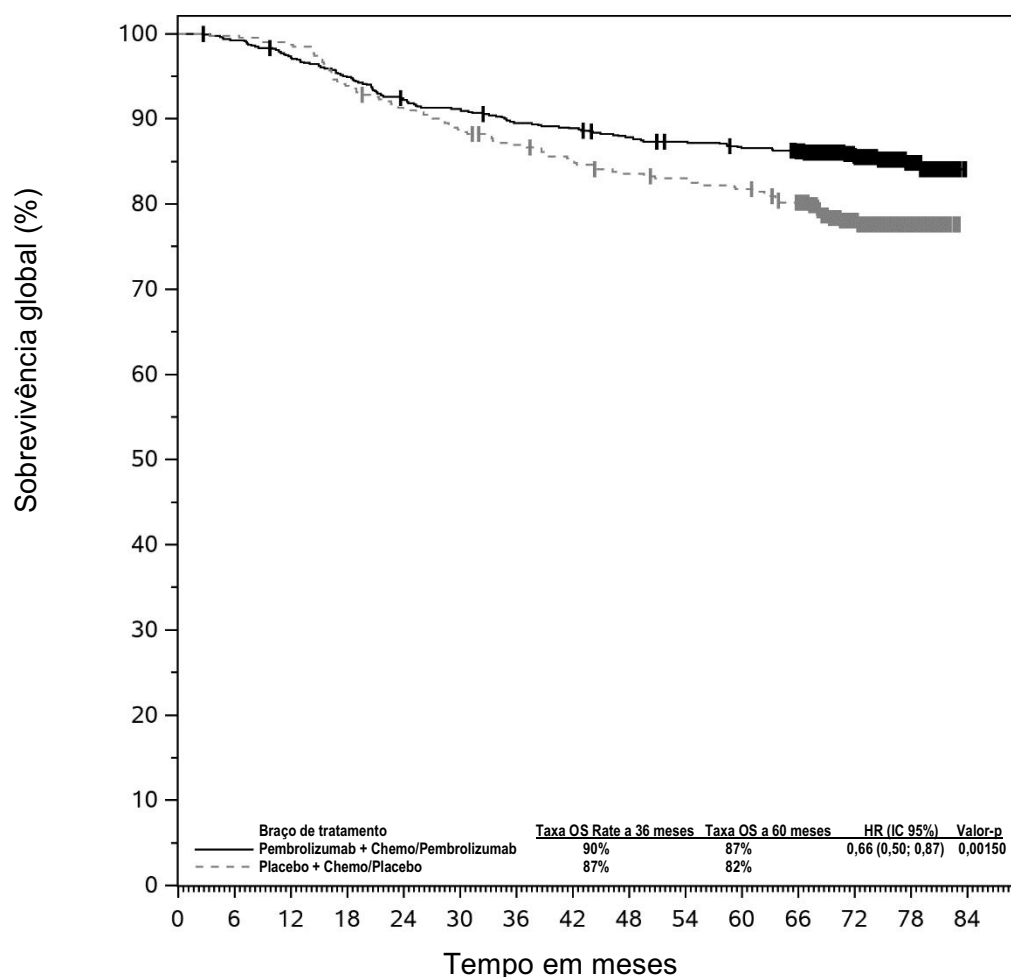
<sup>b</sup> Com base numa análise interina pré-especificada de OS (comparada a um nível de significância de 0,00503)

<sup>#</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina

**Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população com intenção de tratar)**



**Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população com intenção de tratar)**



Número em risco																	
Pembrolizumab + Químio/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0		
Placebo + Químio/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0		

**KEYNOTE-355: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CMTN sem tratamento prévio para doença metastática**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabina e carboplatina foi avaliada no KEYNOTE-355, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade foram CMTN recorrente irresssecável ou metastático, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor, sem tratamento prévio com quimioterapia no estado avançado. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por tratamento com quimioterapia (paclitaxel ou nab-paclitaxel vs. gemcitabina e carboplatina), expressão de PD-L1 do tumor (CPS  $\geq 1$  vs. CPS  $< 1$ ) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento por perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15

a cada 28 dias ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 mg/ml/min nos Dias 1 e 8 a cada 21 dias.

- Placebo no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 mg/ml/min nos Dias 1 e 8 a cada 21 dias.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo, ambos em combinação com quimioterapia, continuou até progressão da doença definida por RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A quimioterapia podia continuar conforme tratamento padrão. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi feita às Semanas 8, 16 e 24, depois a cada 9 semanas durante o primeiro ano e daí em diante a cada 12 semanas.

Dos 847 doentes aleatorizados no KEYNOTE-355, 636 (75%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e 323 (38%) tinham expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$  determinado com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. As características de base dos 323 doentes com expressão do PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$  incluíam: idade mediana de 53 anos (intervalo: 22 a 83); 20% com 65 anos ou mais; 100% sexo feminino; 69% caucasianos, 20% asiáticos e 5% negros; estado de performance ECOG de 0 (61%) e 1 (39%); 67% estavam em pós-menopausa; 3% tinham antecedentes de metástases cerebrais e 20% tinham um intervalo livre de doença < 12 meses.

Os dois parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS, avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1, e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta conforme avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa de PFS na sua análise interina pré-especificada (HR 0,65; IC 95% 0,49; 0,86; valor-p 0,0012) e OS na análise final, para doentes com expressão de PD-L1 do tumor de CPS  $\geq 10$  aleatorizados para o braço pembrolizumab em combinação com quimioterapia, comparado com placebo em combinação com quimioterapia. A Tabela 46 resume os principais parâmetros de avaliação de eficácia e as Figuras 44 e 45 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 20,2 meses (intervalo: 0,3 a 53,1 meses) para doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$ .

**Tabela 46: Resultados de eficácia no KEYNOTE-355 em doentes com CPS  $\geq 10$**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab com quimioterapia* n=220	Placebo com quimioterapia* n=103
<b>PFS<sup>†</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	144 (65%)	81 (79%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,66 (0,50; 0,88)	
Valor-p <sup>§</sup>	0,0018	
Mediana em meses (IC 95%)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	155 (70%)	84 (82%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,73 (0,55; 0,95)	
Valor-p <sup>¶</sup>	0,0093	
Mediana em meses (IC 95%)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>†</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Resposta completa	17%	14%
Resposta parcial	35%	27%
<b>Duração da resposta<sup>†</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% com duração $\geq 6$ meses <sup>#</sup>	82%	60%
% com duração $\geq 12$ meses <sup>#</sup>	56%	38%

\* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabina e carboplatina

<sup>†</sup> Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificada por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não)

<sup>§</sup> Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Na análise interina pré-especificada de PFS (tempo de seguimento mediano de 19,2 meses), foi atingida superioridade estatisticamente significativa para PFS comparando pembrolizumab/quimioterapia com placebo/quimioterapia Valor-p 0,0012

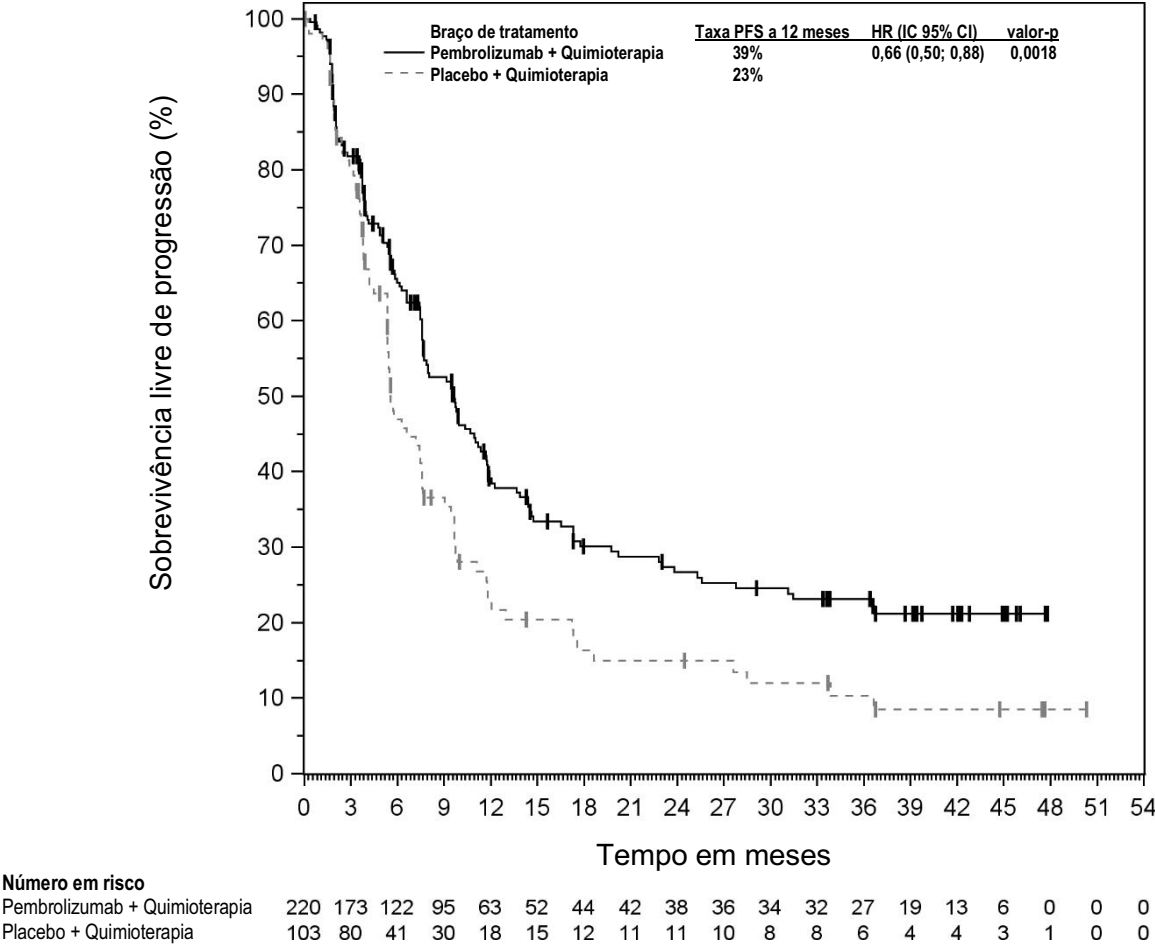
<sup>¶</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Os resultados de OS atingiram o limite de eficácia pré-especificado de 0,0113 para significância estatística

<sup>#</sup> Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

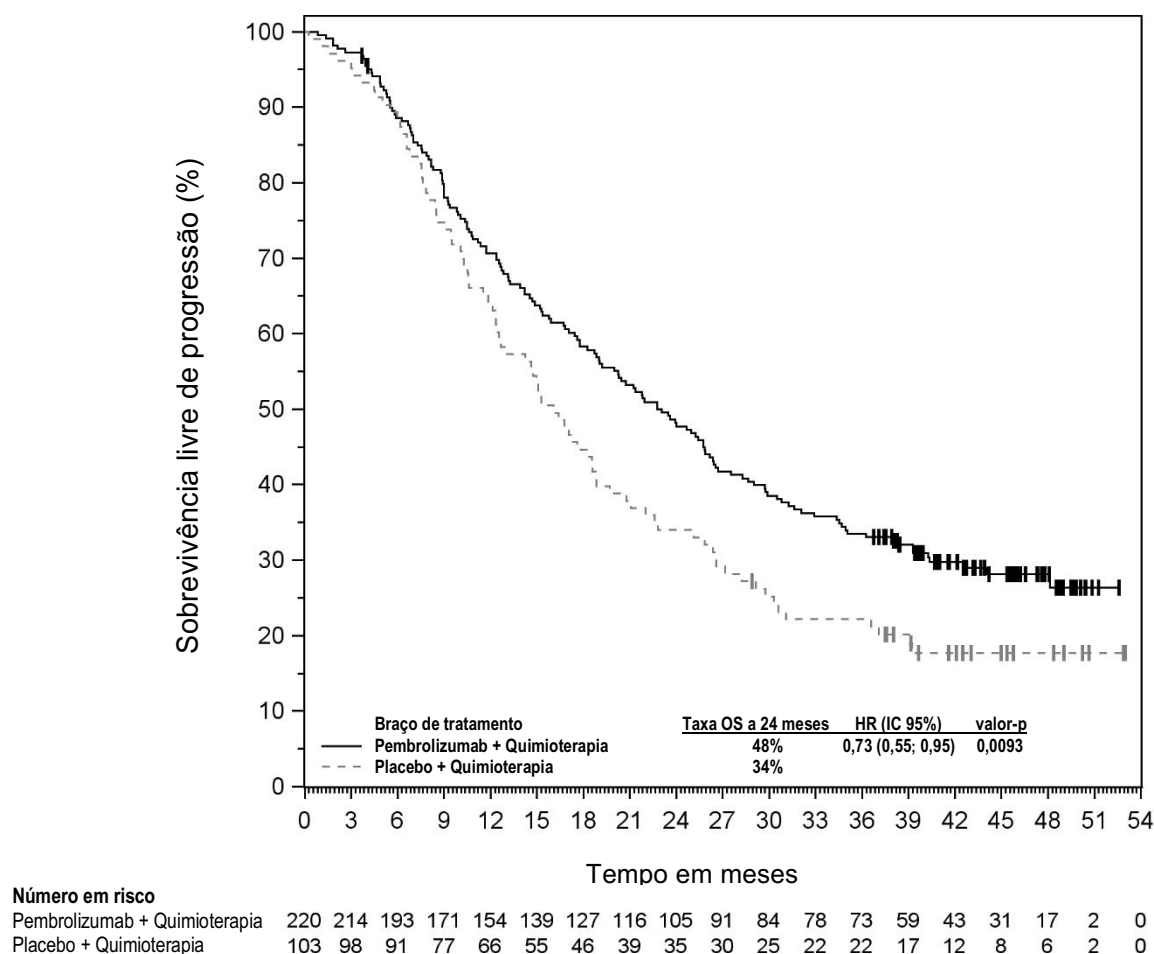
+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença



**Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-355 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



**Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-355 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



### Carcinoma do endométrio

#### KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Estudo controlado de terapêutica combinada para tratamento de doentes com CE primário avançado ou recorrente

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina foi avaliada no KEYNOTE-868 (NRG-GY018), um estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo em 810 doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recorrente, incluindo doentes com tumores dMMR e pMMR. As doentes não tinham recebido terapêutica sistémica prévia ou tinham recebido quimioterapia prévia no contexto adjuvante. Doentes que tinham recebido quimioterapia adjuvante prévia foram elegíveis se o intervalo pós-quimioterapia fosse de pelo menos 12 meses. Não foram elegíveis doentes com sarcoma do endométrio, incluindo carcinosarcoma, ou doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado MMR, PS ECOG (0 ou 1 vs. 2) e quimioterapia adjuvante prévia. As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de pembrolizumab 400 mg a cada 6 semanas até 14 ciclos.
- Placebo a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de placebo a cada 6 semanas até 14 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de tratamento. O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou um máximo de 20 ciclos (até aproximadamente 24 meses). Doentes com doença mensurável que tivessem doença estável ou resposta parcial definida por RECIST no final do ciclo 6 podiam continuar a receber paclitaxel e carboplatina com pembrolizumab ou placebo até 10 ciclos conforme determinado pelo investigador. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas durante os primeiros 9 meses e daí em diante a cada 12 semanas.

Das 810 doentes aleatorizadas, 222 (27%) tinham tumor dMMR e 588 (73%) tinham tumor pMMR.

As características da população dMMR foram: idade mediana de 66 anos (intervalo: 37 a 86), 55% com 65 anos ou mais; 79% caucasianas, 9% negras e 3% asiáticas; 5% hispânicas ou latinas; 64% com PS ECOG de 0, 33% com PS ECOG de 1 e 3% com PS ECOG de 2; 61% tinham doença recorrente e 39% tinham doença primária ou persistente; 5% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 43% receberam radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (24% grau 1, 43% grau 2 e 14% grau 3), adenocarcinoma não especificado (NE) (11%) e outros (8% incluindo desdiferenciado/indiferenciado, seroso e misto).

As características da população pMMR foram: idade mediana de 66 anos (intervalo: 29 a 94), 54% com 65 anos ou mais; 72% caucasianas, 16% negras e 5% asiáticas; 6% hispânicas ou latinas; 67% com PS ECOG de 0, 30% com PS ECOG de 1 e 3% com PS ECOG de 2; 56% tinham doença recorrente e 44% tinham doença primária ou persistente; 26% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 41% receberam radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (17% grau 1, 19% grau 2 e 16% grau 3), seroso (26%), adenocarcinoma NE (10%), carcinoma de células claras (7%) e outros (5% incluindo misto e desdiferenciado/indiferenciado).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi PFS conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 nas populações dMMR e pMMR. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram OS, ORR e duração da resposta nas populações dMMR e pMMR. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS para doentes aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia nas populações dMMR e pMMR. O tempo de seguimento mediano foi de 13,6 meses (intervalo: 0,6 a 39,4 meses) e 8,7 meses (intervalo: 0,1 a 37,2 meses) nas populações dMMR e pMMR, respetivamente. O parâmetro de avaliação OS não foi formalmente avaliado no controlo de multiplicidade. Os resultados de OS não eram maduros. Os resultados de eficácia por estado MMR são resumidos na Tabela 47. As curvas de Kaplan-Meier para PFS por estado MMR são apresentadas nas Figuras 46 e 47, respetivamente.

**Tabela 47: Resultados de eficácia no KEYNOTE-868 (NRG-GY018)**

Parâmetro de avaliação	População dMMR		População pMMR	
	Pembrolizumab com quimioterapia* n=110	Placebo com quimioterapia* n=112	Pembrolizumab com quimioterapia* n=294	Placebo com quimioterapia* n=294
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (30,7; NA)	8.3 (6,5; 12,3)	13.1 (10,6; 19,5)	8.7 (8,4; 11,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	28.0 (21,4; NA)	27.4 (19,5; NA)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Taxa de resposta objetiva				
Número de participantes com doença mensurável no início do estudo	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR <sup>¶</sup> % (IC 95%)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Duração da resposta				
Mediana em meses (intervalo)	NA (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

\* Quimioterapia (paclitaxel e carboplatina)

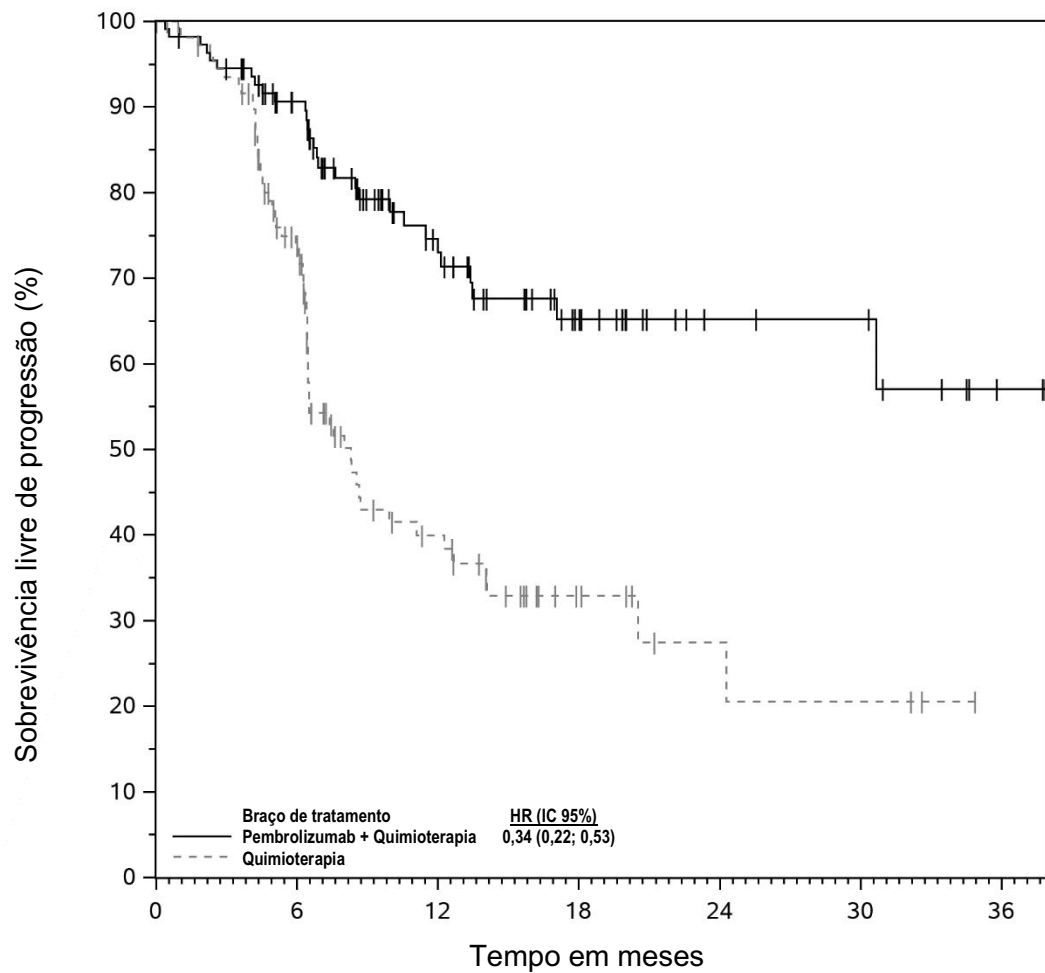
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado (comparado com um limite alfa de 0,00207 para dMMR e 0,00116 para pMMR)

<sup>¶</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

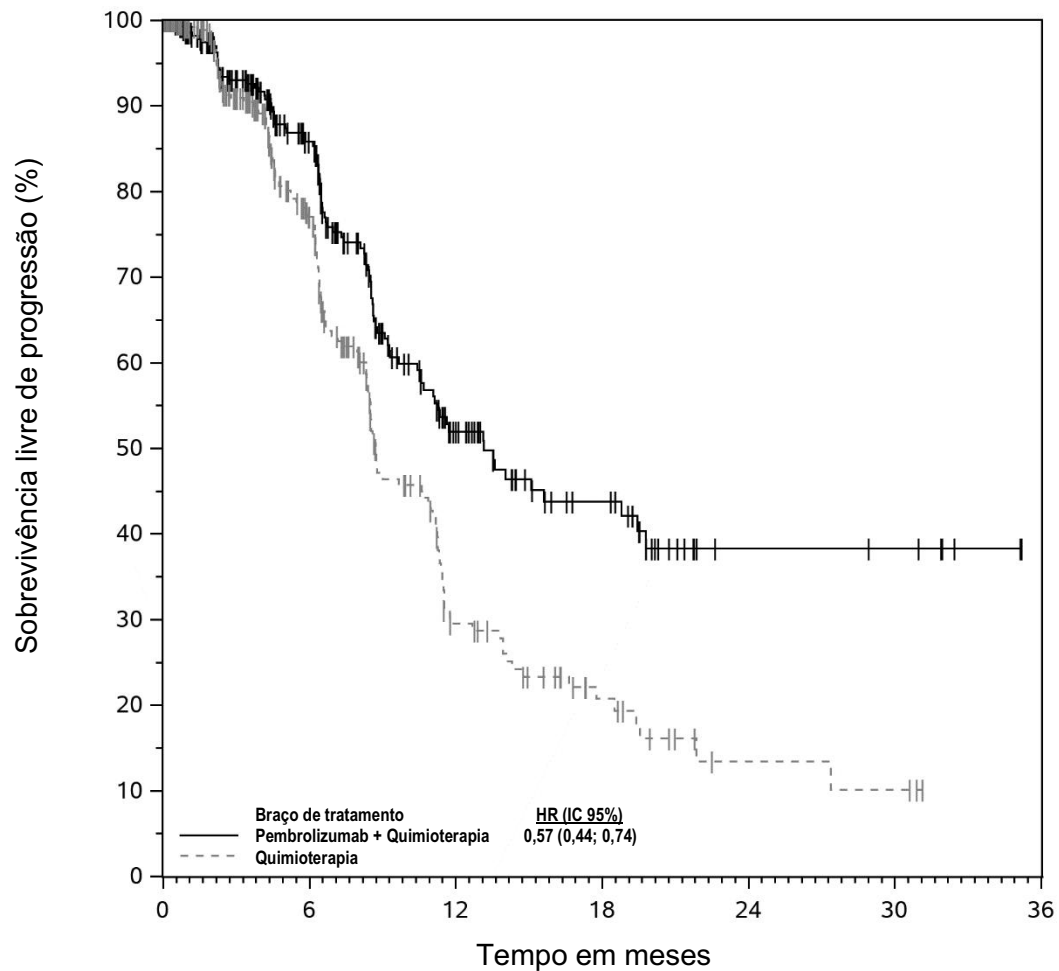
NA = não alcançada

Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-868 (NRG-GY018) na população dMMR



Número em risco							
Pembrolizumab + Quimioterapia	110	85	45	24	10	9	2
Quimioterapia	112	69	25	9	4	3	0

**Figura 47: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-868 (NRG-GY018) na população pMMR**



**Número em risco**

Pembrolizumab + Quimioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Quimioterapia	294	144	36	15	4	3	0

**KEYNOTE-775: Estudo controlado de terapêutica combinada em CE avançado em doentes previamente tratadas com quimioterapia sistêmica**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com lenvatinib foi avaliada no KEYNOTE-775, um estudo com comparador ativo, sem ocultação, multicêntrico, aleatorizado em doentes com CE avançado que foram previamente tratadas com pelo menos um esquema de quimioterapia baseada em platina em qualquer contexto, incluindo tratamento neoadjuvante e adjuvante. As participantes podiam ter recebido no total até 2 tratamentos contendo platina, desde que um tivesse sido para tratamento neoadjuvante ou adjuvante. O estudo excluiu doentes com sarcoma do endométrio, carcinossarcoma, fístula pré-existente de Grau  $\geq 3$ , TA não controlada ( $> 150/90$  mmHg), compromisso ou acontecimento cardiovascular significativo nos 12 meses anteriores ou doentes que tiveram doença autoimune ativa ou outra condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estado de MMR (dMMR ou pMMR [mismatch repair proficient]) utilizando um teste de IHC validado. O estrato de pMMR foi ainda estratificado por estado de performance ECOG, região geográfica e antecedentes de irradiação pélvica. As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas em combinação com lenvatinib 20 mg por via oral uma vez por dia.

- quimioterapia à escolha do investigador que consistia em doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas ou paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal, 3 semanas sim/1 semana não.

O tratamento com pembrolizumab e lenvatinib continuou até progressão da doença determinada por RECIST v1.1 verificada por BICR, toxicidade inaceitável, ou para pembrolizumab, um máximo de 24 meses. A administração do tratamento em estudo foi permitida além da progressão da doença determinada por RECIST caso o investigador tenha considerado que a doente estava a ter benefício clínico e o tratamento estivesse a ser tolerado. Um total de 121/411 (29%) das doentes tratadas com pembrolizumab e lenvatinib receberam continuação da terapêutica em estudo além da progressão da doença definida por RECIST. A duração mediana da terapêutica pós-progressão foi de 2,8 meses. A avaliação do tumor foi feita a cada 8 semanas.

Foram incluídas um total de 827 doentes e aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com lenvatinib (n=411) ou quimioterapia à escolha do investigador, doxorrubicina (n=306) ou paclitaxel (n=110). As características de base destas doentes foram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 30 a 86), 50% com 65 anos ou mais; 61% caucasianas, 21% asiáticas e 4% negras; EP ECOG de 0 (59%) ou 1 (41%) e 84% com estado do tumor pMMR e 16% com estado do tumor dMMR. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (60%), seroso (26%), carcinoma das células claras (6%), mistura (5%) e outros (3%). Todas as 827 doentes receberam tratamento prévio sistémico para CE: 69% tiveram um, 28% tiveram dois e 3% tiveram três ou mais tratamentos sistémicos prévios. 37% das doentes receberam apenas tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (como avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram ORR, como avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Na análise interina pré-especificada, com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da OS e PFS. A análise final pré-especificada da OS, com aproximadamente 16 meses de duração de seguimento adicional desde a análise interina (tempo de seguimento mediano total de 14,7 meses [intervalo: 0,3 a 43,0 meses]), foi elaborada sem ajuste de multiplicidade. Os resultados de eficácia por subgrupos de MMR foram consistentes com os resultados globais do estudo. Os resultados de PFS, ORR e duração da resposta na análise interina e os resultados da OS na análise final estão resumidos na Tabela 48. As curvas de Kaplan-Meier para a OS final e as análises interinas de PFS são apresentadas nas Figuras 48 e 49, respetivamente.

**Tabela 48: Resultados de eficácia no KEYNOTE-775**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas Lenvatinib n=411</b>	<b>Quimioterapia*  n=416</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	276 (67%)	329 (79%)
Mediana em meses (IC 95%)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,65 (0,55; 0,77)	
Valor-p <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>b</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,56 (0,47; 0,66)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>b</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	25%	12%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta<sup>b</sup></b>		
Mediana em meses <sup>#</sup> (intervalo)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

\* Doxorubicina ou Paclitaxel

<sup>†</sup> Com base no modelo de regressão de Cox estratificado

<sup>b</sup> Valor-p nominal unilateral para análise final com base no teste log-rank estratificado. Na análise interina pré-especificada de OS com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), foi alcançada superioridade estatisticamente significativa para OS comparando a combinação de pembrolizumab e lenvatinib com quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,51; 0,75] valor-p < 0,0001)

<sup>B</sup> Na análise interina pré-especificada

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

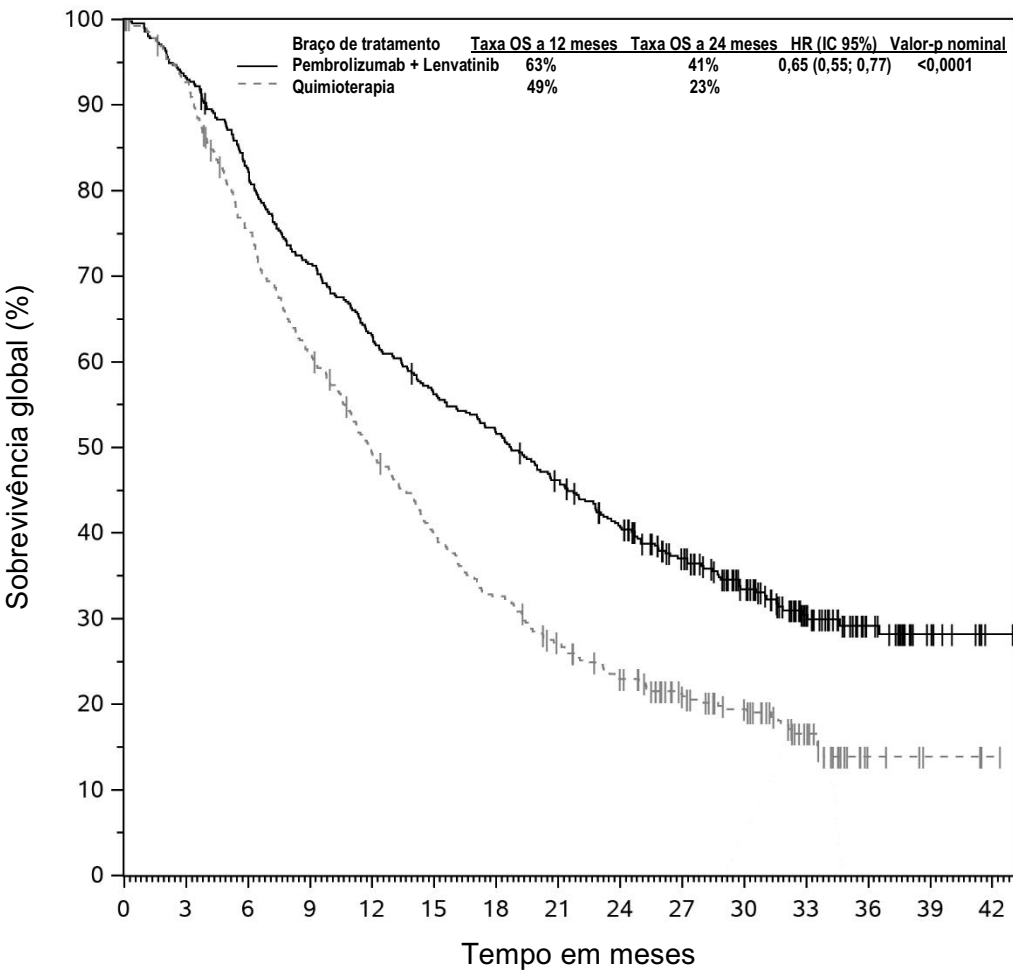
<sup>§</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial

<sup>¶</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por estado de MMR, estado de performance de ECOG, região geográfica e antecedentes de radiação pélvica

<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

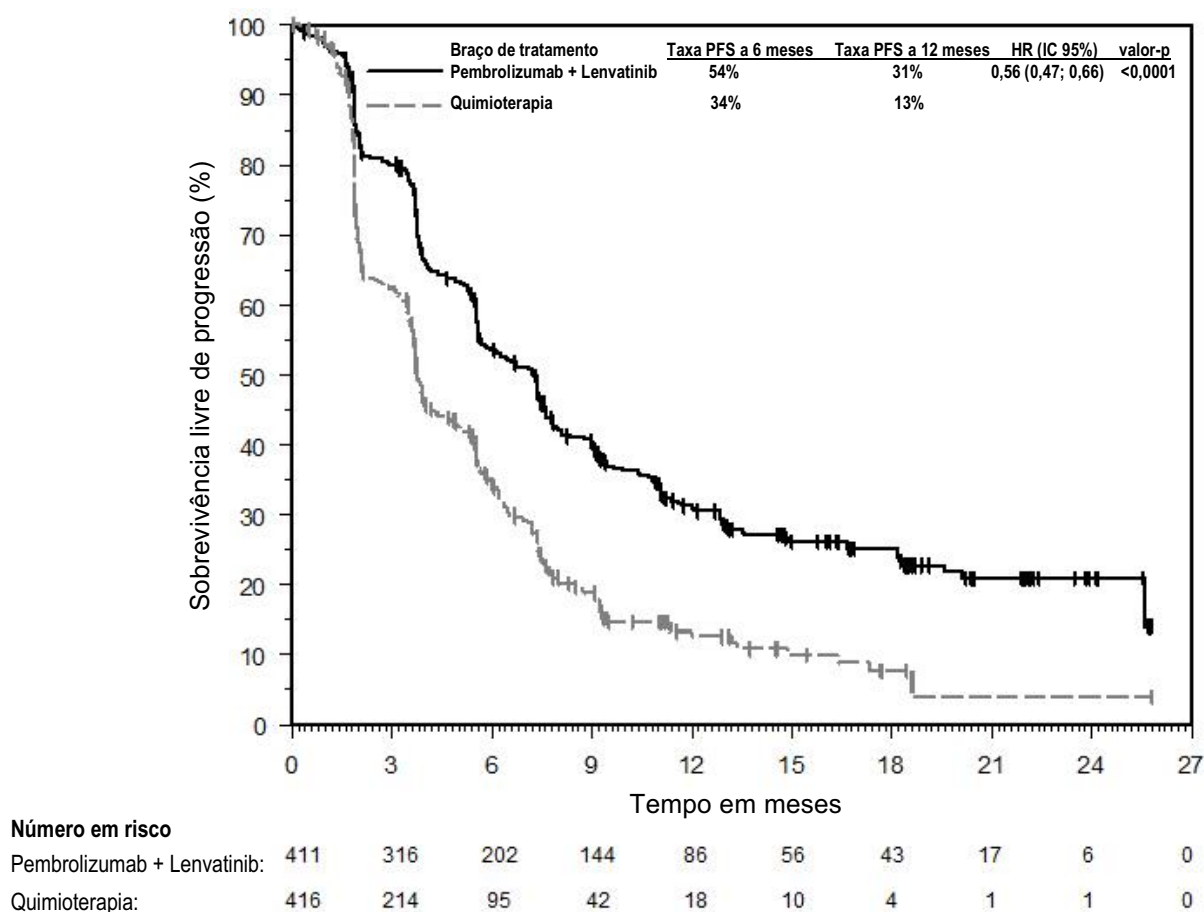


**Figura 48: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-775 (população com intenção de tratar)**



Número em risco															
Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Quimioterapia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

**Figura 49: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-775 (população com intenção de tratar)**



### Cancro do colo do útero

#### KEYNOTE-A18: Estudo controlado de terapêutica combinada com QRT em doentes com cancro do colo do útero localmente avançado

A eficácia de pembrolizumab em combinação com cisplatina e radioterapia externa (RTE) seguida por braquiterapia (BT) foi avaliada no KEYNOTE-A18, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1060 doentes com cancro do colo do útero localmente avançado que não tinham recebido previamente qualquer cirurgia definitiva, radioterapia ou terapêutica sistémica para cancro do colo do útero. Destas, 601 doentes tinham estadio FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) 2014 III - IVA (invasão tumoral do terço inferior da vagina com ou sem extensão à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou estende-se aos órgãos pélvicos adjacentes) com ou sem envolvimento ganglionar e 459 doentes tinham estadio FIGO 2014 IB2 - IIB (lesões tumorais >4 cm ou lesões clinicamente visíveis que se desenvolveram para além do útero mas não se estenderam à parede pélvica nem ao terço inferior da vagina) com envolvimento ganglionar. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune com necessidade de terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou com uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por tipo de RTE planeada (radioterapia de intensidade modulada [RTIM] ou arcoterapia volumétrica modulada [ATVM] vs. não-RTIM e não-ATVM), estadio aquando da análise de cancro do colo do útero (estadio FIGO 2014 IB2 - IIB vs. estadio III - IVA) e dose total planeada de radioterapia ([dose RTE + BT] de < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy de acordo com a dose equivalente [EQD2]). As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos dois braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitantemente com cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, podia ser administrada uma sexta perfusão opcional de acordo com a prática local) e radioterapia (RTE seguida de BT), seguidos de pembrolizumab 400 mg IV a cada 6 semanas (15 ciclos).
- Placebo IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitantemente com cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, podia ser administrada uma sexta perfusão opcional de acordo com a prática local) e radioterapia (RTE seguida de BT), seguidos de placebo IV a cada 6 semanas (15 ciclos).

O tratamento continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 12 semanas durante os primeiros dois anos, a cada 24 semanas no 3º ano e em seguida anualmente.

As características de base das 601 doentes com doença em estadio FIGO 2014 III - IVA incluídas no KEYNOTE-A18 foram: idade mediana de 51 anos (intervalo: 22 a 87), 16% com 65 anos ou mais; 36% caucasianas, 1% negras, 34% asiáticas, 38% hispânicas ou latinas; 68% com estado de performance ECOG de 0 e 32% com estado de performance ECOG de 1; 93% com CPS  $\geq$  1; 71% tinham gânglio(s) linfático(s) pélvico(s) e/ou para-aórtico(s) positivo(s), 29% não tinham gânglios linfáticos pélvicos nem para-aórticos positivos, 86% com RTE RTIM ou ATVM, 90%  $\geq$  70 Gy (EQD2). Oitenta e quatro por cento tinham carcinoma de células escamosas e 16% tinham histologia não escamosa.

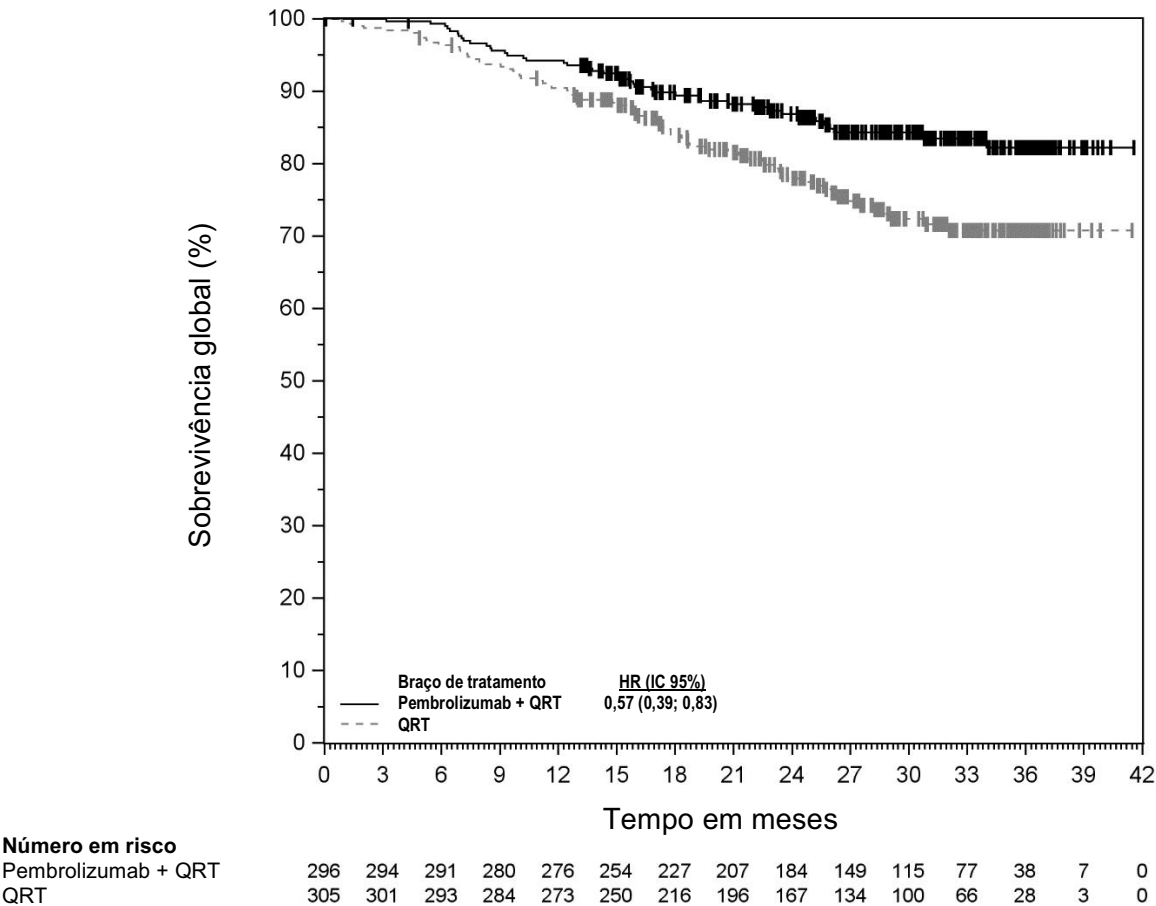
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS (conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 ou confirmação histopatológica) e OS. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS [0,70 (IC 95% 0,55; 0,89; valor-p 0,0020)] da primeira análise interina pré-especificada e na OS [0,67 (IC 95% 0,50; 0,90; valor-p 0,0040)] da segunda análise interina pré-especificada para a população global para doentes aleatorizadas para pembrolizumab com QRT comparativamente a placebo com QRT. A Tabela 49 resume os principais parâmetros de avaliação da segunda análise interina pré-especificada em doentes com doença em estadio FIGO 2014 III - IVA com tempo de seguimento mediano de 26,6 meses (intervalo: 0,9 a 41,7 meses). As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS em doentes com doença em estadio FIGO 2014 III-IVA com base nesta análise são apresentadas nas Figuras 50 e 51, respetivamente.

**Tabela 49: Resultados de eficácia no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III - IVA**

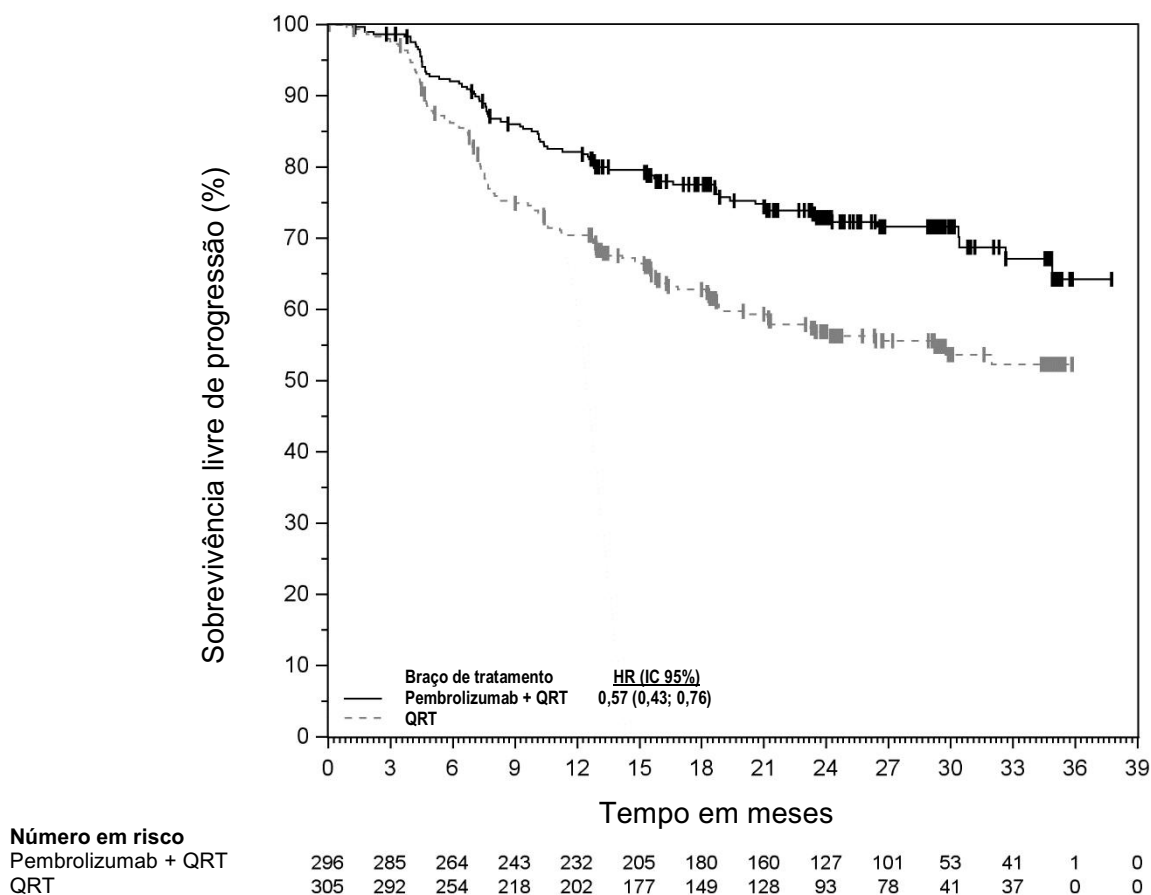
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas e 400 mg a cada 6 semanas com QRT n=296	Placebo  com QRT n=305
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	43 (15%)	73 (24%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS pelo investigador		
Número (%) de doentes com acontecimento	79 (27%)	125 (41%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (26,3; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,43; 0,76)	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado  
QRT = Quimiorradioterapia  
NA = não alcançada

**Figura 50: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III - IVA**



**Figura 51: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III-IVA**



**KEYNOTE-826: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab, foi avaliada no KEYNOTE-826, em estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático de primeira-linha não tratadas previamente com quimioterapia, exceto quando usada concomitantemente como agente sensibilizador de radioterapia. As doentes foram incluídas independentemente do estado de expressão PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadio metastático no diagnóstico inicial, decisão do investigador para utilização de bevacizumab e estado PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 a < 10 vs. CPS ≥ 10). As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo de tratamento 1: Pembrolizumab 200 mg mais quimioterapia com ou sem bevacizumab
- Grupo de tratamento 2: Placebo mais quimioterapia com ou sem bevacizumab

O investigador selecionou um dos seguintes quatro esquemas de tratamento antes da aleatorização:

1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup>

2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatina AUC 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatina AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todas as medicações do estudo foram administradas por perfusão intravenosa. Todos os tratamentos do estudo foram administrados no Dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A cisplatina podia ser administrada no Dia 2 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A opção de utilizar bevacizumab foi por escolha do investigador antes da aleatorização. O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST se a doente estivesse clinicamente estável e se considerado pelo investigador que havia benefício clínico. O estado do tumor foi avaliado na Semana 9, a cada 9 semanas durante o primeiro ano e a cada 12 semanas a partir daí.

Das 617 doentes incluídas, 548 doentes (89%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Das 548 doentes incluídas com tumores com expressão de PD-L1, 273 doentes foram aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab e 275 doentes foram aleatorizadas para placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab. As características de base destas 548 doentes foram: idade mediana de 51 anos (intervalo: 22 a 82), 16% com 65 anos ou mais; 59% caucasianas, 18% asiáticas e 1% negras; 37% hispânicas ou latinas; 56% e 43% com estado de performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente; 63% receberam bevacizumab como tratamento em estudo; 21% com adenocarcinoma e 5% com histologia adenoescamosa; para doentes com doença persistente ou recorrente com ou sem metástases à distância, 39% tinham recebido apenas quimiorradioterapia prévia e 17% tinham recebido quimiorradioterapia e cirurgia.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados pelo investigador de acordo com RECIST v1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram ORR e duração da resposta, de acordo com RECIST v1.1, avaliado pelo investigador. Numa análise interina pré-especificada, o estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS (HR 0,64; IC 95% 0,50; 0,81; valor-p = 0,0001) e PFS (HR 0,62; IC 95% 0,50; 0,77; valor-p < 0,0001) para doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab. O estudo demonstrou também melhorias estatisticamente significativas na OS e PFS na população global. A Tabela 50 resume os principais parâmetros de eficácia para doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  no KEYNOTE-826 na análise final com uma duração mediana de seguimento de 21,3 meses. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 52 e 53.

**Tabela 50: Resultados de eficácia no KEYNOTE-826 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas mais quimioterapia* com ou sem bevacizumab n=273	Placebo mais quimioterapia* com ou sem bevacizumab n=275
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	153 (56%)	201 (73%)
Mediana em meses (IC 95%)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,74)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	171 (63%)	220 (80%)
Mediana em meses (IC 95%)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,71)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>¶</sup> % (IC 95%)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Resposta completa	26%	15%
Resposta parcial	43%	36%
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	56	45
% com duração > 24 meses <sup>#</sup>	48	30

\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina)

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

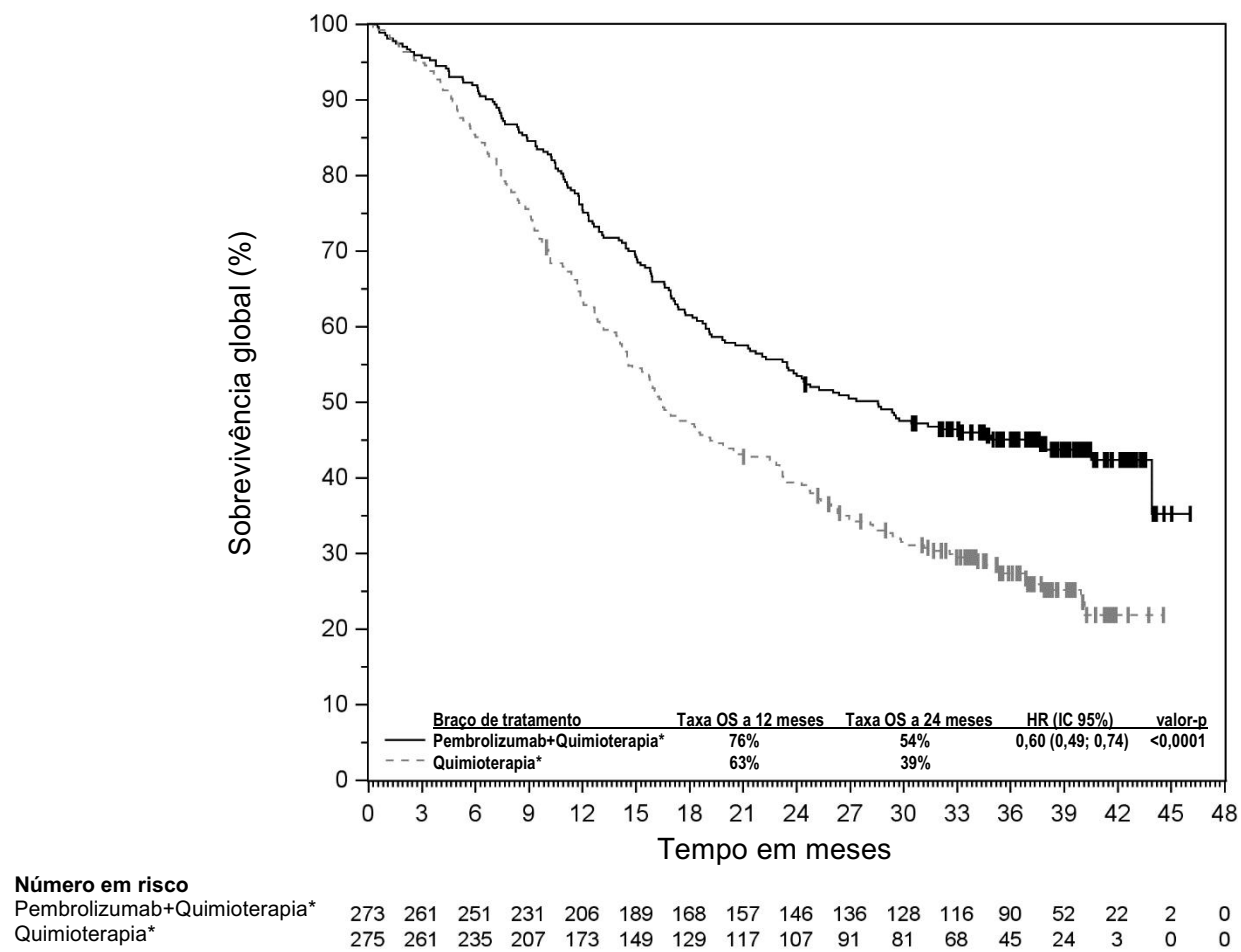
<sup>‡</sup> Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado

<sup>¶</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

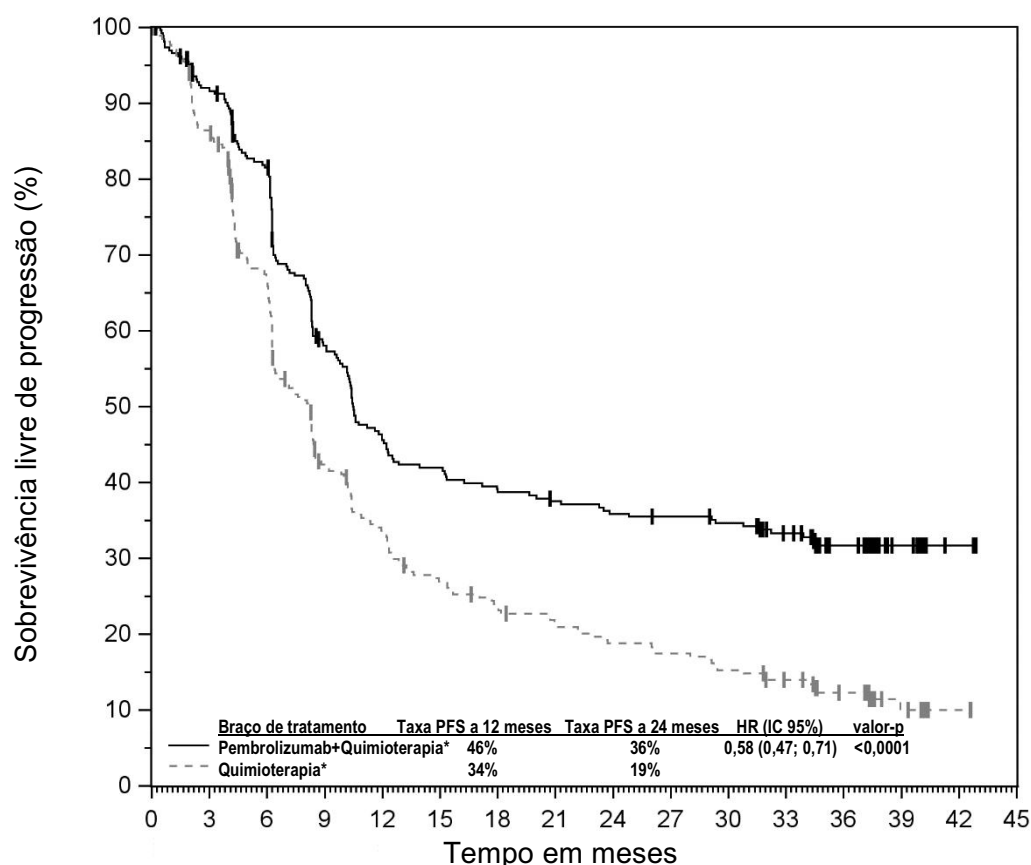


**Figura 52: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-826 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumab

**Figura 53: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-826 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



**Número em risco**

Pembrolizumab+Quimioterapia*	273	238	208	144	113	104	97	92	88	86	83	70	46	25	6	0
Quimioterapia*	275	229	170	103	81	64	55	49	43	40	35	28	18	7	2	0

\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumab

**Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE)**

**KEYNOTE-811: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irresssecável ou metastático HER2-positivo sem tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-811, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 698 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE avançado HER2-positivo independentemente da expressão de PD-L1, que não tinham recebido previamente tratamento sistémico para doença metastática. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão.

A aleatorização foi estratificada por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  ou  $< 1$ ), esquema de quimioterapia (5-FU mais cisplatina [FP] ou capecitabina mais oxaliplatina [CAPOX]) e região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália, Ásia ou Resto do Mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo, com exceção da capecitabina oral, foram administrados por perfusão intravenosa nos ciclos de tratamento a cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg na primeira perfusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido da escolha do investigador de uma combinação de quimioterapia de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> durante até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX). Pembrolizumab foi administrado previamente ao trastuzumab e quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg na primeira perfusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido da escolha do investigador de uma combinação de quimioterapia de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> durante até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX). O placebo foi administrado previamente ao trastuzumab e quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.

O tratamento com pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia ou placebo, trastuzumab e quimioterapia continuou até progressão de doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas.

Dos 698 doentes aleatorizados no KEYNOTE-811, 594 (85%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. As características de base dos 594 doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 1$  incluíram: idade mediana de 63 anos (intervalo: 19 a 85), 43% com 65 ou mais anos; 80% sexo masculino; 63% caucasianos, 33% asiáticos e 0,7% negros; 42% com estado de performance ECOG de 0 e 58% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e oito por cento dos doentes tinham doença metastática (estadio IV) e 2% tinham doença localmente avançada irressecável. Noventa e cinco por cento (n=562) tinham tumores não MSI-H, 1% (n=8) tinham tumores MSI-H e em 4% (n=24) este estado não era conhecido. Foi administrado CAPOX a oitenta e cinco por cento dos doentes.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS com base em BICR utilizando RECIST 1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram ORR e DoR com base em BICR utilizando RECIST 1.1.

Na segunda análise interina da população global, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS (HR 0,72; IC 95% 0,60; 0,87; valor-p 0,0002) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em combinação com trastuzumab e quimioterapia comparativamente com placebo em combinação com trastuzumab e quimioterapia. Nesta análise interina, não houve diferença estatisticamente significativa na OS. O tempo de seguimento mediano foi de 15,4 meses (intervalo: 0,3 a 41,6 meses). Na primeira análise interina conduzida nos primeiros 264 doentes aleatorizados na população global (133 doentes no braço de pembrolizumab e 131 no braço de placebo), observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na ORR (74,4% vs. 51,9%, representando uma diferença de 22,7% na ORR, [IC 95%: 11,2; 33,7]; valor-p 0,00006).

A Tabela 51 resume os principais resultados de eficácia da segunda análise interina para o sub-grupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e as Figuras 54 e 55 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS.

**Tabela 51: Resultados de eficácia no KEYNOTE-811 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Trastuzumab e Quimioterapia n=298	Placebo Trastuzumab e Quimioterapia n=296
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	199 (67%)	215 (73%)
Mediana em meses (IC 95%)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,7 (0,58; 0,85)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0001	
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	167 (56%)	183 (62%)
Mediana em meses (IC 95%)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0143	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (IC 95%)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Resposta completa	14%	10%
Resposta parcial	59%	49%
Valor-p <sup>#</sup>	0,00008	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% com duração $\geq$ 6 meses <sup>¶</sup>	75%	67%
% com duração $\geq$ 12 meses <sup>¶</sup>	49%	41%

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado

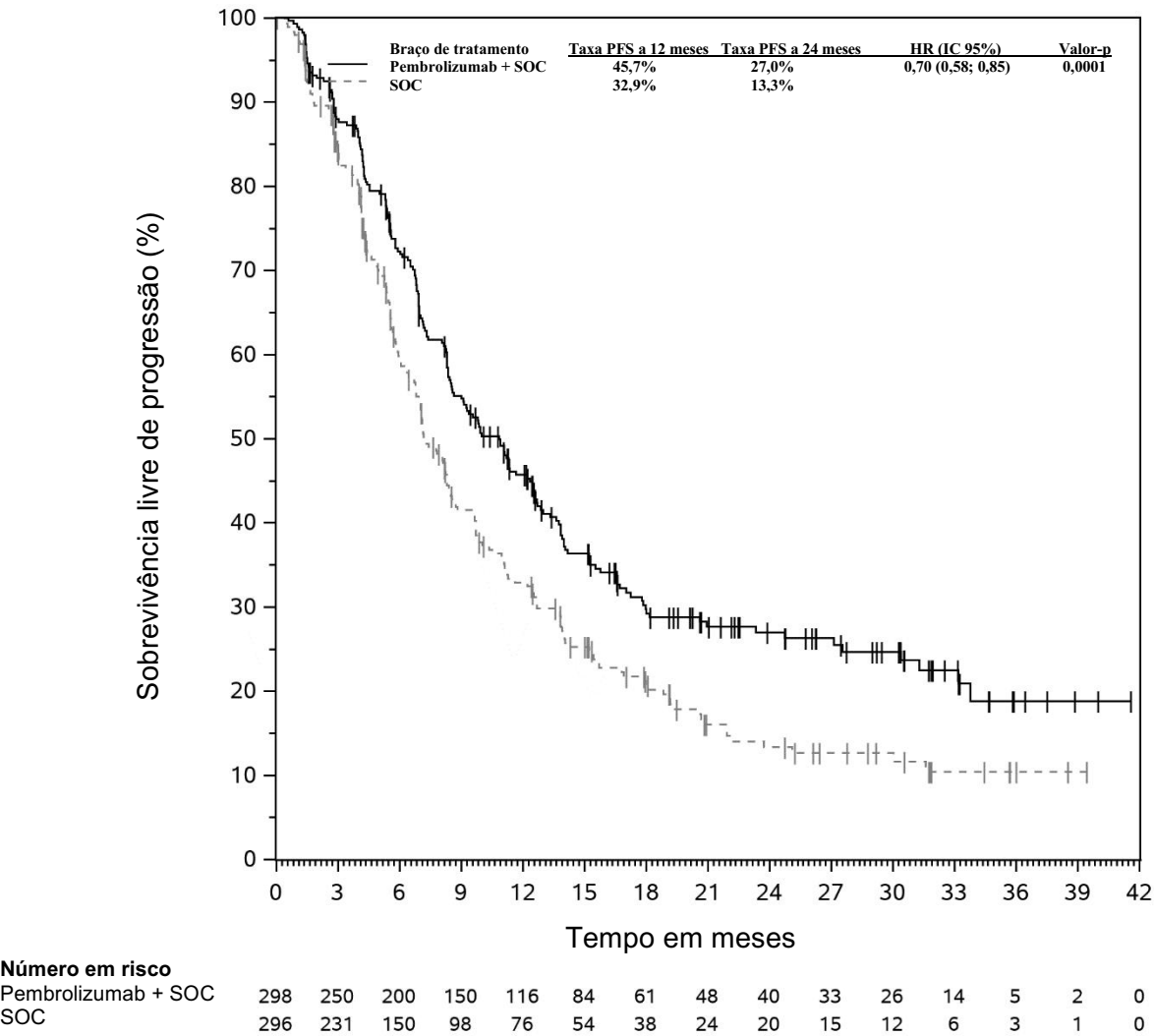
† Valor-p nominal com base no teste log-rank não estratificado; não foi efetuado teste formal em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)

‡ Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

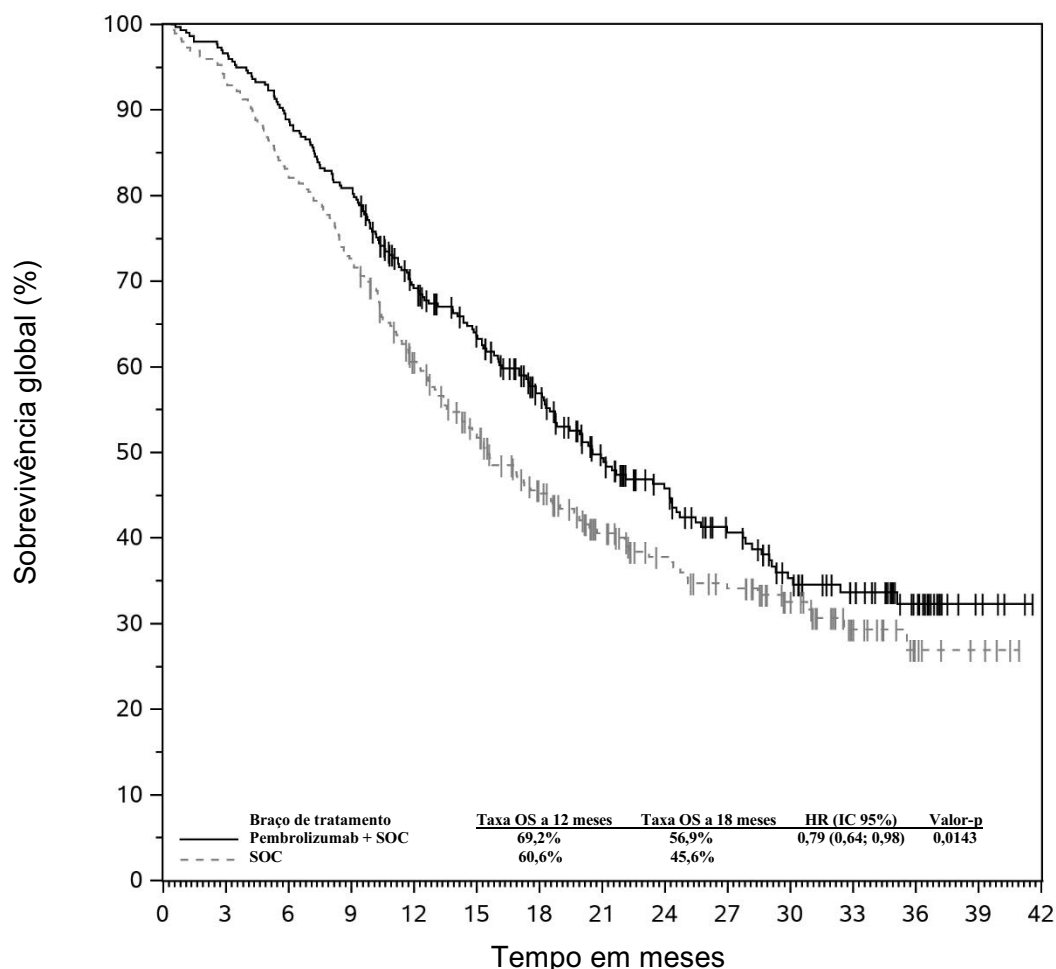
# Valor-p nominal com base no método de Miettinen e Nurminen não estratificado; não foi efetuado teste formal em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 54: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-811 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



**Figura 55: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-811 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



Número em risco															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

**KEYNOTE-859: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irresssecável ou metastático HER2-negativo sem tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-859, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1579 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE avançado HER2-negativo independentemente da expressão de PD-L1, que não tinham recebido previamente tratamento sistémico para doença metastática. Foi permitido tratamento neoadjuvante e/ou adjuvante prévio caso este tenha terminado pelo menos 6 meses antes da aleatorização. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou doentes que tivessem recebido tratamento prévio com inibidores de checkpoint imunitário.

A aleatorização foi estratificada por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1 ou  $<$  1), esquema de quimioterapia (5-FU com cisplatina [FP] ou capecitabina com oxaliplatina [CAPOX]) e região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália, Ásia ou Resto do Mundo).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo, com exceção da capecitabina oral, foram administrados por perfusão intravenosa nos ciclos de tratamento a cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, escolha do investigador de quimioterapia em combinação de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX) até 35 ciclos. A duração do tratamento com cisplatina ou oxaliplatina poderia ser limitada a 6 ciclos de acordo com as orientações locais do país. Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.
- Placebo, escolha do investigador de quimioterapia em combinação de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX) até 35 ciclos. A duração do tratamento com cisplatina ou oxaliplatina poderia ser limitada a 6 ciclos de acordo com as orientações locais do país. O placebo foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.

O tratamento com pembrolizumab e quimioterapia ou placebo e quimioterapia continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas.

Dos 1579 doentes no KEYNOTE-859, 1235 (78%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características de base dos 1235 doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 1$  incluíram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 24 a 86), 40% com 65 ou mais anos; 70,4% do sexo masculino; 55,5% caucasianos; 33,1% asiáticos; 36,5% com estado de performance ECOG de 0 e 63,5% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e seis por cento dos doentes tinham doença metastática (estadio IV) e 4% tinham doença localmente avançada irrisecável. Cinco por cento (n=66) tinham tumores MSI-H. Foi administrado CAPOX a oitenta e seis por cento dos doentes.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia adicionais incluíram PFS, ORR e DOR, avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS (HR 0,78; IC 95% 0,70; 0,87; valor-p < 0,0001), PFS (HR 0,76; IC 95% 0,67; 0,85; valor-p < 0,0001) e ORR (51% [IC 95% 47,7; 54,8] vs. 42% [IC 95% 38,5; 45,5]; valor-p 0,00009) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia na população global. O tempo de seguimento mediano foi de 12 meses (intervalo: 0,1 a 45,9 meses). A Tabela 52 resume os principais resultados de eficácia para o subgrupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e as Figuras 56 e 57 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS.

**Tabela 52: Resultados de eficácia no KEYNOTE-859 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina n=618</b>	<b>Placebo Fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina n=617</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana em meses* (IC 95%)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,65; 0,84)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana em meses* (IC 95%)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,72 (0,63; 0,82)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> (IC 95%)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Resposta completa	10%	6%
Resposta parcial	42%	37%
Valor-p <sup>¶</sup>	0,00041	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses* (intervalo)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% com duração $\geq 12$ meses*	41%	26%

\* Com base na estimativa de Kaplan-Meier

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

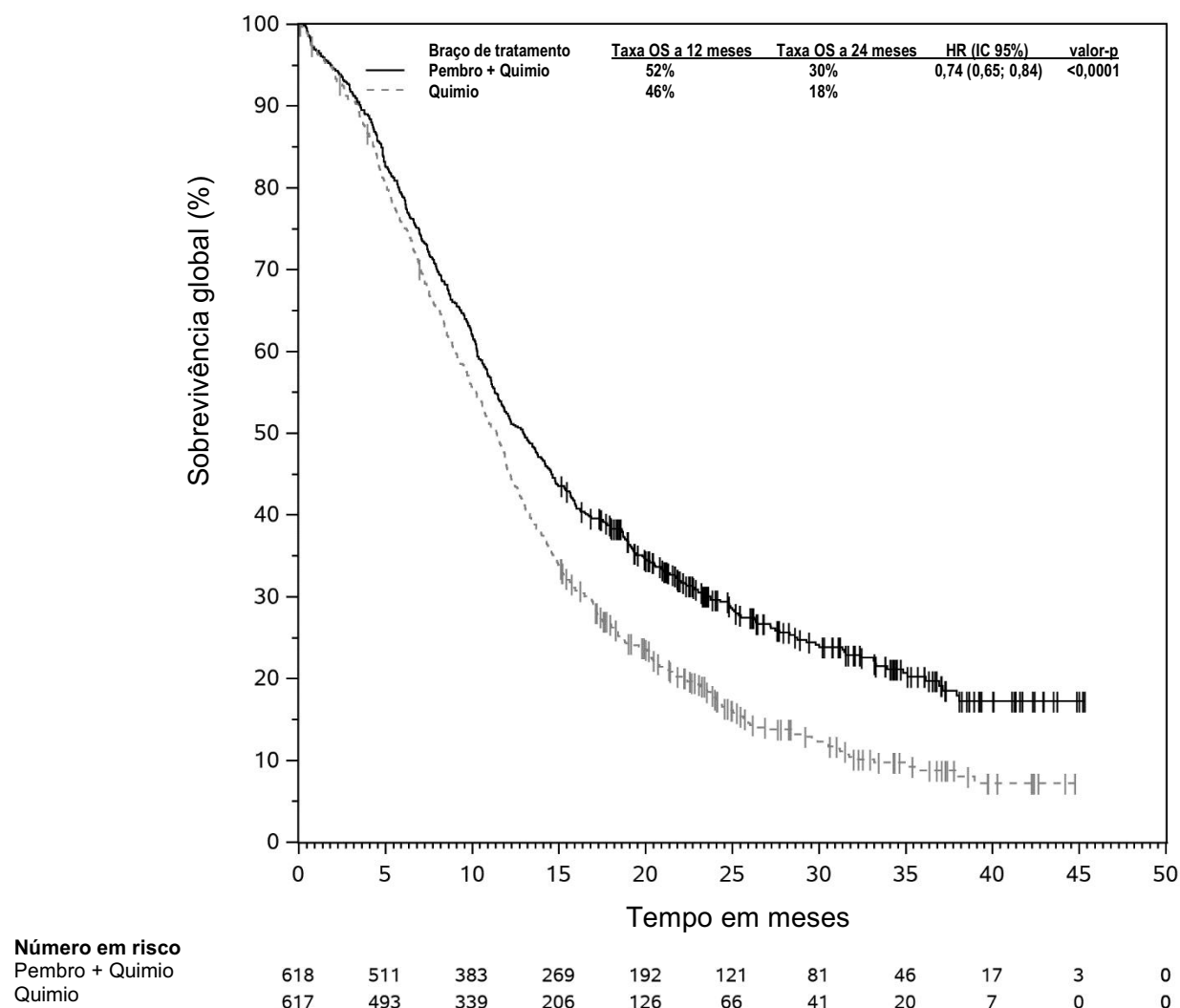
<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

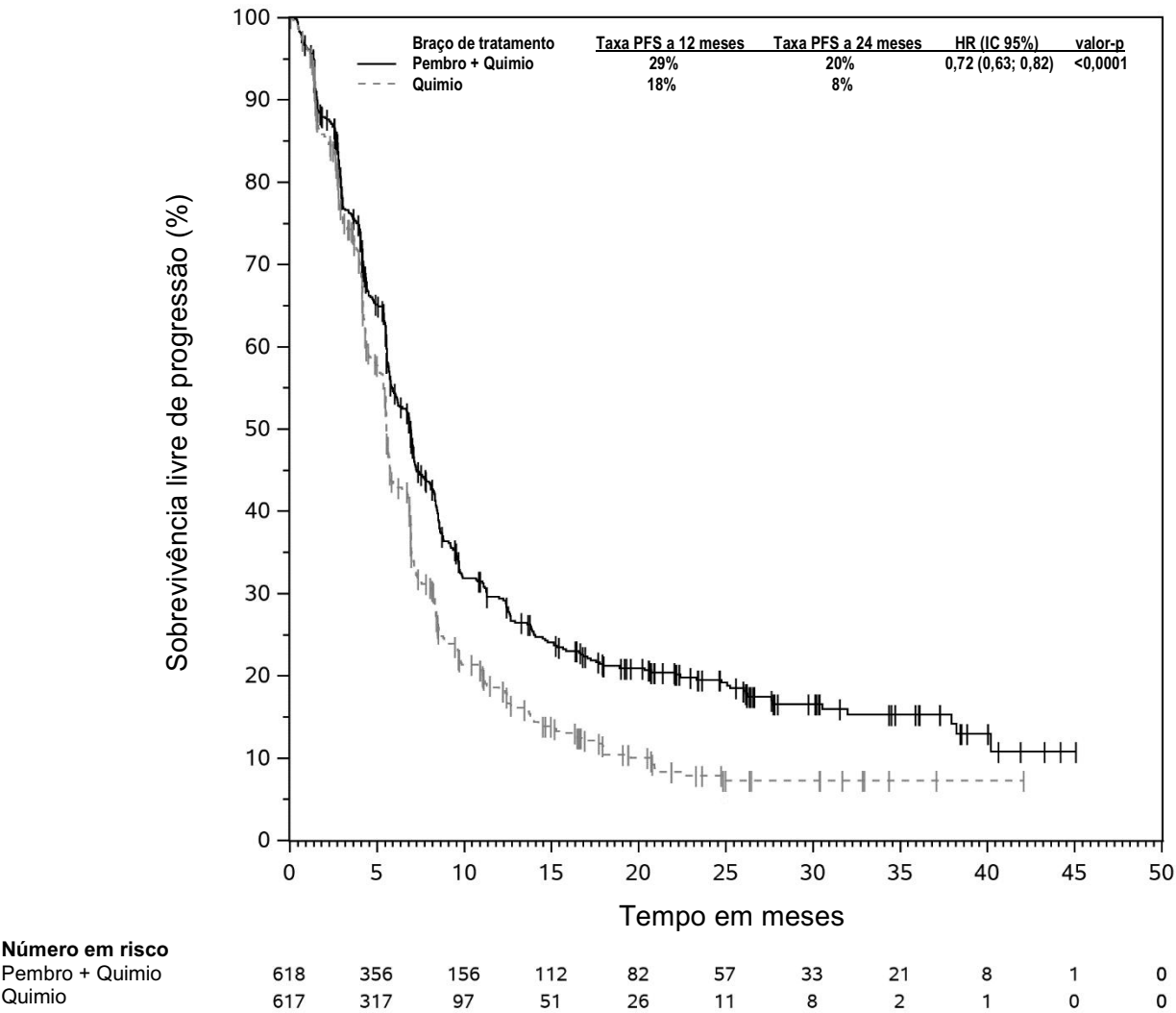
<sup>¶</sup> Valor-p unilateral com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado



**Figura 56: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-859 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



**Figura 57: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-859 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-859 em doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS ≥ 1 a < 10 ou CPS ≥ 10 em ambos os braços (ver Tabela 53).

**Tabela 53: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-859**

Parâmetro de avaliação	Tratamento em combinação com pembrolizumab n=337	Quimioterapia n=345	Tratamento em combinação com pembrolizumab n=279	Quimioterapia n=272
	CPS $\geq 1$ a $< 10$		CPS $\geq 10$	
HR OS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR PFS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (IC 95%)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

\* Hazard ratio (tratamento em combinação com pembrolizumab comparativamente a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado

† Hazard ratio (tratamento em combinação com pembrolizumab comparativamente a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

§ Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

### Carcinoma das vias biliares

#### KEYNOTE-966: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CVB localmente avançado irressecável ou metastático

A eficácia de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina foi avaliada no KEYNOTE-966, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1069 doentes com CVB localmente avançado irressecável ou metastático, sem tratamento sistémico prévio no contexto de doença avançada. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Os doentes tinham de ter níveis de bilirrubina sérica aceitáveis ( $\leq 1,5 \times$  LSN ou bilirrubina direta  $\leq$  LSN para participantes com níveis de bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN) e qualquer obstrução biliar clinicamente significativa tinha de ter sido resolvida antes da aleatorização. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Ásia vs. fora da Ásia), localmente avançado *versus* metastático e local de origem (vesícula biliar, colangiocarcinoma intra-hepático ou extra-hepático).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 com gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas
- Placebo no Dia 1 com gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Para pembrolizumab, o tratamento continuou por um máximo de 35 ciclos ou aproximadamente 24 meses. Para cisplatina, o tratamento podia ser administrado por um máximo de 8 ciclos e, para gemcitabina, o tratamento podia continuar além dos 8 ciclos. A avaliação do estado do tumor foi efetuada no início do estudo e depois a cada 6 semanas durante 54 semanas, seguida de a cada 12 semanas a partir daí.

As características da população do estudo foram idade mediana de 64 anos (intervalo: 23 a 85), 47% com 65 ou mais anos; 52% de sexo masculino; 49% caucasianos, 46% asiáticos; 46% com PS ECOG de 0 e 54% com PS ECOG de 1; 31% dos doentes tinham antecedentes de hepatite B e 3% tinham antecedentes de hepatite C.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS e os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram PFS, ORR e DOR conforme avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. O estudo demonstrou uma

melhoria estatisticamente significativa na OS na análise final de doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia. A Tabela 54 resume os principais parâmetros de avaliação de eficácia e as Figuras 58 e 59 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 11,6 meses (intervalo: 0,2 a 37,5 meses).

**Tabela 54: Resultados de eficácia no KEYNOTE-966**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas com gemcitabina/cisplatina n=533	Placebo com gemcitabina/cisplatina  n=536
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,83 (0,72; 0,95)	
Valor-p†	0,0034	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,87 (0,76; 0,99)	
Valor-p‡	0,0171	
Taxa de resposta objetiva		
ORR% (IC 95%)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Resposta completa	2,6%	1,7%
Resposta parcial	26,6%	26,7%
Valor-pª	0,3610	
Duração da resposta §,¶		
Mediana em meses (intervalo)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% com duração ≥ 6 meses¶	65%	55%
% com duração ≥ 12 meses¶	38%	27%

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado. O resultado de OS atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0200

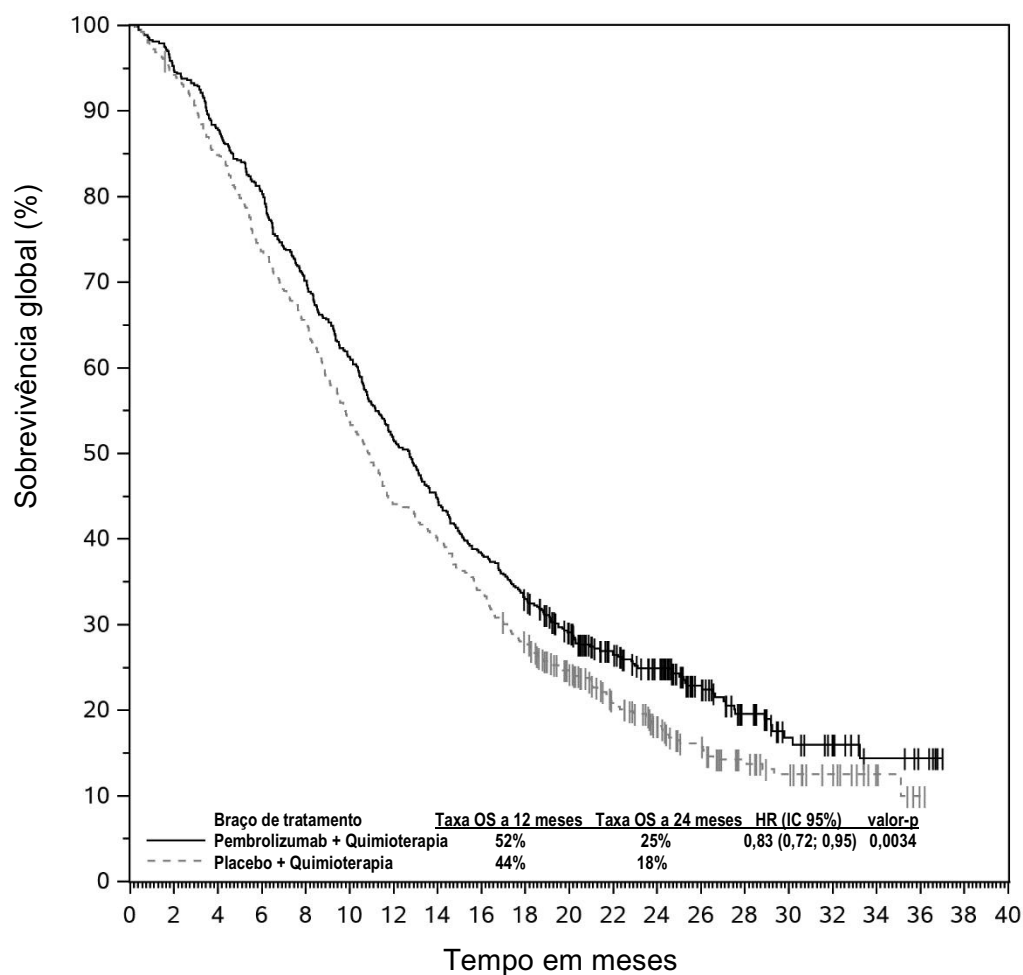
‡ Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado. O resultado de PFS não atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

<sup>a</sup> Valor-p unilateral com base no método estratificado de Miettinen e Nurminen. O resultado de ORR não atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

§ Com base nos doentes com resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

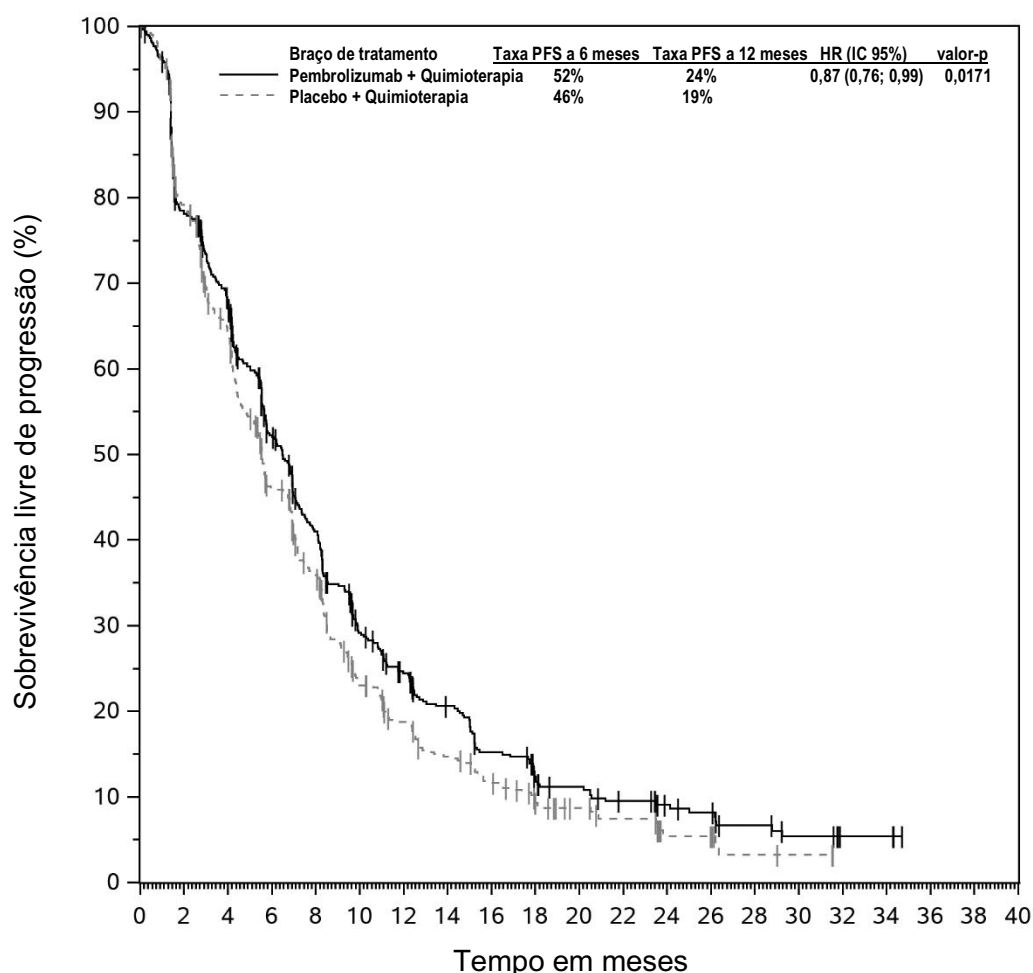
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 58: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-966 (população com intenção de tratar)**



<b>Número em risco</b>																					
Pembrolizumab + Quimioterapia	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Quimioterapia	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

**Figura 59: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-966 (população com intenção de tratar)**



#### Número em risco

Pembrolizumab + Quimioterapia	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Quimioterapia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

#### População idosa

Não se observaram diferenças globais na segurança de doentes com  $\geq 75$  anos de idade em comparação com doentes mais jovens que receberam pembrolizumab em monoterapia. Com base nos dados limitados de doentes com  $\geq 75$  anos de idade, pembrolizumab quando administrado em associação com quimioterapia mostrou menor tolerabilidade em doentes com  $\geq 75$  anos de idade em comparação com doentes mais jovens. Para dados de eficácia em doentes com  $\geq 75$  anos de idade por favor ver a secção relevante de cada indicação.

#### População pediátrica

No KEYNOTE-051, 161 doentes pediátricos (62 crianças com idade entre 9 meses e menos de 12 anos e 99 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos) com melanoma avançado ou tumores sólidos ou linfoma PD-L1 positivos em estadios avançados, em recaída ou refratários, receberam pembrolizumab 2 mg/kg pc a cada 3 semanas. Todos os doentes receberam uma mediana de 4 doses (intervalo: 1-35 doses) de pembrolizumab, com 138 doentes (85,7%) 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 (13,7%), glioblastoma multiforme (9,3%), neuroblastoma (6,2%), osteossarcoma (6,2%) e melanoma (5,6%). Dos 161 doentes incluídos, 137 tinham tumores sólidos,

22 linfoma de Hodgkin, e 2 outros tipos de linfoma. Em doentes com tumores sólidos e outros linfomas, a ORR foi 5,8%, nenhum doente teve uma resposta completa e 8 doentes (5,8%) tiveram uma resposta parcial. Na população de linfoma de Hodgkin (n=22), em doentes com idades entre os 11 e os 17 anos de idade, as características basais foram idade mediana de 15 anos; 64% sexo masculino; 68% caucasianos; 77% tinham uma escala de Lansky/Karnofsky de 90-100 e 23% tinham uma escala de 70-80. Oitenta e seis por cento tinham duas ou mais linhas prévias de tratamento e 64% tinham Estadio 3 ou superior. Nestes doentes pediátricos com LHC, a ORR avaliada por BICR de acordo com os critérios de 2007 da IWG foi 54,5%, 1 doente (4,5%) teve uma resposta completa e 11 doentes (50,0%) tiveram uma resposta parcial e a ORR avaliada por Lugano de acordo com os critérios de 2014 foi 63,6%, 4 doentes (18,2%) tiveram uma resposta completa e 10 doentes (45,5%) tiveram uma resposta parcial. Os dados de estudos clínicos em doentes adolescentes com melanoma são muito limitados e foram extrapolados dados de adultos para estabelecer a eficácia. Dos 5 adolescentes participantes com melanoma avançado tratado no KEYNOTE-051, nenhum doente teve uma resposta completa ou parcial e 1 doente tinha doença estável.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu 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 2993 doentes com melanoma irrecorrível ou metastático, CPNPC, ou carcinoma que receberam doses no intervalo de 1 a 10 mg/kg pc a cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg pc a cada 3 semanas ou 200 mg a cada 3 semanas.

### Absorção

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 em vale ( $C_{vale}$ ) no estado estacionário foi de aproximadamente 22 µg/ml, com uma dose de 2 mg/kg pc a cada 3 semanas e 29 µg/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<sub>0-3semanas</sub>) foi de 794 µg•dia/ml com uma dose de 2 mg/kg pc a cada 3 semanas e de 1053 µg•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<sub>vale</sub> 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 em vale é similar. Não existem diferenças notáveis na C<sub>max</sub> 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: 15-94 anos), sexo, raça, compromisso renal ligeiro ou moderado, compromisso hepático ligeiro ou moderado 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. A exposição a pembrolizumab com dosagem baseada no peso a 2 mg/kg pc a cada 3 semanas em doentes pediátricos (≥ 3 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 (ver secção 4.2).

#### 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 e moderado (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 ou moderado e função hepática normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático 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-cinomolgos administrados com doses intravenosas de 6, 40 ou 200 mg/kg pc 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 pc, o que produziu múltiplos de exposição de 19 e 94 vezes a exposição em seres humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg pc, 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 (E433)  
Água para preparações 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

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por um período até 42 dias entre 2 °C e 8 °C ou entre 23 °C e 27 °C.

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 duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 7 dias entre 2 °C e 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas. 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 ou bromobutilo e um selo de alumínio com uma cápsula *flip-off* de cor azul-escuro, contendo 100 mg de pembrolizumab.

Embalagens: um ou dois frascos para injetáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **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 e 10 mg/ml. Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional de 0,25 ml (conteúdo total por frasco para injetáveis de 4,25 ml) para assegurar a recolha de 4 ml de concentrado. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- 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 para injetáveis.

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  
EU/1/15/1024/003

## **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: <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEYTRUDA 395 mg solução injetável

KEYTRUDA 790 mg solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

KEYTRUDA 395 mg solução injetável

Um frasco para injetáveis de 2,4 ml de solução injetável contém 395 mg de pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg solução injetável

Um frasco para injetáveis de 4,8 ml de solução injetável contém 790 mg de pembrolizumab.

Cada ml de solução injetável contém 165 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.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável.

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, pH 5,3 – 5,9.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Melanoma

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com melanoma avançado (irressecável ou metastático).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadió IIB, IIC ou III que foram submetidos a ressecção completa (ver secção 5.1).

Carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC)

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante é indicado para o tratamento de

carcinoma do pulmão de não pequenas células ressecável com risco elevado de recorrência em adultos (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células com risco elevado de recorrência após ressecção completa e quimioterapia contendo platina (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

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

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexado é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de não pequenas células 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 é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do pulmão de não pequenas células escamoso metastático em adultos.

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com TPS  $\geq 1\%$  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.

#### Mesotelioma pleural maligno (MPM)

KEYTRUDA em combinação com pemetrexado e quimioterapia contendo platina é indicado para o tratamento em primeira linha de adultos com mesotelioma pleural maligno não-epitelióide irressecável.

#### Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT), ou após pelo menos duas linhas terapêuticas anteriores quando ASCT não é uma opção de tratamento.

#### Carcinoma urotelial

KEYTRUDA, em combinação com enfortumab vedotina, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma urotelial irressecável ou metastático em adultos.

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

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do 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*)  $\geq 10$  (ver secção 5.1).

### Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP)

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço localmente avançado ressecável como tratamento neoadjuvante, continuado como tratamento adjuvante em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante e de seguida em monoterapia em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

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

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  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 é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em combinação com lenvatinib é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais avançado em adultos (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

### Cancros com instabilidade de microsatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)

#### *Carcinoma colorretal (CRC)*

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para adultos com cancro colorretal MSI-H ou dMMR nos seguintes contextos:

- tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático;
- tratamento de cancro colorretal irressecável ou metastático após tratamento prévio com terapêutica combinada contendo fluoropirimidina.

#### *Cancros não colorretais*

KEYTRUDA em monoterapia é indicado para o tratamento dos seguintes tumores MSI-H ou dMMR em adultos com:

- carcinoma do endométrio avançado ou recorrente, com progressão da doença durante ou após tratamento prévio com uma terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não são candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia;
- cancro das vias biliares, do intestino delgado ou gástrico, irressecável ou metastático, com progressão da doença durante ou após pelo menos um tratamento prévio.

### Carcinoma do esófago

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do esófago localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 10$  (ver secção 5.1).

### Cancro da mama triplo-negativo (CMTN)

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, é indicado para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência (ver secção 5.1).

KEYTRUDA em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 10$  e que não receberam anteriormente quimioterapia para doença metastática (ver secção 5.1).

### Carcinoma do endométrio (CE)

KEYTRUDA, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento em primeira linha do carcinoma do endométrio primário avançado ou recorrente em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

KEYTRUDA em combinação com lenvatinib é indicado para o tratamento do carcinoma do endométrio avançado ou recorrente em adultos com progressão da doença durante ou após tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não são candidatos para cirurgia curativa ou radioterapia.

### Cancro do colo do útero

KEYTRUDA, em combinação com quimiorradioterapia (radioterapia externa seguida de braquiterapia), é indicado para o tratamento de cancro do colo do útero localmente avançado estadio FIGO 2014 III - IVA em adultos que não receberam terapêutica definitiva prévia.

KEYTRUDA, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, é indicado para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

### Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE)

KEYTRUDA, em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$ .

KEYTRUDA, em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  (ver secção 5.1).

### Carcinoma das vias biliares (CVB)

KEYTRUDA, em combinação com gemcitabina e cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

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

Os doentes que estiverem a receber pembrolizumab intravenoso podem mudar para pembrolizumab subcutâneo na próxima dose programada. Os doentes que estiverem a receber pembrolizumab subcutâneo podem mudar para pembrolizumab intravenoso na próxima dose programada.

#### Teste ao PD-L1

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para tratamento com KEYTRUDA com base na expressão de PD-L1 no tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Teste ao MSI/MMR

Se especificado na indicação, a seleção de doentes para tratamento com KEYTRUDA com base no estado MSI-H/dMMR do tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1 e 5.1).

#### Posologia

A dose recomendada de KEYTRUDA solução injetável em adultos é:

- 395 mg a cada 3 semanas administrado por injeção subcutânea durante 1 minuto ou
- 790 mg a cada 6 semanas, administrado por injeção subcutânea durante 2 minutos.

Para utilização em combinação, ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para os tratamentos concomitantes.

Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (e até à duração máxima de tratamento se especificado para uma indicação). 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, CPNPC ou CCR, KEYTRUDA deve ser administrado até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CPNPC ressecável, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em combinação com quimioterapia com 4 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 2 doses de 790 mg a cada 6 semanas ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em monoterapia com 13 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 7 doses de 790 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA como tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia, não devem receber KEYTRUDA em monoterapia como tratamento adjuvante.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CCECP localmente avançado ressecável, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em monoterapia com 2 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 1 dose de 790 mg ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante com 3 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 2 doses de 790 mg a cada 6 semanas, seguidas de KEYTRUDA em monoterapia com 12 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 6 doses de 790 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA em monoterapia como tratamento neoadjuvante não devem receber KEYTRUDA em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante como tratamento adjuvante.



Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CMTN, os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA neoadjuvante em combinação com quimioterapia com 8 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 790 mg a cada 6 semanas ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com KEYTRUDA em monoterapia com 9 doses de 395 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 790 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável relacionada com KEYTRUDA como tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia, não devem receber KEYTRUDA em monoterapia como tratamento adjuvante.

Para cancro do colo do útero localmente avançado os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA concomitantemente com quimiorradioterapia, seguido de KEYTRUDA em monoterapia. KEYTRUDA pode ser administrado como 395 mg a cada 3 semanas ou 790 mg a cada 6 semanas até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses.

*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**

<b>Reações adversas imunomediadas</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Modificação do tratamento</b>
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 $\leq 3$ vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até recuperação das reações adversas para Graus 0-1*
	Grau $\geq 3$ com creatinina > 3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
Endocrinopatias	Insuficiência suprarrenal e hipofisite de Grau 2	Suspender tratamento até estar controlado com substituição hormonal

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Modificação do tratamento
	Insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática de Graus 3 ou 4  Diabetes tipo 1 associada a hiperglicemia de Grau $\geq 3$ (glucose > 250 mg/dl ou > 13,9 mmol/l) ou associada com cetoacidose  Hipertiroidismo de Grau $\geq 3$	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.
Hepatite  <b>NOTA:</b> para doentes com CCR tratados com <b>pembrolizumab em combinação com axitinib</b> 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 $\geq 3$ 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 $\geq 50\%$ e que dure $\geq 1$ 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
<b>Outras reações adversas imunomediadas</b>	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
<b>Reações relacionadas com a perfusão</b>	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  $\leq 10$  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 imunomediada não é conhecida.

KEYTRUDA, em monoterapia ou como terapêutica combinada, deve ser interrompido definitivamente para reações adversas imunomediadas 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 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  $\geq 3$  vezes o LSN mas  $< 10$  vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total  $\geq 2$  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  $\geq 10$  vezes o LSN ou  $> 3$  vezes o LSN concomitantemente com bilirrubina total  $\geq 2$  vezes o LSN, tanto KEYTRUDA como axitinib devem ser permanentemente descontinuados e pode ser considerada corticoterapia.

#### *KEYTRUDA em combinação com lenvatinib*

Quando utilizado em combinação com lenvatinib, um ou ambos os medicamentos devem ser interrompidos conforme adequado. Lenvatinib deve ser suspenso, reduzida a dose ou descontinuado de acordo com as instruções do RCM de lenvatinib para combinação com pembrolizumab. Não se recomendam reduções da dose para KEYTRUDA.

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

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico para doentes  $\geq 65$  anos (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 ou moderado. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de KEYTRUDA solução injetável em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para pembrolizumab intravenoso estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não é possível estabelecer uma recomendação sobre a posologia de KEYTRUDA solução injetável.

### Modo de administração

É importante verificar o rótulo do frasco para injetáveis para assegurar que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) está a ser preparada e administrada ao doente tal como prescrito, para reduzir o risco de erros de medicação.

**KEYTRUDA solução injetável é apenas para administração por via subcutânea. Não administrar KEYTRUDA solução injetável por via intravenosa.**

KEYTRUDA solução injetável não deve ser substituído por ou com pembrolizumab intravenoso uma vez que têm dosagens e vias de administração recomendadas diferentes.

KEYTRUDA solução injetável deve ser administrado apenas por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen.

Antes da administração, retirar KEYTRUDA solução injetável de refrigeração e deixar que a solução atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos. Para instruções de utilização e manuseamento de KEYTRUDA solução injetável antes da administração, consultar a secção 6.6. Injetar KEYTRUDA solução injetável no tecido subcutâneo da coxa ou abdómen, evitando a área de 5 cm à volta do umbigo. Não injetar em pele ferida, dorida, com nódos negros, com cicatrizes, escamosa ou com manchas vermelhas. Alternar os locais de injeção nas injeções subsequentes. Durante o tratamento com KEYTRUDA solução injetável, não administrar outros medicamentos por via subcutânea no mesmo local que KEYTRUDA solução injetável.

Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA deve ser administrado em primeiro lugar.

Quando KEYTRUDA é administrado como parte de uma combinação com enfortumab vedotina, quando administrados no mesmo dia, KEYTRUDA deve ser administrado após enfortumab vedotina.

### **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**

#### Rastreabilidade

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 imunomediadas

Ocorreram reações adversas imunomediadas, incluindo casos graves e fatais, em doentes a receber pembrolizumab. A maioria das reações adversas imunomediadas 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 imunomediadas após a última dose de pembrolizumab. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas imunomediadas que afetem mais do que um sistema do organismo.

Na suspeita de reações adversas imunomediadas, 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  $\leq 1$ , 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 imunomediadas não podem ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos.

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

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

Dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após tratamento com inibidor de *checkpoint* imunitário em doentes com doença autoimune (DAI) pré-existente pode estar aumentado quando comparado com o risco em doentes sem DAI pré-existente. Adicionalmente, foram frequentes as crises da DAI subjacente, mas a maioria foi ligeira e controlável.

#### Pneumonite imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediada

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  $\geq 3$ ) 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 imunomediada

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  $\geq 2$  (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 imunomediadas

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 imunomediadas 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 de Grau 2 até que o acontecimento esteja controlado com substituição hormonal. Pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido perante insuficiência suprarrenal ou hipofisite sintomática 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  até recuperação para Grau  $\leq 1$ . 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 imunomediadas

Foram notificadas reações cutâneas imunomediadas 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  $\leq 1$  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 imunomediadas

Em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização, foram notificadas as seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite não infecciosa, hipoparatiroidismo e pericardite (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  $\leq 1$  e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para  $\leq 10$  mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunomediada 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 injeção deve ser interrompida e pembrolizumab interrompido definitivamente (ver secção 4.2). Doentes com

reações 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.

#### Utilização de pembrolizumab em combinação com quimioterapia

Em doentes com idade  $\geq 75$  anos, pembrolizumab em combinação com quimioterapia deve utilizar-se com precaução, após cuidadosa avaliação individual do potencial benefício/risco (ver secção 5.1).

#### 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 2 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 $\geq 10$

As características de base e prognóstico da doença da população em estudo no KEYNOTE-052 incluiu uma proporção de doentes elegíveis para uma combinação com base em carboplatina, para os quais o benefício foi avaliado num estudo comparativo (KEYNOTE-361). No KEYNOTE-361 foi observado um maior número de mortes durante os primeiros 6 meses de tratamento seguido por um benefício de sobrevivência a longo prazo com pembrolizumab em monoterapia em comparação com a quimioterapia (ver secção 5.1). Não conseguiram identificar-se fatores específicos associados a mortes precoces. Os médicos devem ter em consideração o início retardado do efeito de pembrolizumab antes de iniciar o tratamento em doentes com carcinoma urotelial que são considerados elegíveis para tratamento em combinação com quimioterapia contendo carboplatina. KEYNOTE-052 também incluiu 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 CPNPC

De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas da terapêutica combinada 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 CPNPC 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).

##### Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CCECP

De um modo geral, é observado que a frequência das reações adversas da terapêutica combinada 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 tratamento de doentes com carcinoma do endométrio MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente

Não está disponível uma comparação direta de pembrolizumab utilizado em combinação com lenvatinib e pembrolizumab em monoterapia. Os médicos devem considerar a relação risco/benefício das opções de tratamento disponíveis (pembrolizumab em monoterapia ou pembrolizumab em combinação com lenvatinib) antes de iniciar o tratamento em doentes com carcinoma do endométrio MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente.

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  $\geq 75$  anos. Os dados de segurança de pembrolizumab em doentes  $\geq 75$  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). As 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).

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CRC MSI-H/dMMR

No KEYNOTE-177, as taxas de risco para os acontecimentos de sobrevivência global foram maiores para pembrolizumab em comparação com quimioterapia para os primeiros quatro meses de tratamento, seguido por um benefício de sobrevivência a longo prazo para pembrolizumab (ver secção 5.1).

Utilização de pembrolizumab para tratamento em primeira linha de doentes com CVB

Colangite e infeções das vias biliares não são pouco frequentes em doentes com CVB. Foram notificados acontecimentos de colangite no KEYNOTE-966 em ambos os grupos de tratamento (11,2% [n=59] dos participantes no braço de pembrolizumab com quimioterapia e 10,3% [n=55] dos participantes no braço de placebo com quimioterapia). Os doentes com stents e drenos biliares (n=74) tinham risco aumentado de colangite e infeções das vias biliares no KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] dos participantes no braço de pembrolizumab com quimioterapia vs. 29,3% [n=12] dos participantes no braço de placebo com quimioterapia). Os doentes com CVB (especialmente os que tenham stents biliares) devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de colangite ou infeções das vias biliares antes do início do tratamento e regularmente a partir daí.

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com as seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no SNC; estado de performance ECOG  $\geq 2$  (exceto para carcinoma urotelial e CCR); infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C (exceto para CVB); 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 imunossuppressores e com história de reações adversas imunomediadas 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 alterações renais (creatinina  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ) ou hepáticas (bilirrubina  $> 1,5 \times \text{LSN}$ , ALT e AST  $> 2,5 \times \text{LSN}$  na ausência de metástases hepáticas) clinicamente significativas no início do estudo foram excluídos dos estudos clínicos, 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).

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

#### Excipientes com efeito conhecido

##### Polissorbato

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de solução. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

##### Sódio

KEYTRUDA solução injetável contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### Cartão 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 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 imunossuppressores 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 imunossuppressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunomediadas (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 contraceptivos 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 de 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 secção 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 secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Pembrolizumab é mais frequentemente associado a reações adversas imunomediadas. 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"). As frequências incluídas abaixo e na Tabela 2 são baseadas em todas as reações adversas ao medicamento notificadas, independentemente da avaliação de causalidade pelo investigador.

#### Formulação subcutânea

O perfil de segurança de KEYTRUDA solução injetável em combinação com quimioterapia contendo duplete de platina (avaliado em 126 e 251 doentes tratados com as formulações intravenosa e subcutânea, respetivamente) foi em geral consistente com o perfil de segurança conhecido de pembrolizumab intravenoso em combinação com quimioterapia, com reação no local de injeção como reação adversa adicional (2,4% no braço de pembrolizumab subcutâneo), todas de Grau 1.

#### Pembrolizumab em monoterapia (ver secção 4.2)

A segurança de pembrolizumab intravenoso em monoterapia foi avaliada em 7631 doentes com vários tipos de tumores em quatro doses (2 mg/kg pc a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg pc a cada 2 ou 3 semanas) em estudos clínicos. Nesta população de doentes, o tempo mediano de observação foi de 8,5 meses (intervalo: 1 dia a 39 meses) e as reações adversas mais frequentes com pembrolizumab foram fadiga (31%), diarreia (22%) e náuseas (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 imunomediadas e reações graves relacionadas com perfusão (ver secção 4.4). As incidências de reações adversas imunomediadas foram de 37% para todos os Graus e 9% para Graus 3-5 para pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante e 25% para todos os Graus e 6% para Graus 3-5 no contexto metastático. Não foram identificadas reações adversas imunomediadas novas no contexto adjuvante.

*Pembrolizumab em combinação com quimioterapia, radioterapia (RT) ou quimiorradioterapia (QRT) (ver secção 4.2)*

Quando pembrolizumab é administrado em combinação, consultar o RCM dos componentes da terapêutica combinada respetivos antes do início do tratamento.

A segurança de pembrolizumab intravenoso em combinação com quimioterapia, RT ou QRT foi avaliada em 6695 doentes com vários tipos de tumores que receberam 200 mg, 2 mg/kg pc ou 10 mg/kg pc de pembrolizumab a cada 3 semanas, em estudos clínicos. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram náuseas (51%), anemia (50%), diarreia (35%), fadiga (35%), obstipação (32%), vômito (27%), número de neutrófilos diminuído (26%) e apetite diminuído (26%). A incidência de reações adversas de Graus 3-5 em doentes com CPNPC foi de 69% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 61% para a quimioterapia isolada, em doentes com CCECP foi de 80% para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia ou RT com ou sem quimioterapia) e 79% para a quimioterapia mais cetuximab ou RT com ou sem quimioterapia, em doentes com carcinoma do esôfago foi de 86% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 83% para a quimioterapia isolada, em doentes com CMTN foi de 80% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 77% para a quimioterapia isolada, em doentes com cancro do colo do útero foi de 77% para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia com ou sem bevacizumab ou em combinação com QRT) e 71% para a quimioterapia com ou sem bevacizumab ou QRT isolada, em doentes com cancro gástrico foi de 74% para a terapêutica combinada com pembrolizumab (quimioterapia com ou sem trastuzumab) e 68% para a quimioterapia com ou sem trastuzumab, em doentes com carcinoma das vias biliares foi de 85% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 84% para a quimioterapia isolada, em doentes com CE foi de 59% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 46% para a quimioterapia isolada e em doentes com mesotelioma pleural maligno foi de 44% para a terapêutica combinada com pembrolizumab e 30% para a quimioterapia isolada.

*Pembrolizumab em combinação com inibidor da tirosina cinase (TCI) (ver secção 4.2)*

Quando pembrolizumab é administrado em combinação com axitinib ou lenvatinib, consultar o RCM de axitinib ou lenvatinib antes do início do tratamento. Para informação de segurança adicional de lenvatinib relacionada com CCR avançado ver o RCM de Kisplyx e para CE avançado ver o RCM de Lenvima. Para informação de segurança adicional de axitinib para enzimas hepáticas elevadas ver também a secção 4.4.

A segurança de pembrolizumab intravenoso em combinação com axitinib ou lenvatinib em CCR avançado e em combinação com lenvatinib em CE avançado foi avaliado em estudos clínicos num total de 1456 doentes com CCR avançado ou CE avançado a receberem 200 mg de pembrolizumab a cada 3 semanas e axitinib 5 mg duas vezes por dia ou lenvatinib 20 mg uma vez por dia, conforme adequado. Nestas populações de doentes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (58%), hipertensão (54%), hipotireoidismo (46%), fadiga (41%), apetite diminuído (40%), náuseas (40%), artralgia (30%), vômito (28%), peso diminuído (28%), disfonia (28%), dor abdominal (28%), proteinúria (27%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (26%), erupção cutânea (26%), estomatite (25%), obstipação (25%), dor musculoesquelética (23%), cefaleia (23%) e tosse (21%). As reações adversas de grau 3-5 em doentes com CCR foram de 80% para pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib e 71% para sunitinib isoladamente. Em doentes com CE, as reações adversas de grau 3-5 foram de 89% para pembrolizumab em combinação com lenvatinib e 73% para quimioterapia isoladamente.

*Resumo tabelado de reações adversas*

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de pembrolizumab intravenoso em monoterapia ou em combinação com quimioterapia, RT ou QRT ou outros medicamentos antitumorais ou notificadas na utilização pós-comercialização são listadas na Tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); 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. Reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumab ou com os componentes da terapêutica combinada, administrados isoladamente, podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, apesar de estas reações não terem sido notificadas nos estudos clínicos da terapêutica combinada.

Para informação de segurança adicional quando pembrolizumab é administrado em combinação, ver o RCM dos respetivos componentes da terapêutica combinada.

**Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com pembrolizumab<sup>†</sup>**

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
<b>Infeções e infestações</b>			
Muito frequentes			infecção das vias urinárias
Frequentes	pneumonia	pneumonia	pneumonia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Muito frequentes	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia
Frequentes	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Pouco frequentes	leucopenia, trombocitopenia imune, eosinofilia	anemia hemolítica*, eosinofilia	eosinofilia
Raros	anemia hemolítica*, linfo-histiocitose hemofagocítica, aplasia dos glóbulos vermelhos puros	trombocitopenia imune	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Frequentes	reação associada a perfusão intravenosa*	reação associada a perfusão intravenosa*	reação associada a perfusão intravenosa*
Pouco frequentes	sarcoidose*		
Raros		sarcoidose	
Desconhecido	rejeição de transplante de órgão sólido		
<b>Doenças endócrinas</b>			
Muito frequentes	hipotireoidismo*	hipotireoidismo*	hipotireoidismo

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
Frequentes	hipertiroidismo	insuficiência suprarrenal*, hipertiroidismo*, tiroidite*	insuficiência suprarrenal*, hipertiroidismo, tiroidite*
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal*, hipofisite*, tiroidite*	hipofisite*	hipofisite*
Raros	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Muito frequentes	apetite diminuído	hipocaliemia, apetite diminuído	apetite diminuído
Frequentes	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia
Pouco frequentes	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Muito frequentes		insónia	
Frequentes	insónia		insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Muito frequentes	cefaleia	neuropatia periférica, cefaleia	cefaleia, disgeusia
Frequentes	tonturas, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	tonturas, disgeusia	tonturas, neuropatia periférica, letargia
Pouco frequentes	síndrome miasténica*, epilepsia	encefalite*, epilepsia, letargia	síndrome miasténica*, encefalite*
Raros	síndrome de Guillain-Barré*, encefalite*, mielite*, neurite ótica, meningite (asséptica)*	síndrome miasténica, síndrome de Guillain-Barré*, mielite, neurite ótica, meningite (asséptica)	neurite ótica
<b>Afeções oculares</b>			
Frequentes	olho seco	olho seco	olho seco
Pouco frequentes	uveíte*	uveíte*	uveíte*
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
<b>Cardiopatias</b>			
Frequentes	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)	arritmia cardíaca <sup>‡</sup> (incluindo fibrilhação auricular)
Pouco frequentes	miocardite, pericardite* derrame pericárdico	miocardite*, pericardite*, derrame pericárdico	miocardite, derrame pericárdico
<b>Vasculopatias</b>			
Muito frequentes			hipertensão
Frequentes	hipertensão	hipertensão	
Pouco frequentes		vasculite*	vasculite*
Raros	vasculite*		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse
Frequentes	pneumonite*	pneumonite*	pneumonite*
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Muito frequentes	diarreia, dor abdominal*, náuseas, vômito, obstipação	diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal*, obstipação	diarreia, dor abdominal*, náuseas, vômito, obstipação
Frequentes	colite*, boca seca	colite*, gastrite*, boca seca	colite*, pancreatite*, gastrite*, boca seca
Pouco frequentes	pancreatite*, gastrite*, ulceração gastrointestinal*	pancreatite*, ulceração gastrointestinal*	ulceração gastrointestinal*
Raros	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	perfuração do intestino delgado
Desconhecido			insuficiência pancreática exócrina, doença celíaca
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Frequentes	hepatite*	hepatite*	hepatite*
Raros	colangite esclerosante	colangite esclerosante*	

<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Muito frequentes	prurido*, erupção cutânea*	erupção cutânea*, alopecia, prurido*	erupção cutânea*, prurido*
Frequentes	reações cutâneas graves*, eritema, dermatite, pele seca, vitiligo*, eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves*, eritema, dermatite, pele seca, dermatite acneiforme, eczema	reações cutâneas graves*, dermatite, pele seca, eritema, dermatite acneiforme, alopecia
Pouco frequentes	psoríase, queratose liquenoide*, pápula, alterações da cor do cabelo	psoríase, queratose liquenoide*, vitiligo*, pápula	eczema, queratose liquenoide*, psoríase, vitiligo*, pápula, alterações da cor do cabelo
Raros	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólise epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, alterações da cor do cabelo	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Muito frequentes	dor musculoesquelética*, artralgia	dor musculoesquelética*, artralgia	artralgia, dor musculoesquelética*, miosite*, dor nas extremidades
Frequentes	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	artrite*
Pouco frequentes	tenossinovite*	tenossinovite*	tenossinovite*
Raros	síndrome de Sjogren	síndrome de Sjogren	síndrome de Sjogren
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Frequentes		insuficiência renal aguda	nefrite*
Pouco frequentes	nefrite*	nefrite*, cistite não infecciosa	
Raros	cistite não infecciosa		cistite não infecciosa
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	fadiga, astenia, edema*, pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema*	fadiga, astenia, edema*, pirexia



<b>Classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia</b>	<b>Em combinação com axitinib ou lenvatinib</b>
Frequentes	estado gripal, arrepios	estado gripal, arrepios, reação no local da injeção <sup>§</sup>	estado gripal, arrepios
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Muito frequentes		alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada	lipase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, creatininemia aumentada
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia, bilirrubinemia aumentada, creatininemia aumentada	bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, creatininemia aumentada, hipercalcemia	amilase aumentada, bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, hipercalcemia
Pouco frequentes	amilase aumentada	amilase aumentada	

<sup>†</sup>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.

<sup>‡</sup>Com base numa questão padrão incluindo bradiarritmias e taquiarritmias.

<sup>§</sup>Notificada num estudo fora do conjunto de dados agrupados (relacionado com a injeção subcutânea). A frequência baseia-se na exposição a KEYTRUDA solução injetável no MK-3475A-D77 e inclui reação no local da injeção, eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, induração no local de injeção e dor no local de injeção.

\*Os seguintes termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma situação clínica em vez de um acontecimento único:

- anemia hemolítica (anemia hemolítica autoimune e anemia hemolítica e teste de Coombs negativo)
- reação relacionada com a perfusão (hipersensibilidade ao fármaco, reação anafilática, reação anafilatoide, hipersensibilidade, reação de hipersensibilidade relacionada com a perfusão, síndrome de libertação de citocinas e doença do soro)
- sarcoidose (sarcoidose cutânea e sarcoidose pulmonar)
- hipotireoidismo (mixedema, hipotireoidismo imunomediado e hipotireoidismo autoimune)
- insuficiência suprarrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária e insuficiência suprarrenal primária)
- tiroidite (tiroidite autoimune, tiroidite silenciosa, anomalia da tiroide, tiroidite aguda e tiroidite imunomediada)
- hipertireoidismo (doença de Graves)
- hipofisite (hipofunção hipofisária e hipofisite linfocítica)
- diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidose diabética)

- síndrome miasténica (miastenia grave, incluindo exacerbação)
- encefalite (encefalite autoimune e encefalite não infecciosa)
- síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axónica e polineuropatia desmielinizante)
- mielite (incluindo mielite transversa)
- meningite asséptica (meningite e meningite não infecciosa)
- uveíte (coriorretinite, irite e iridociclite)
- miocardite (miocardite autoimune)
- pericardite (pericardite autoimune, pleuropericardite e miopericardite)
- vasculite (vasculite do sistema nervoso central, aortite e arterite de células gigantes)
- pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização, pneumonite imunomediada, doença pulmonar imunomediada e doença pulmonar autoimune)
- dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior)
- colite (colite microscópica, enterocolite, enterocolite hemorrágica, colite autoimune e enterocolite imunomediada)
- gastrite (gastrite erosiva, gastrite hemorrágica e gastrite imunomediada)
- pancreatite (pancreatite autoimune, pancreatite aguda e pancreatite imunomediada)
- ulceração gastrointestinal (úlceras gástricas e úlceras duodenais)
- hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por fármacos e hepatite aguda)
- colangite esclerosante (colangite imunomediada)
- prurido (urticária, urticária papular e prurido genital)
- erupção cutânea (erupção eritematosa, erupção folicular, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa e erupção cutânea genital)
- reações cutâneas graves (erupção exfoliativa, pénfigo, e os seguintes com Grau  $\geq 3$ : vasculite cutânea, dermatite bolhosa, dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, líquen plano, líquen plano oral, pénfigoide, prurido, prurido genital, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculopapular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, necrose cutânea e erupção cutânea tóxica)
- vitiligo (despigmentação da pele, hipopigmentação da pele e hipopigmentação da pálpebra)
- queratose liquenoide (líquen plano e líquen esclero-atrófico)
- dor musculoesquelética (desconforto musculoesquelético, dorralgia, rigidez musculoesquelética, dor no peito musculoesquelética e torcicolo)
- miosite (mialgia, miopatia, miosite necrosante, polimialgia reumática e rabdomiólise)
- artrite (inchaço das articulações, poliartrite, derrame articular, artrite autoimune e artrite imunomediada)
- tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão)
- nefrite (nefrite autoimune, nefrite imunomediada, nefrite tubulointersticial e falência renal, falência renal aguda ou lesão renal aguda com evidência de nefrite, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite aguda)
- 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)

#### *Pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina (ver secção 4.2)*

Quando pembrolizumab é administrado em combinação com enfortumab vedotina, consultar o RCM de enfortumab vedotina antes do início do tratamento.

A segurança de pembrolizumab intravenoso em combinação com enfortumab vedotina foi avaliada em 564 doentes com carcinoma urotelial irredutível ou metastático aos quais foram administrados 200 mg de pembrolizumab no Dia 1 e enfortumab vedotina 1,25 mg/kg nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.

Em geral, observou-se que a incidência de reações adversas para pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina foi superior a pembrolizumab em monoterapia refletindo a contribuição de enfortumab vedotina e a duração mais longa do tratamento com a terapêutica combinada.

As reações adversas foram normalmente semelhantes às observadas em doentes aos quais foi administrado pembrolizumab ou enfortumab vedotina em monoterapia. A incidência de erupção maculopapular foi 36% para todos os graus (10% para graus 3-4), sendo superior à observada com pembrolizumab em monoterapia.

Normalmente, as frequências de acontecimentos adversos foram superiores em doentes com idade  $\geq 65$  anos comparativamente a  $< 65$  anos de idade, em especial para acontecimentos adversos graves (56,3% e 35,3%, respetivamente) e acontecimentos  $\geq$  grau 3 (80,3% e 64,2%, respetivamente), semelhante ao observado com o comparador quimioterapia.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados para as seguintes reações adversas imunomediadas baseiam-se em doentes que receberam pembrolizumab intravenoso em quatro doses (2 mg/kg pc a cada 3 semanas, 10 mg/kg pc 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 secção 4.4.

#### Reações adversas imunomediadas (ver secção 4.4)

##### *Pneumonite imunomediada*

Ocorreu pneumonite em 324 (4,2%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) e 9 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,9 meses (intervalo: 2 dias a 27,2 meses). A duração mediana foi 2,0 meses (intervalo: 1 dia a 51,0+ 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 (3,9%). A pneumonite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 131 (1,7%) doentes. A pneumonite resolveu-se em 196 doentes, 6 com sequelas.

Em doentes com CPNPC, ocorreu pneumonite em 230 (6,1%), incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) e 10 (0,3%), respetivamente. Em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático ocorreu pneumonite em 8,9% com uma história prévia de radioterapia torácica. Em doentes com LHc, a incidência de pneumonite (todos os Graus) variou de 5,2% a 10,8% para doentes com LHc no KEYNOTE-087 (n=210) e no KEYNOTE-204 (n=148), respetivamente.

##### *Colite imunomediada*

Ocorreu colite em 158 (2,1%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 49 (0,6%), 82 (1,1%) e 6 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da colite foi 4,3 meses (intervalo: 2 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 1,1 mês (intervalo: 1 dia a 45,2 meses). A colite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 48 (0,6%) doentes. A colite resolveu-se em 132 doentes, 2 com sequelas. Em doentes com carcinoma colorretal tratados com pembrolizumab em monoterapia (n=153), a incidência de colite foi de 6,5% (todos os Graus) com 2,0% de Grau 3 e 1,3% de Grau 4.

##### *Hepatite imunomediada*

Ocorreu hepatite em 80 (1,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 12 (0,2%), 55 (0,7%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hepatite foi 3,5 meses (intervalo: 8 dias a 26,3 meses). A duração mediana foi 1,3 meses (intervalo: 1 dia a 29,0+ meses). A hepatite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 37 (0,5%) doentes. A hepatite resolveu-se em 60 doentes.

##### *Nefrite imunomediada*

Ocorreu nefrite em 37 (0,5%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 11 (0,1%), 19 (0,2%) e 2 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab em monoterapia, respetivamente. O tempo mediano para o início da nefrite foi 4,2 meses (intervalo: 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (intervalo: 6 dias a 28,2+ meses). A nefrite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 17 (0,2%) doentes. A nefrite resolveu-se em 25 doentes, 5 com sequelas. Em doentes com CPNPC 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 imunomediadas*

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 74 (1,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 34 (0,4%), 31 (0,4%) e 4 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da insuficiência suprarrenal foi 5,4 meses (intervalo: 1 dia a 23,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo: 3 dias a 40,1+ meses). A insuficiência suprarrenal causou a interrupção definitiva de

pembrolizumab em 13 (0,2%) doentes. A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 28 doentes, 11 com sequelas.

Ocorreu hipofisite em 52 (0,7%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 23 (0,3%), 24 (0,3%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hipofisite foi 5,9 meses (intervalo: 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,6 meses (intervalo: 3 dias a 48,1+ meses). A hipofisite causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 14 (0,2%) doentes. A hipofisite resolveu-se em 23 doentes, 8 com sequelas.

Ocorreu hipertiroidismo em 394 (5,2%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 108 (1,4%) e 9 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipertiroidismo foi 1,4 meses (intervalo: 1 dia a 23,2 meses). A duração mediana foi 1,6 meses (intervalo: 4 dias a 43,1+ meses). O hipertiroidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 4 (0,1%) doentes. O hipertiroidismo resolveu-se em 326 (82,7%) doentes, 11 com sequelas. Em doentes com melanoma, CPNPC e CCR tratados com pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante (n=2060), a incidência de hipertiroidismo foi de 11,0%, em que a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2.

Ocorreu hipotiroidismo em 939 (12,3%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 687 (9,0%) e 8 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipotiroidismo foi 3,4 meses (intervalo: 1 dia a 25,9 meses). A duração mediana não foi alcançada (intervalo: 2 dias a 63,0+ meses). O hipotiroidismo causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 6 (0,1%) dos doentes. O hipotiroidismo resolveu-se em 216 (23,0%) doentes, 16 com sequelas. Em doentes com LHC (n=389) a incidência de hipotiroidismo foi de 17%, todos de Grau 1 ou 2. Em doentes com CCECP recorrente ou metastático 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 recorrente ou metastático 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. Em doentes com CCECP localmente avançado ressecável tratados com pembrolizumab como tratamento neoadjuvante e em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante para tratamento adjuvante (n=361), a incidência de hipotiroidismo foi de 24,7%, todos de Grau 1 ou 2. Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib (n=1456), a incidência de hipotiroidismo foi de 46,2% (todos os Graus) com 0,8% para Grau 3 ou 4. Em doentes com melanoma, CPNPC e CCR tratados com pembrolizumab em monoterapia no contexto adjuvante (n=2060), a incidência de hipotiroidismo foi de 18,5%, em que a maioria dos casos foi de Grau 1 ou 2.

#### *Reações adversas cutâneas imunomediadas*

As reações cutâneas imunomediadas graves ocorreram em 130 (1,7%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) e 1 (< 0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início das reações cutâneas graves foi 2,8 meses (intervalo: 2 dias a 25,5 meses). A duração mediana foi de 1,9 meses (intervalo: 1 dia a 47,1+ meses). As reações cutâneas graves levaram à interrupção definitiva de pembrolizumab em 18 (0,2%) doentes. As reações cutâneas graves resolveram-se em 95 doentes, 2 com sequelas.

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 14 doentes no KEYNOTE-013 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 6 doentes desenvolveram GVHD aguda e 1 doente desenvolveu GVHD crónica, nenhuma das quais foi fatal. Dois doentes desenvolveram VOD hepática, uma das quais foi fatal. Um doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

Dos 32 doentes no KEYNOTE-087 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 16 doentes desenvolveram GVHD aguda e 7 doentes desenvolveram GVHD crónica,

duas das quais foram fatais. Nenhum doente desenvolveu VOD hepática. Nenhum doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

Dos 14 doentes no KEYNOTE-204 que foram submetidos a HSCT alogénico após tratamento com pembrolizumab, 8 doentes desenvolveram GVHD aguda e 3 doentes desenvolveram GVHD crónica, nenhuma das quais foi fatal. Nenhum doente desenvolveu VOD hepática. Um doente desenvolveu síndrome de rejeição do enxerto.

#### 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  $\geq 3$  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: 9,9% para linfócitos diminuídos, 7,3% para sódio diminuído, 5,7% para hemoglobina diminuída, 4,6% para glucose aumentada, 4,5% para fosfato diminuído, 3,1% para ALT aumentada, 2,9% para AST aumentada, 2,6% para fosfatase alcalina aumentada, 2,2% para potássio diminuído, 2,1% para neutrófilos diminuídos, 1,7% para bilirrubina aumentada, 1,7% para plaquetas diminuídas, 1,7% para potássio aumentado, 1,6% para cálcio aumentado, 1,4% para albumina diminuída, 1,3% para cálcio diminuído, 1,2% para creatinina aumentada, 0,8% para leucócitos diminuídos, 0,8% 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, RT ou QRT, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para um resultado laboratorial alterado de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 36,2% para neutrófilos diminuídos, 31,9% para linfócitos diminuídos, 23,7% para leucócitos diminuídos, 20,3% para hemoglobina diminuída, 11,8% para plaquetas diminuídas, 9,6% para sódio diminuído, 7,8% para potássio diminuído, 7,2% para fosfato diminuído, 5,5% para glucose aumentada, 5,2% para ALT aumentada, 4,6% para AST aumentada, 3,4% para cálcio diminuído, 3,0% para bilirrubina aumentada, 3,0% para potássio aumentado, 2,9% para creatinina aumentada, 2,4% para fosfatase alcalina aumentada, 2,2% para albumina diminuída, 1,6% para cálcio aumentado, 0,8% para glucose diminuída e 0,4% para sódio aumentado.

Em doentes tratados com pembrolizumab em combinação com axitinib ou lenvatinib, a proporção de doentes que tiveram resultados laboratoriais alterados da linha de base para Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 23,0% para lipase aumentada (não medida em doentes com pembrolizumab e axitinib), 12,3% para linfócitos diminuídos, 11,4% para sódio diminuído, 11,2% para amilase aumentada, 11,2% para triglicéridos aumentados, 10,4% para ALT aumentada, 8,9% para AST aumentada, 7,8% para glucose aumentada, 6,8% para fosfato diminuído, 6,1% para potássio diminuído, 5,1% para potássio aumentado, 4,5% para colesterol aumentado, 4,4% para creatinina aumentada, 4,2% para hemoglobina diminuída, 4,0% para neutrófilos diminuídos, 3,1% para fosfatase alcalina aumentada, 3,0% para plaquetas diminuídas, 2,8% para bilirrubina aumentada, 2,2% para cálcio diminuído, 2,2% para magnésio aumentado, 1,7% para leucócitos diminuídos, 1,5% para magnésio diminuído, 1,5% para INR de protrombina aumentado, 1,4% para glucose diminuída, 1,2% para albumina diminuída, 1,0% para cálcio aumentado, 0,4% para sódio aumentado e 0,1% para hemoglobina aumentada.

### Imunogenicidade

Num estudo clínico realizado em doentes tratados com administração subcutânea de KEYTRUDA solução injetável 790 mg a cada 6 semanas ou administração intravenosa de pembrolizumab 400 mg a cada 6 semanas, com uma duração de tratamento mediana com pembrolizumab subcutâneo a ultrapassar os 6 meses (intervalo: 1 dia a 12,5 meses), 1,4% (3/211) dos doentes desenvolveram anticorpos anti-pembrolizumab emergentes do tratamento e 0,5% (1/211) desenvolveram anticorpos neutralizantes. No braço de pembrolizumab intravenoso, 0,9% (1/114) dos doentes desenvolveram anticorpos anti-pembrolizumab emergentes do tratamento e 0% (0/114) desenvolveram anticorpos neutralizantes. Não houve evidência de alteração da farmacocinética ou do perfil de segurança com desenvolvimento de anticorpos de ligação ou neutralizantes anti-pembrolizumab. O perfil de imunogenicidade de pembrolizumab subcutâneo foi consistente com o perfil de imunogenicidade conhecido de pembrolizumab intravenoso.

A incidência de anticorpos anti-bera-hialuronidase alfa recombinante emergentes do tratamento foi de 1,5% (3/194) com títulos baixos notificados para os 3 indivíduos e sem concentração sistêmica detetável de bera-hialuronidase alfa recombinante. Não se sabe qual a relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-bera-hialuronidase alfa recombinante após tratamento com pembrolizumab subcutâneo.

### População pediátrica

#### *Formulação subcutânea*

A segurança de pembrolizumab solução injetável em doentes pediátricos não foi estabelecida em estudos clínicos.

#### *Formulação intravenosa*

A segurança de pembrolizumab em monoterapia foi avaliada em 161 doentes pediátricos com idade dos 9 meses aos 17 anos com melanoma avançado, linfoma ou com tumores sólidos PD-L1 positivos em estadio avançado, em recaída ou refratários com 2 mg/kg pc a cada 3 semanas na Fase I/II do estudo KEYNOTE-051. A população com LHc (n=22) incluiu doentes dos 11 aos 17 anos de idade. O perfil de segurança nos 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 (33%), vômito (30%), cefaleia (26%), dor abdominal (22%), anemia (21%), tosse (21%) e obstipação (20%). A maioria das reações adversas notificadas em monoterapia foram de gravidade Graus 1 ou 2. Setenta e seis (47,2%) doentes tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 5, dos quais 5 (3,1%) 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. Não estão atualmente disponíveis dados de segurança a longo prazo de pembrolizumab em adolescentes com melanoma em estadio IIB, IIC e III tratados em contexto adjuvante.

### 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, inibidores do PD-1/PDL-1 (Proteína de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF02

KEYTRUDA solução injetável contém a substância ativa pembrolizumab, de onde provém o efeito terapêutico deste medicamento, e bera-hialuronidase alfa recombinante (uma variante da hialuronidase PH20 humana), uma enzima que cliva ácido hialurônico temporária e localmente. O ácido hialurônico é um polissacarídeo que se encontra na matriz extracelular do tecido subcutâneo. A atividade da bera-hialuronidase alfa recombinante resulta em dispersão e permeabilidade melhoradas, o que facilita a distribuição dos medicamentos coadministrados por via subcutânea.

#### 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 antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

O efeito anti-angiogénico de lenvatinib (multi-ITC) em combinação com o efeito de estimulante imunitário de pembrolizumab (anti-PD-1) resulta num microambiente do tumor com maior ativação das células T para ajudar a ultrapassar a resistência primária e adquirida à imunoterapia e pode melhorar as respostas tumorais comparativamente a ambos os tratamentos isoladamente. Em modelos murínicos pré-clínicos, PD-1 adicionalmente a inibidores da TCI demonstraram atividade antitumoral melhorada comparativamente a ambos os agentes isoladamente.

#### Eficácia e segurança clínicas

As doses intravenosas de pembrolizumab de 2 mg/kg pc cada 3 semanas, 10 mg/kg pc cada 3 semanas e 10 mg/kg pc cada 2 semanas foram avaliadas em estudos clínicos de melanoma ou CPNPC 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 pc cada 3 semanas e 400 mg cada 6 semanas para pembrolizumab intravenoso nos vários esquemas posológicos aprovados.

As exposições às doses de 790 mg a cada 6 semanas ou 395 mg a cada 3 semanas de pembrolizumab subcutâneo estão dentro do intervalo de exposições às doses de pembrolizumab intravenoso.

#### *Formulação subcutânea*

#### Estudo MK-3475A-D77

O estudo MK-3475A-D77 foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, com controlo ativo conduzido para comparar pembrolizumab subcutâneo com pembrolizumab intravenoso, ambos em combinação com quimioterapia, em doentes com CPNPC metastático, escamoso ou não escamoso que não tivessem recebido tratamento sistémico prévio para CPNPC metastático e não tivessem alterações genómicas tumorais EGFR, ALK ou ROS1. O estudo MK-3475A-D77 foi desenhado para avaliar a não-inferioridade da AUC<sub>0-6sems</sub> de pembrolizumab no Ciclo 1 com base em modelos e a C<sub>vale</sub> no estado estacionário (Ciclo 3) de pembrolizumab subcutâneo comparativamente a pembrolizumab intravenoso (parâmetro de avaliação primária). Os parâmetros de avaliação secundária incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e sobrevivência livre de progressão (PFS) conforme avaliadas por revisão central

independente em ocultação (*blinded independent central review* - BICR) utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos ([RECIST], versão 1.1) e sobrevivência global (OS).

Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou que tivessem recebido mais de 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. A aleatorização foi estratificada por estado de performance ECOG (0 vs. 1), histologia (escamosa vs. não-escamosa), TPS PD-L1 (< 50% vs. ≥ 50%) e região geográfica (Ásia Oriental vs. América do Norte/Europa Ocidental/Austrália/Nova Zelândia vs. Resto do mundo).

Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receberem pembrolizumab 790 mg por via subcutânea a cada 6 semanas com quimioterapia contendo duplete de platina ou pembrolizumab 400 mg por via intravenosa a cada 6 semanas com quimioterapia contendo duplete de platina. Os esquemas de quimioterapia com base na histologia são os seguintes:

- CPNPC não escamoso: pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e quimioterapia contendo platina (cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5 mg/ml/min) por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos de pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas.
- CPNPC escamoso: carboplatina AUC 6 mg/ml/min e um taxano (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias ou nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias) por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

O tratamento com pembrolizumab subcutâneo ou pembrolizumab intravenoso continuou até progressão da doença definida por RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou um máximo de 18 ciclos (aproximadamente 24 meses). O tratamento com pembrolizumab subcutâneo ou pembrolizumab intravenoso poderia ser reiniciado para progressão subsequente da doença e administrado durante até 9 ciclos adicionais (aproximadamente 1 ano). A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas até à semana 18, a cada 9 semanas até à semana 45 e a cada 12 semanas daí em diante.

Nos 377 doentes no Estudo MK-3475A-D77 (251 doentes no braço de pembrolizumab subcutâneo e 126 doentes no braço de pembrolizumab intravenoso), as características de base foram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 37 a 87); 53% com 65 anos ou mais e 14% com 75 anos ou mais; 71% de sexo masculino; 63% caucasianos, 29% asiáticos, 3% negros, 4% multirraciais; 31% hispânicos ou latinos; 35% e 65% com estado de performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente. Dezanove por cento tinham TPS PD-L1 ≥ 50%; 34% tinham tumores com histologia escamosa e 66% tinham tumores com histologia não-escamosa; 9% com antecedentes de metástases cerebrais.

O tempo mediano que durou a administração de pembrolizumab 790 mg por via subcutânea foi 2 minutos (intervalo: 1 a 12 min).

O tempo de seguimento mediano foi 8,6 meses (intervalo: 0,2-16,4 meses). Os resultados de eficácia para ORR são apresentados na Tabela 3.



**Tabela 3: Resultados de eficácia no Estudo MK-3475A-D77**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab subcutâneo + Quimioterapia contendo duplete de platina n=251	Pembrolizumab intravenoso + Quimioterapia contendo duplete de platina n=126
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>		
ORR† % (IC 95%)	45,4% (39,1; 51,8)	42,1% (33,3; 51,2)
Diferença na ORR‡ (IC 95%)	3,5% (-7,0; 13,7)	

\* Análise descritiva

† Com base em doentes com uma melhor resposta global como resposta completa ou parcial confirmada

‡ Braço SC menos IV; com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado

### *Formulação intravenosa*

#### 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 pc a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab 3 mg/kg pc 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  $\geq 65$  anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo: 18-89]) e 98% eram caucasianos. Sessenta e cinco por cento dos doentes estava em estadió 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 PFS conforme avaliada por revisão de Avaliação Integrada de Radiologia e Oncologia [IRO] usando RECIST 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 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 4: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-006**

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

<sup>\*</sup> *Hazard ratio* (pembrolizumab em comparação com ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

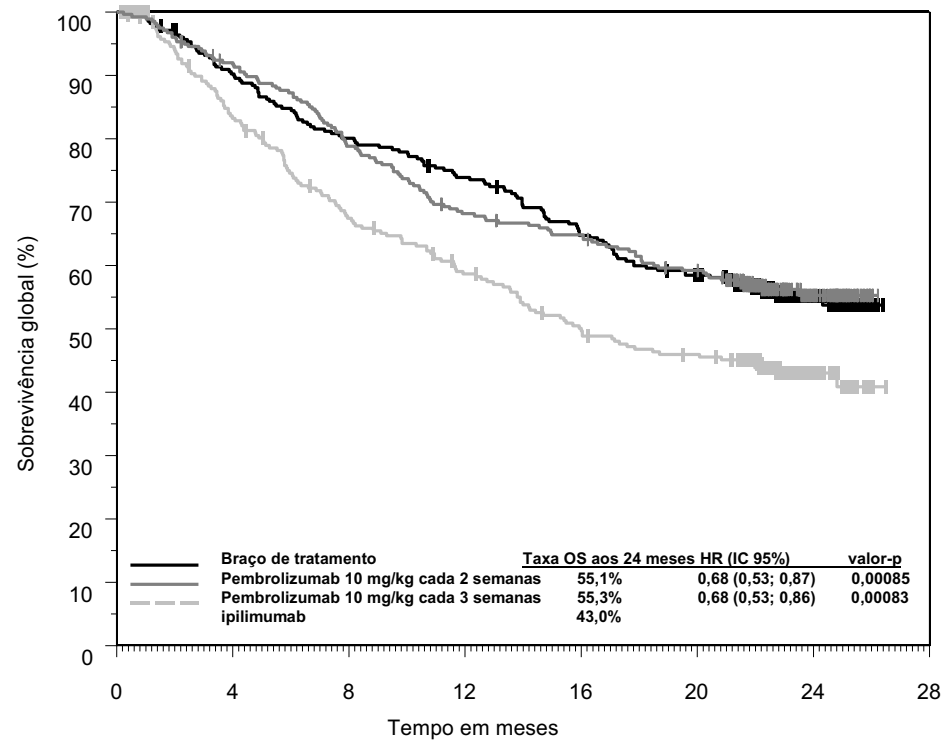
<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>‡</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>§</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

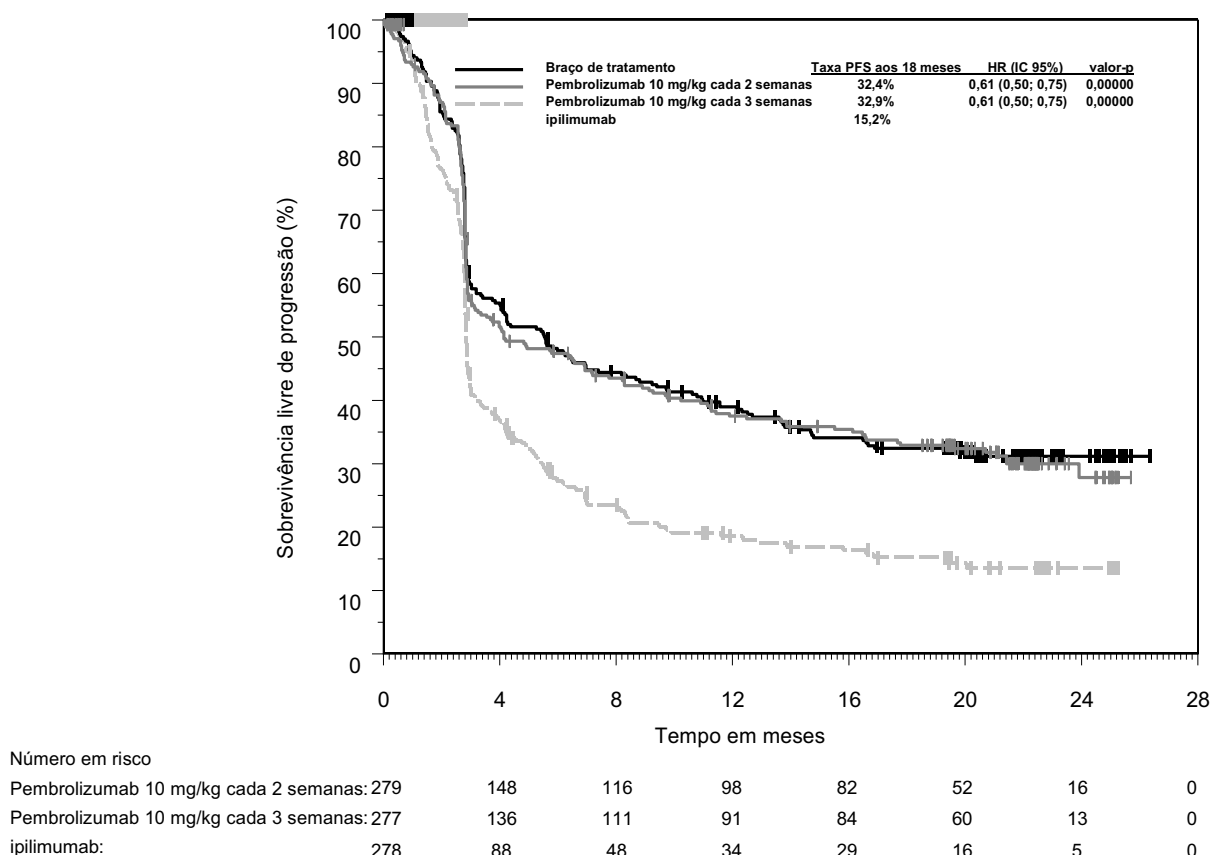
ND = não disponível

**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

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



**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 pc (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 imunossuppressores; outros critérios de exclusão foram história de reações adversas imunomediadas graves ou potencialmente fatais 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  $\geq$  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  $\geq$  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 pc ou 10 mg/kg pc de pembrolizumab a cada 3 semanas em regime em dupla ocultação.

Dos 540 doentes, 61% eram do sexo masculino, 43% tinha idade  $\geq 65$  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 5 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 potencialmente suscetíveis de causar confusão do *crossover*. Dos doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, 55% cruzaram e, subsequentemente, receberam tratamento com pembrolizumab.

**Tabela 5: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-002**

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

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

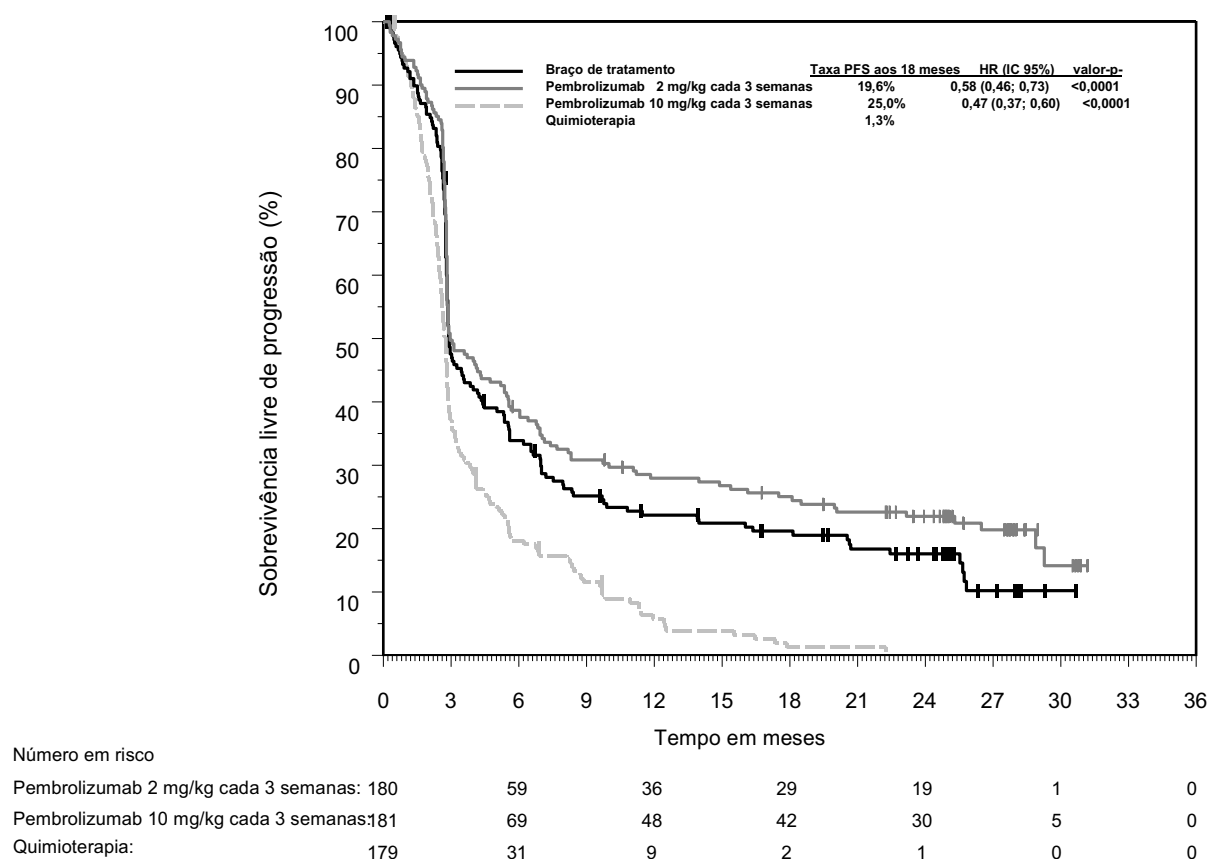
<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>‡</sup> Não estatisticamente significativo após ajuste para multiplicidade

<sup>§</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada na análise final

<sup>¶</sup> 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)**



**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 pc a cada 3 semanas ou 10 mg/kg pc 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 pc de pembrolizumab previamente tratados com ipilimumab, 53% eram do sexo masculino, 33% tinham idade  $\geq 65$  anos e a idade mediana foi de 59 anos (intervalo: 18-88). Apenas dois doentes não eram caucasianos. Oitenta e quatro por cento tinham estágio 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 pc de pembrolizumab, sem tratamento prévio com ipilimumab, 63% eram do sexo masculino, 35% tinham idade  $\geq 65$  anos, sendo a idade mediana 60 anos (intervalo: 35-80). Apenas um doente não era caucasiano. Sessenta e três por cento tinham estágio 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 6 resume os principais parâmetros de eficácia em doentes sem tratamento prévio ou previamente tratados com ipilimumab, a receber pembrolizumab numa dose de 2 mg/kg pc com base num período de seguimento mínimo de 30 meses para todos os doentes.

**Tabela 6: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-001**

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

**Tabela 7: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-002**

	<b>BRAF <i>wild type</i></b>		<b>mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF</b>	
<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas (n=136)</b>	<b>Quimioterapia (n=137)</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas (n=44)</b>	<b>Quimioterapia (n=42)</b>
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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 8.

**Tabela 8: Resultados de eficácia por estado da mutação BRAF no KEYNOTE-006**

	<b>BRAF <i>wild type</i></b>		<b>mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF</b>		<b>mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF</b>	
<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)</b>	<b>Ipilimumab (n=170)</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)</b>	<b>Ipilimumab (n=55)</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)</b>	<b>Ipilimumab (n=52)</b>
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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  $\geq 1\%$  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 retrospectivamente por ensaio de imuno-histoquímica (IHC) 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 9 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.



**Tabela 9: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-002**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas	Quimioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg pc cada 3 semanas	Quimioterapia
	<b>PD-L1 positivos</b>		<b>PD-L1 negativos</b>	
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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 10 resume os resultados de eficácia por expressão de PD-L1.

**Tabela 10: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-006**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg pc cada 2 ou 3 semanas (agrupado)	Ipilimumab
	<b>PD-L1 positivos</b>		<b>PD-L1 negativos</b>	
PFS <i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS <i>Hazard ratio</i> * (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 de 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-716: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com melanoma em estadio IIB ou IIC ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-716, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em doentes com melanoma em estadio IIB ou IIC ressecado. Um total de 976 doentes foram aleatorizados (1:1) para receberem pembrolizumab 200 mg a cada três semanas (ou a dose pediátrica [12 a 17 anos de idade] de 2 mg/kg por via intravenosa [até um máximo de 200 mg] a cada três semanas) (n=487) ou placebo (n=489), durante até um ano ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo estadio T da 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou melanoma da mucosa ou ocular não foram elegíveis. Doentes que receberam tratamento prévio para melanoma além de cirurgia não foram elegíveis. Os doentes foram submetidos a exames imagiológicos a cada seis meses desde a aleatorização até ao final do 4º ano e uma vez no ano 5 desde a aleatorização ou até recorrência, conforme o que ocorresse primeiro.

As características de base dos 976 doentes foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 16-87; 39% com 65 anos ou mais; 2 doentes adolescentes [um por braço de tratamento]); 60% de sexo masculino; e PS ECOG de 0 (93%) e 1 (7%). Sessenta e quatro por cento tinham estadio IIB e 35% tinham estadio IIC.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS) avaliada pelo investigador na população global, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (local, regional ou metástase à distância) ou morte, conforme o que ocorreu primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária foram a sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS) e OS na população global. A OS não foi formalmente avaliada aquando desta análise. O estudo demonstrou inicialmente uma melhoria estatisticamente significativa na RFS (HR 0,65; IC 95% 0,46; 0,92; valor-p = 0,00658) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada. Os resultados reportados da análise final pré-especificada para a RFS num seguimento mediano de 20,5 meses estão resumidos na Tabela 11. Os resultados atualizados da RFS num seguimento mediano de 38,5 meses foram consistentes com a análise final da RFS para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo (HR 0,62; IC 95% 0,49; 0,79) (ver Figura 4). O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DMFS (HR 0,64; IC 95% 0,47; 0,88; valor-p = 0,00292) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada num seguimento mediano de 26,9 meses. Os resultados notificados da análise final pré-especificada da DMFS num seguimento mediano de 38,5 meses estão resumidos na Tabela 11 e Figura 5.

**Tabela 11: Resultados de eficácia no KEYNOTE-716**

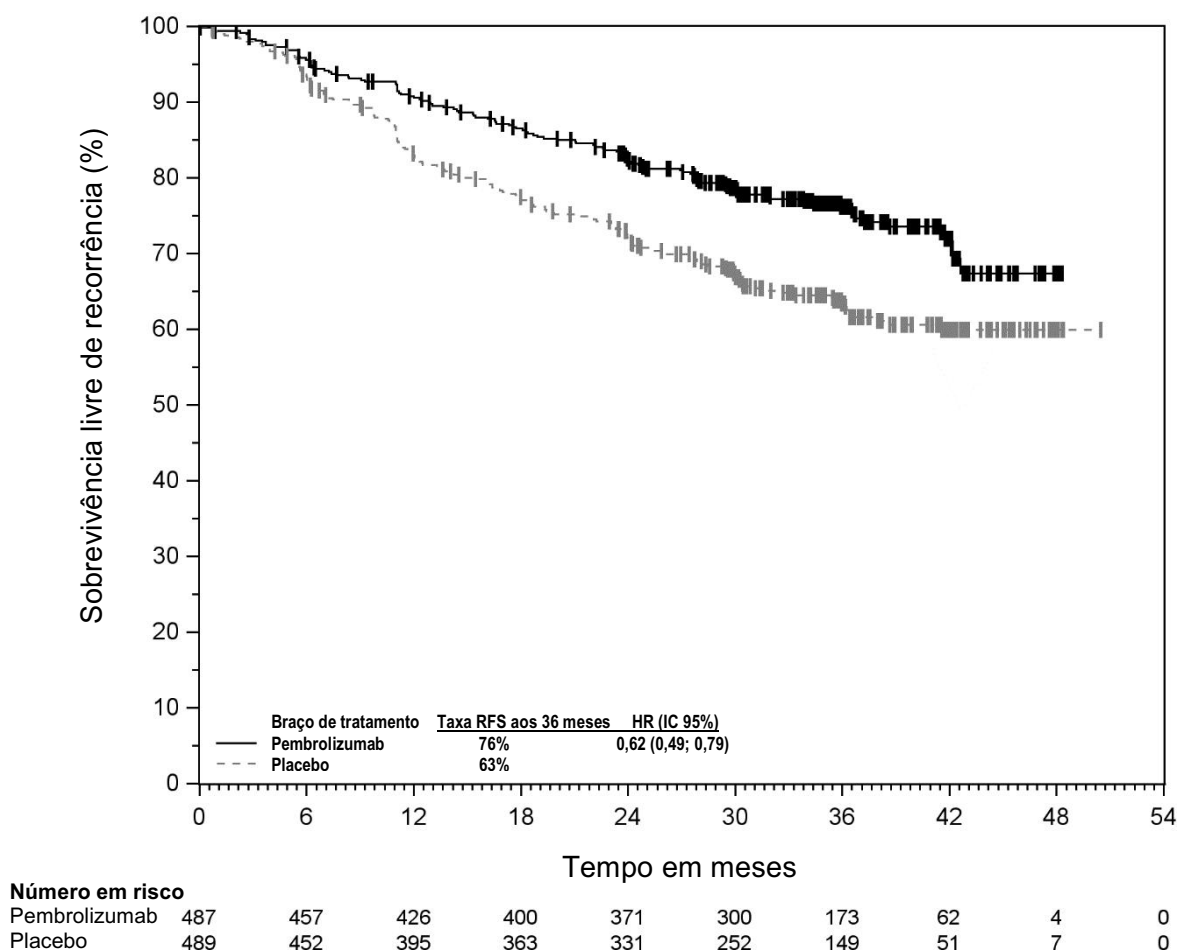
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=487	Placebo  n=489
RFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (29,9; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,45; 0,82)	
Valor-p (log-rank estratificado)†	0,00046	
DMFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

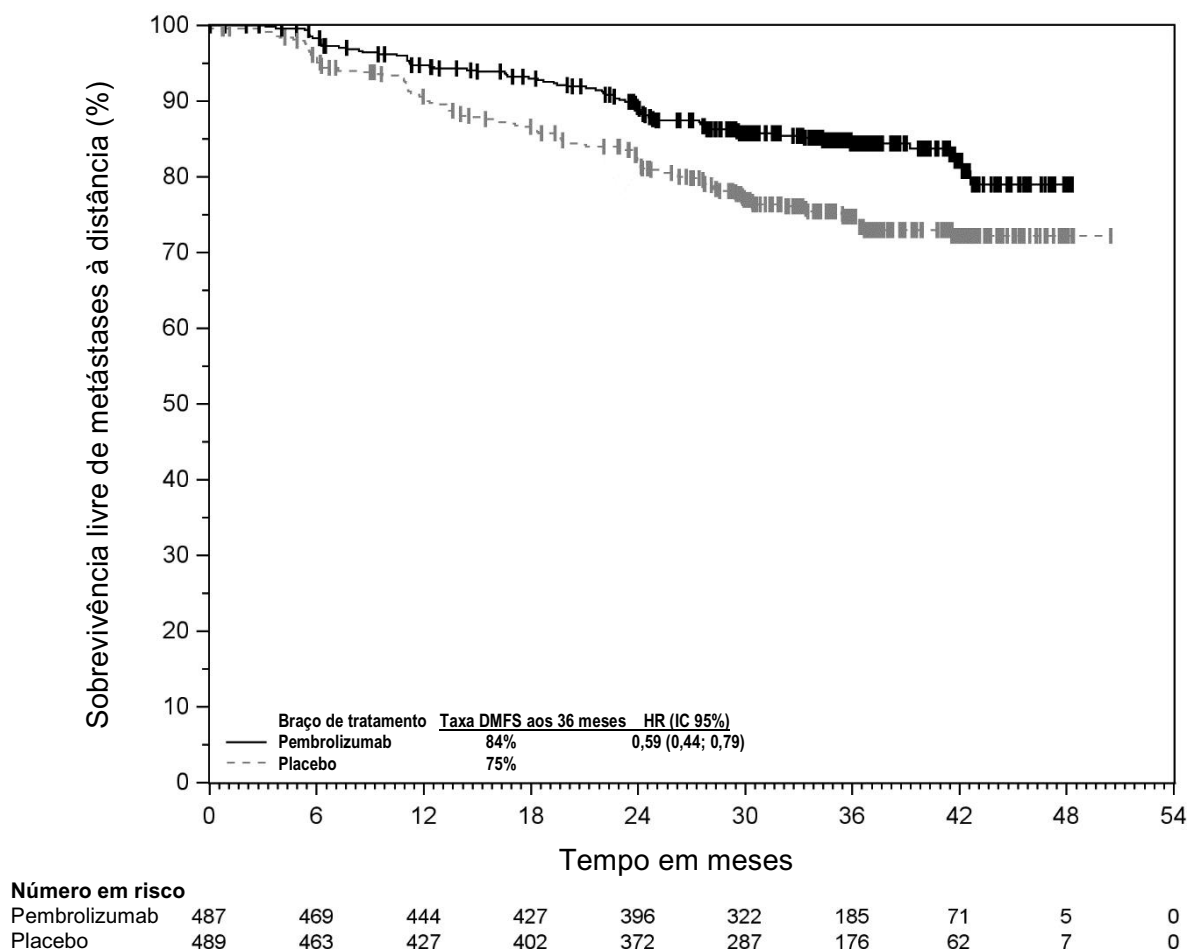
† Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado por estadio T da 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

NA = não alcançada

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-716 (população com intenção de tratar)**



**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de metástases à distância por braço de tratamento no KEYNOTE-716 (população com intenção de tratar)**



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

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-054, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em 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 1019 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 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) da 7ª edição do AJCC. Os doentes tinham que ter sido submetidos a dissecação 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 para a qual foi necessária 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 1019 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%). Dezas seis por cento tinham estadio IIIA; 46% tinham estadio IIIB; 18% tinham estadio IIIC (1-3 gânglios linfáticos positivos) e 20% tinham estadio IIIC ( $\geq 4$  gânglios linfáticos positivos); 50% tinham mutação BRAF V600 positiva e 44% tinham BRAF *wild-type*. A expressão de PD-L1 foi testada retrospectivamente por método de IHC com o anticorpo anti PD-L1 22C3; 84% dos doentes tinham melanoma PD-L1 positivo (expressão de PD-L1 em  $\geq 1\%$  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).

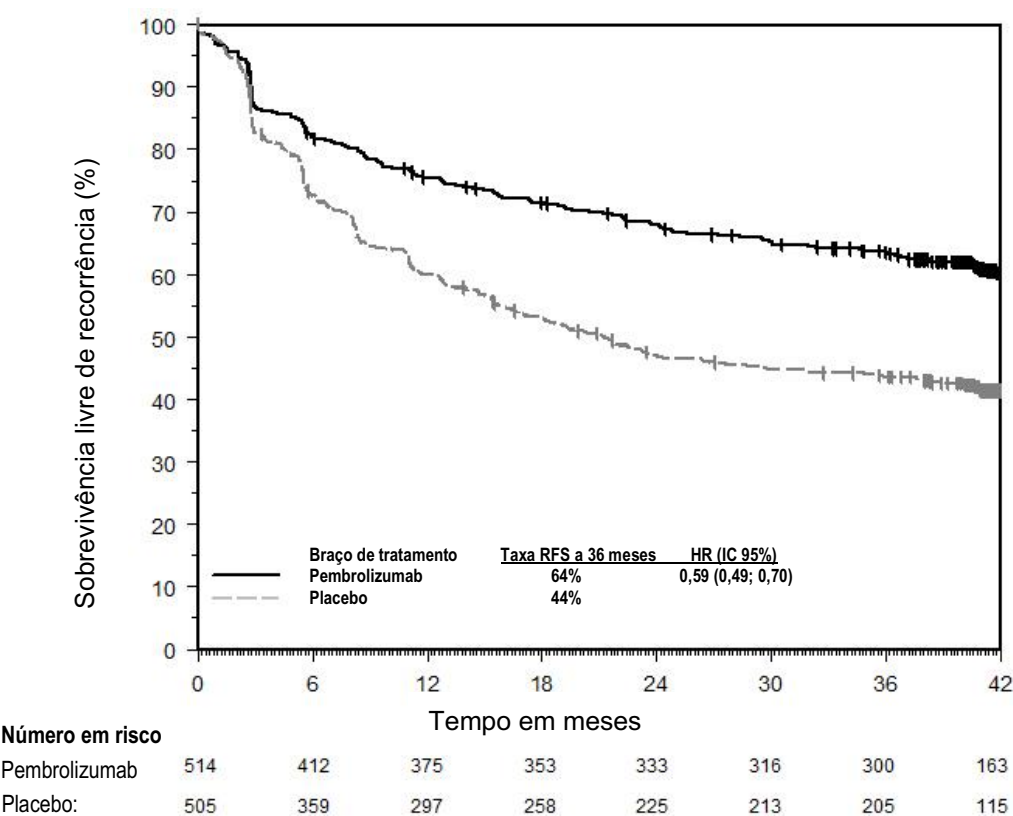
Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a RFS avaliada pelo investigador na população global e na população com tumores PD-L1 positivos, em que a RFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (local, regional ou metástase à distância) ou morte, conforme o que ocorreu primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária foram a DMFS e OS na população global e na população com tumores PD-L1 positivos. A OS não foi formalmente avaliada aquando destas análises. O estudo demonstrou inicialmente uma melhoria estatisticamente significativa na RFS (HR 0,57; IC 95% 0,43; 0,74; valor-p < 0,0001) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com placebo na sua análise interina pré-especificada. Os resultados de eficácia atualizados com um tempo de seguimento mediano de 45,5 meses encontram-se resumidos na Tabela 12 e Figuras 6 e 7.

**Tabela 12: Resultados de eficácia no KEYNOTE-054**

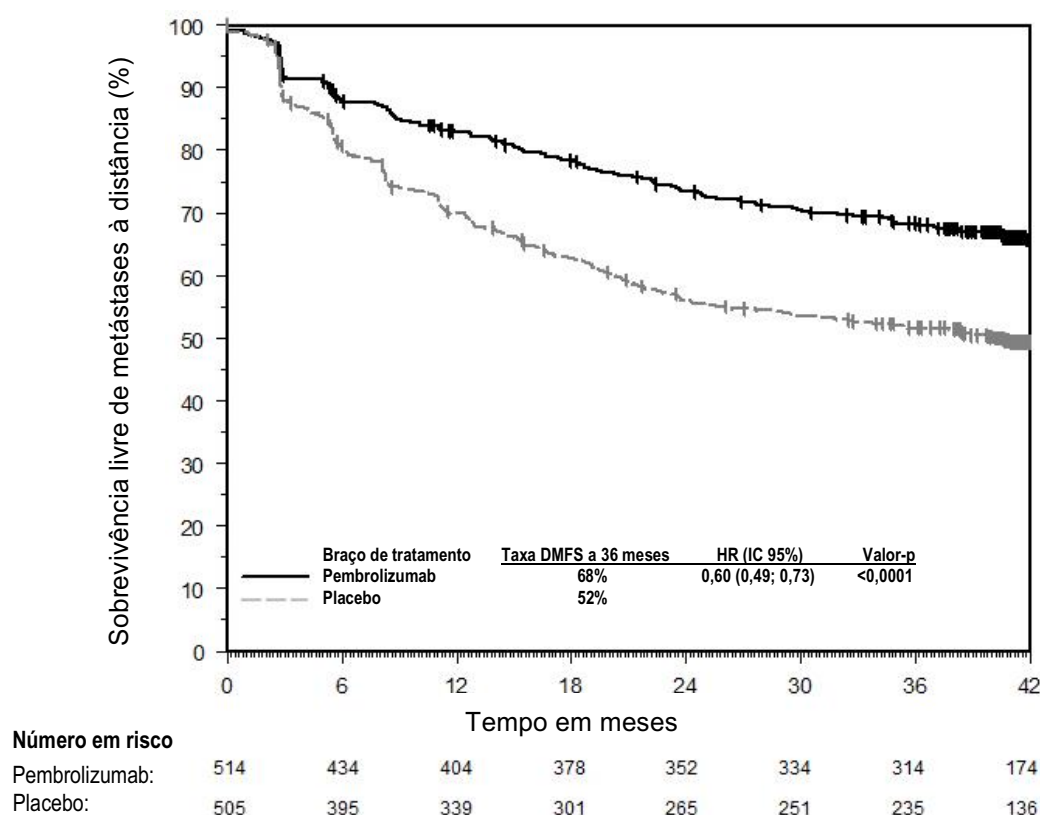
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	203 (40%)	288 (57%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	21,4 (16,3; 27,0)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	40,0 (27,7; NA)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
Valor-p (log-rank estratificado)	< 0,0001	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado  
NA = não alcançada

**Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)**



**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de metástases à distância por braço de tratamento no KEYNOTE-054 (população com intenção de tratar)**



O benefício RFS e DMFS foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos, incluindo a expressão de PD-L1 do tumor, estado da mutação BRAF, e estadiamento da doença (utilizando o AJCC, 7ª edição). Estes resultados foram consistentes quando reclassificados numa análise *post-hoc* de acordo com o atual sistema de estadiamento do AJCC 8ª edição.

#### Carcinoma do pulmão de não pequenas células

##### KEYNOTE-671: Estudo controlado para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) ressecável

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina, administrado como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante foi investigada no KEYNOTE-671, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram doentes com CPNPC ressecável e não previamente tratados com risco elevado (estadio II, IIIA ou IIIB (N2) de acordo com a 8ª edição do AJCC) de recorrência, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. O teste para alterações genómicas tumorais/fatores oncogénicos não era obrigatório para a inclusão.

Os seguintes critérios de seleção definem os doentes com risco elevado de recorrência incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estadio II – IIIB (N2) de acordo com a 8ª edição do sistema de estadiamento: tamanho do tumor > 4 cm; ou tumores de qualquer tamanho acompanhados por estado N1 ou N2; ou tumores invasivos das estruturas torácicas (invadem diretamente a pleura parietal, parede torácica, diafragma, nervo frénico, pleura mediastínica, pericárdio parietal, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal com tumor > 4 cm; ou tumores > 4 cm que causem

atelectasia obstrutiva que se estende ao hilo; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do cancro de pulmão primário.

Se indicado, os doentes receberam radioterapia adjuvante previamente ao pembrolizumab adjuvante ou placebo. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadió (II vs. III), expressão de PD-L1 do tumor (TPS  $\geq 50\%$  ou  $< 50\%$ ), histologia (escamosa vs. não-escamosa) e região geográfica (Ásia Oriental vs. não Ásia Oriental).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Tratamento Braço A: pembrolizumab neoadjuvante 200 mg no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias até 4 ciclos. Após cirurgia, foi administrado pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até 13 ciclos.
- Tratamento Braço B: placebo neoadjuvante no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias até 4 ciclos. Após cirurgia, foi administrado placebo a cada 3 semanas até 13 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa. O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença impeditiva de cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante, progressão da doença nos doentes não submetidos a cirurgia ou com ressecção incompleta que iniciaram a fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. Efetuou-se a avaliação do estado do tumor no início, Semana 7 e Semana 13 na fase neoadjuvante e no período de 4 semanas antes ao início da fase adjuvante. Após o início da fase adjuvante, efetuou-se a avaliação do estado do tumor a cada 16 semanas até ao final do Ano 3 e seguidamente a cada 6 meses a partir daí.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e sobrevivência livre de acontecimentos avaliada pelo investigador (EFS).

Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a taxa de resposta patológica completa (pCR) e taxa de resposta patológica major (mPR) conforme avaliado por revisão patológica independente em ocultação (BIPR).

Foram aleatorizados um total de 797 doentes no KEYNOTE-671: 397 doentes para o braço de pembrolizumab e 400 para o braço de placebo. As características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 26 a 83), 45% com idade igual ou superior a 65 anos; 71% de sexo masculino; 61% caucasianos, 31% asiáticos e 2% negros. Sessenta e três por cento e 37% tinham performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente; 30% tinham estadió II e 70% tinham estadió III da doença; 33% tinham TPS  $\geq 50\%$  e 67% tinham TPS  $< 50\%$ ; 43% tinham tumores de histologia escamosa e 57% tinham tumores com histologia não-escamosa; 31% eram da Ásia Oriental. Quatro por cento dos doentes tinham mutações EGFR e em 66% o estado de mutação EGFR era desconhecido. Três por cento dos doentes tinham translocações ALK e em 68% o estado de translocação ALK era desconhecido.

Oitenta e um por cento dos doentes no braço de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina fizeram cirurgia definitiva em comparação com 76% dos doentes no braço de quimioterapia contendo platina.

O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS, EFS, pCR e mPR para os doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de pembrolizumab em monoterapia em comparação com doentes aleatorizados para placebo em combinação com quimioterapia contendo platina seguido de apenas placebo. Numa análise interina pré-especificada



(tempo de seguimento mediano de 21,4 meses (intervalo: 0,4 a 50,6 meses)) HR EFS foi 0,58 (IC 95%: 0,46; 0,72;  $p < 0,0001$ ) para doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina seguido de pembrolizumab em monoterapia em comparação com doentes aleatorizados para placebo em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de apenas placebo. Aquando desta análise, os resultados de OS não eram maduros.

A Tabela 13 resume os principais resultados de eficácia numa análise interina pré-especificada num tempo de seguimento mediano de 29,8 meses (intervalo: 0,4 a 62,0 meses). As curvas de Kaplan-Meier para OS e EFS são apresentadas nas Figuras 8 e 9.

**Tabela 13: Resultados de eficácia no KEYNOTE-671**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab com quimioterapia/ Pembrolizumab n = 397	Placebo com quimioterapia/ Placebo n = 400
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	110 (28%)	144 (36%)
Mediana em meses* (IC 95%)	NA (NA, NA)	52,4 (45,7; NA)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,93)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,00517	
<b>EFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	174 (44%)	248 (62%)
Mediana em meses* (IC 95%)	47,2 (32,9; NA)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,59 (0,48; 0,72)	

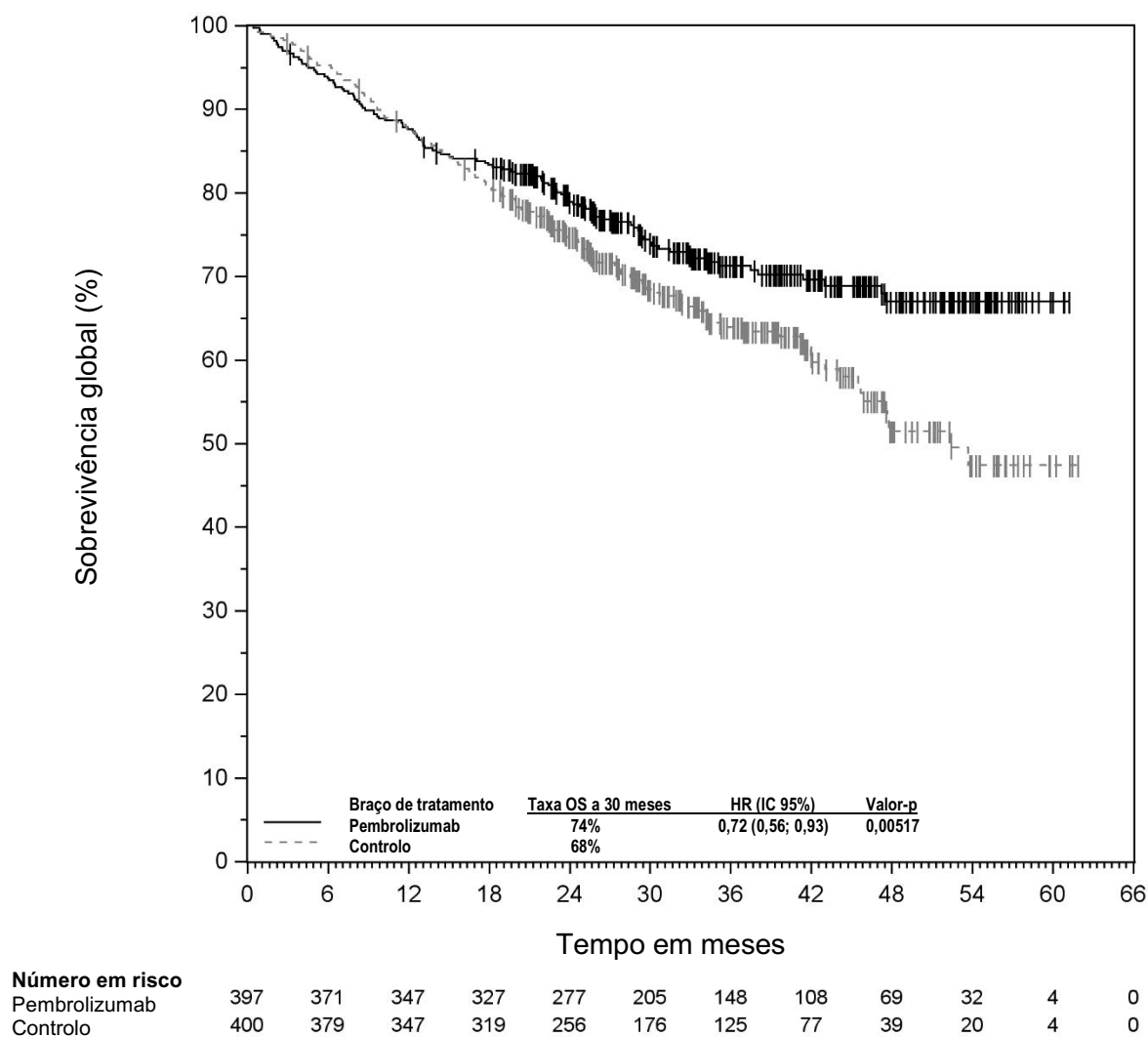
\* Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

† Com base no modelo de regressão de Cox com tratamento como uma covariável estratificada por estadió, expressão de PD-L1 do tumor, histologia e região geográfica

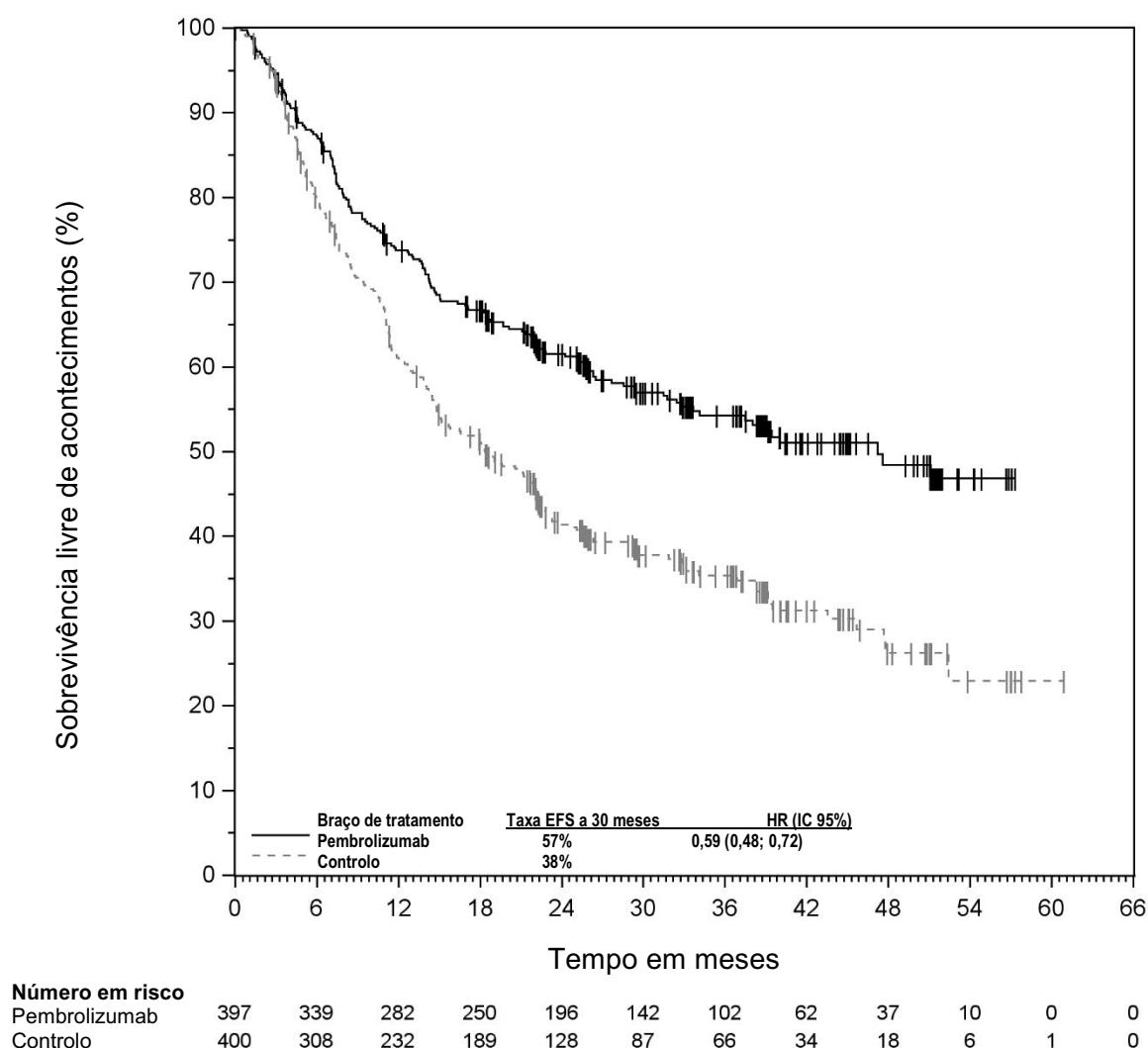
‡ Com base no teste log-rank estratificado

NA = Não alcançada

**Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-671 (população com intenção de tratar)**



**Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-671 (população com intenção de tratar)**



Foi efetuada uma análise de subgrupo exploratória *post-hoc* no KEYNOTE-671 em doentes com PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (braço pembrolizumab [n=132; 33%] vs. braço placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (braço pembrolizumab [n=127; 32%] vs. braço placebo [n=115; 29%]) e TPS < 1% (braço pembrolizumab [n=138; 35%] vs. braço placebo [n=151; 38%]). O HR EFS foi 0,48 (IC 95%: 0,33; 0,71) em doentes com TPS  $\geq 50\%$ , 0,52 (IC 95%: 0,36; 0,73) em doentes com TPS = 1 - 49% e 0,75 (IC 95%: 0,56; 1,01) em doentes com TPS < 1%. O HR OS foi 0,55 (IC 95%: 0,33; 0,92) em doentes com TPS  $\geq 50\%$ , 0,69 (IC 95%: 0,44; 1,07) em doentes com TPS = 1 - 49% e 0,91 (IC 95%: 0,63; 1,32) em doentes com TPS < 1%.

#### KEYNOTE-091: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com CPNPC ressecado

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-091, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com tripla ocultação, em doentes com CPNPC com risco elevado de recorrência após ressecção completa (estadio IB [T2a  $\geq 4$  cm], II ou IIIA de acordo com a 7ª edição do AJCC) independentemente da expressão de PD-L1 do tumor, sem radioterapia neoadjuvante e/ou quimioterapia neoadjuvante prévias e sem radioterapia adjuvante prévia ou planeada para a doença

maligna atual. O teste para alterações genômicas tumorais/fatores oncogénicos não era obrigatório para a inclusão.

Os seguintes critérios de seleção definem os doentes com risco elevado de recorrência incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estadiamento IB [T2a  $\geq$  4 cm], II ou IIIA de acordo com a 7ª edição do sistema de estadiamento: tamanho do tumor  $\geq$  4 cm; ou tumores de qualquer tamanho acompanhados por estado N1 ou N2; ou tumores invasivos das estruturas torácicas (invadem diretamente a pleura parietal, parede torácica, diafragma, nervo frénico, pleura mediastínica, pericárdio parietal, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal  $<$  2 cm de distância à carina mas sem envolvimento da carina; ou tumores associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do primário. O estudo não incluiu doentes com estado N2 com tumores que invadissem também o mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpo vertebral, carina ou com nódulo(s) tumoral(ais) separado(s) num lobo ipsilateral diferente.

Os doentes poderiam ter ou não recebido quimioterapia adjuvante conforme recomendado pelo seu médico. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão; ou que tivessem recebido mais de 4 ciclos de quimioterapia adjuvante. A aleatorização foi estratificada por estadiamento (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adjuvante (sem quimioterapia adjuvante vs. com quimioterapia adjuvante), estado PD-L1 (TPS  $<$  1% [negativo] vs. TPS 1-49% vs. TPS  $\geq$  50%) e região geográfica (Europa Ocidental vs. Europa Oriental vs. Ásia vs. Resto do Mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg (n=590) ou placebo (n=587) por via intravenosa a cada 3 semanas.

O tratamento continuou até recorrência da doença definida por RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou aproximadamente 1 ano (18 doses). Os doentes foram submetidos a exames imagiológicos a cada 12 semanas após a primeira dose de pembrolizumab durante o primeiro ano, depois a cada 6 meses nos anos 2 a 3 e depois anualmente até ao final do ano 5. Após o ano 5, os exames imagiológicos são realizados de acordo com as normas de cuidados locais.

Dos 1177 doentes aleatorizados, 1010 (86%) receberam quimioterapia adjuvante contendo platina após ressecção completa. Nestes 1010 doentes do KEYNOTE-091, as características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 35 a 84), 49% com 65 anos ou mais; 68% de sexo masculino e 77% caucasianos, 18% asiáticos, 86% atuais ou antigos fumadores. Sessenta e um por cento e 39% tinham performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente. Doze por cento tinham doença em estadiamento IB (T2a  $\geq$  4 cm), 57% em estadiamento II e 31% em estadiamento IIIA. Trinta e nove por cento tinham expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $<$  1% [negativo], 33% com TPS 1-49%, 28% com TPS  $\geq$  50%. Sete por cento tinham mutações EGFR conhecidas, trinta e oito por cento não tinham mutações EGFR e em cinquenta e seis por cento o estado de mutação EGFR era desconhecido. Cinquenta e dois por cento eram da Europa Ocidental, 20% da Europa Oriental, 17% da Ásia e 11% do Resto do Mundo.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram sobrevivência livre de doença (DFS) avaliada pelo investigador na população global e na população com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  50% onde a DFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (recorrência local/regional, metástase à distância), uma segunda doença maligna ou morte, a qual ocorresse primeiro. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a DFS avaliada pelo investigador na população com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  1% e a OS na população global e nas populações com expressão de PD-L1 do tumor com TPS  $\geq$  50% e TPS  $\geq$  1%.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DFS na população global (HR = 0,76 [IC 95%: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) numa análise interina pré-especificada com um tempo de seguimento

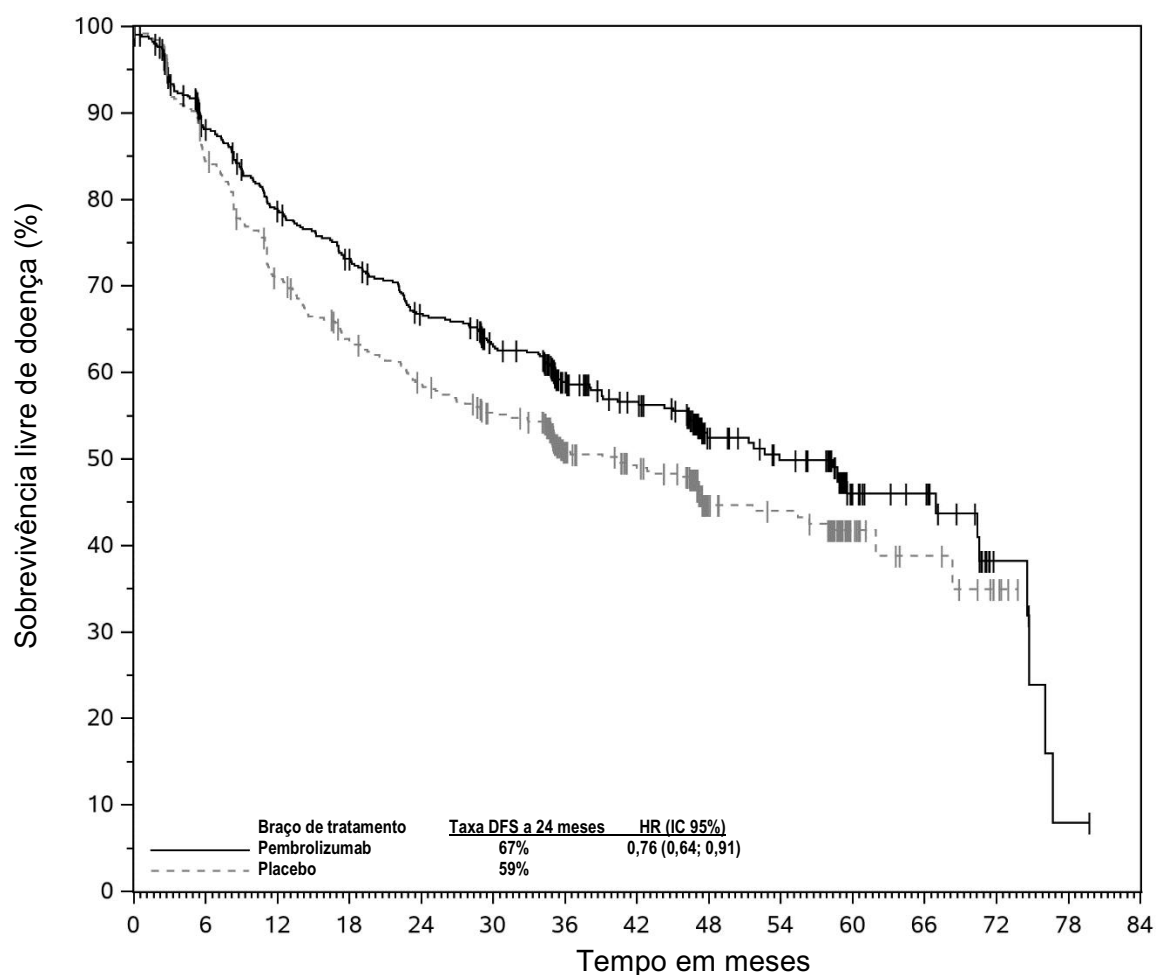
mediano de 32,4 meses (intervalo: 0,6 a 68 meses) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em comparação com doentes aleatorizados para o braço de placebo. A Tabela 14 e a Figura 10 resumem os resultados de eficácia em doentes que receberam quimioterapia adjuvante na análise final da DFS efetuada num tempo de seguimento mediano de 46,7 meses (intervalo: 0,6 a 84,2). Aquando desta análise, os resultados de OS não eram maduros com apenas 58% dos eventos de OS pré-especificados na população global. Uma análise exploratória de OS sugeriu uma tendência favorável a pembrolizumab em comparação com placebo com um HR de 0,79 (IC 95%: 0,62; 1,01) em doentes que receberam quimioterapia adjuvante.

**Tabela 14: Resultados de eficácia no KEYNOTE-091 para doentes que receberam quimioterapia adjuvante**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=506</b>	<b>Placebo  n=504</b>
<b>DFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	225 (44%)	262 (52%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana em meses (IC 95%)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Com base no modelo de regressão de Cox multivariável

**Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de doença por braço de tratamento no KEYNOTE-091 (para doentes que receberam quimioterapia adjuvante)**



**Número em risco**

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

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

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, aberto, controlado, para o tratamento do CPNPC metastático não previamente tratado. Os doentes tinham tumores com expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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 CPNPC 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; doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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 primária de eficácia foi a PFS avaliada por BICR utilizando o RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram OS e ORR (avaliadas por BICR utilizando o RECIST 1.1). A Tabela 15 resume os principais parâmetros 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 15: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-024**

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

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

<sup>†</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>‡</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

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

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

ND = não disponível

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)

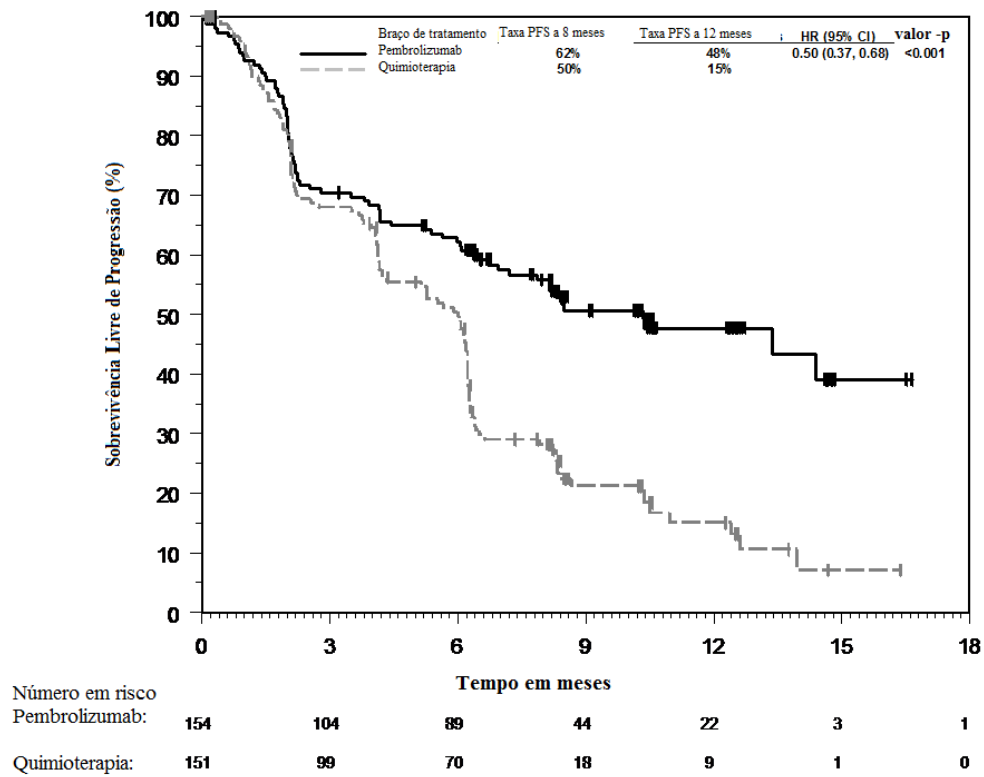
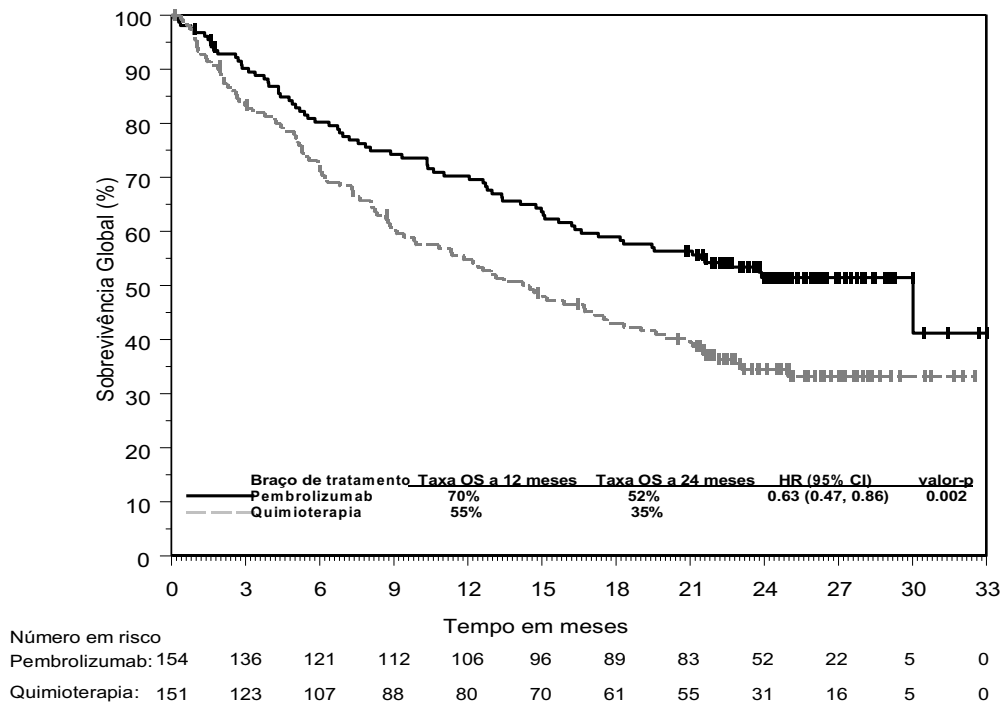


Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população com intenção de tratar)





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 CPNPC não previamente tratados*

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram também avaliadas no KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, controlado, para o tratamento do CPNPC 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 TPS  $\geq 1\%$  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 CPNPC não-escamosos podiam receber manutenção com pemetrexedo). A avaliação do estadió do tumor foi feita a cada 9 semanas durante as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas daí em diante.

Entre os 1274 doentes no KEYNOTE-042, 599 (47%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais desses 599 doentes 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%); estadió IIIA (0,8%); estadió IIIB (9%); estadió IV (90%); e metástases cerebrais tratadas (6%).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundária 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 TPS  $\geq 1\%$  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  $\geq 50\%$  aleatorizados para monoterapia com pembrolizumab em comparação com a quimioterapia. A Tabela 16 resume os principais parâmetros de eficácia para a população TPS  $\geq 50\%$  na análise final realizada de um seguimento mediano de 15,4 meses. A curva de Kaplan-Meier para OS para a população TPS  $\geq 50\%$  com base na análise final é apresentada na Figura 13.

**Tabela 16: Resultados de eficácia (PD-L1 TPS  $\geq$  50%) no estudo KEYNOTE-042**

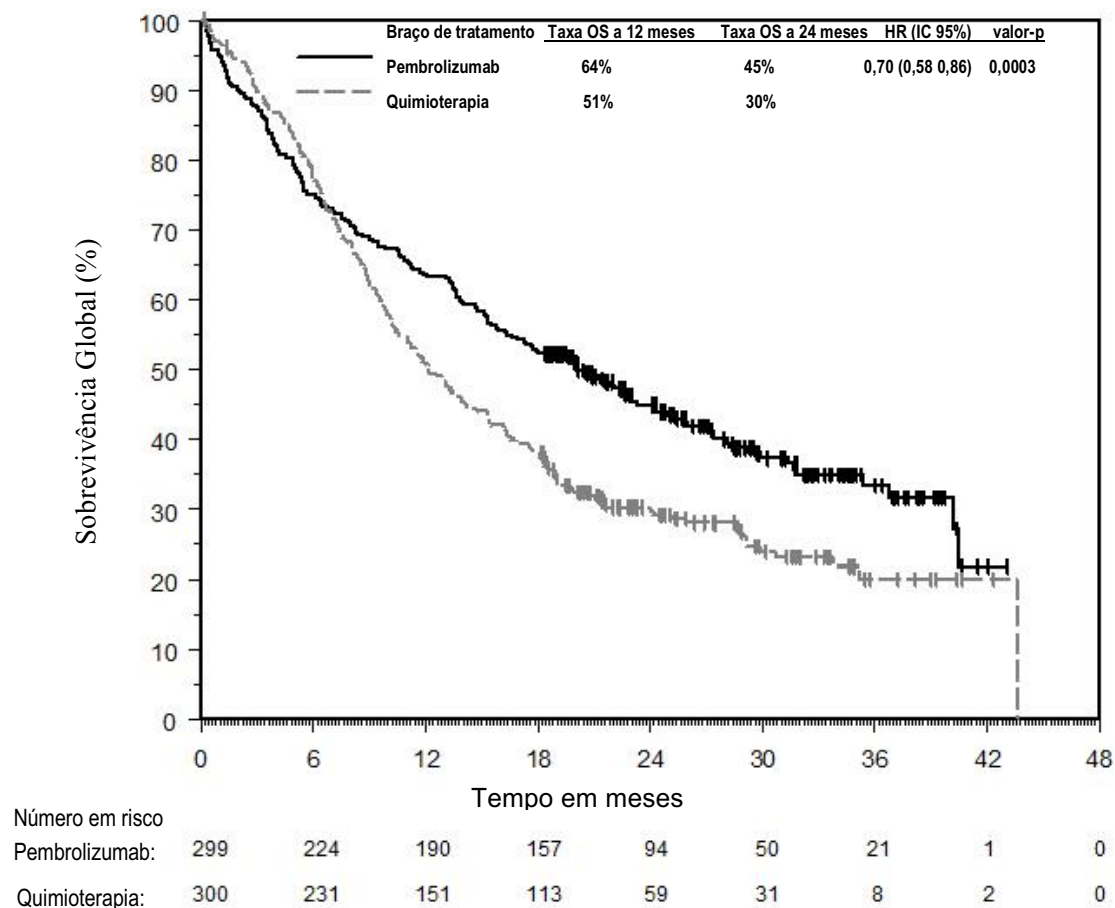
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=299	Quimioterapia  n=300
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	180 (60%)	220 (73%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0003	
Mediana em meses (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)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

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

† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

**Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (doentes que expressaram PD-L1 com TPS  $\geq 50\%$ , 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 de terapêutica combinada em doentes com CPNPC 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, em dupla ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram CPNPC não-escamoso metastático, sem tratamento prévio sistémico para CPNPC metastático e sem alterações genómicas tumorais EGFR ou ALK. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas (n=410)

- Placebo com pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas (n=206)

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 além da progressão da 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.

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. A Tabela 17 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 14 e 15 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um seguimento mediano de 18,8 meses.

**Tabela 17: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-189**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=410	Placebo + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina n=206
<b>OS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	258 (63%)	163 (79%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,56 (0,46; 0,69)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	337 (82%)	197 (96%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,49 (0,41; 0,59)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Mediana em meses (IC 95%)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Resposta completa	1,2%	0,5%
Resposta parcial	47%	19%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	53%	27%

\* Um total de 113 doentes (57%) que interromperam o tratamento em estudo no braço do placebo mais quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia ou receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente.

† Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

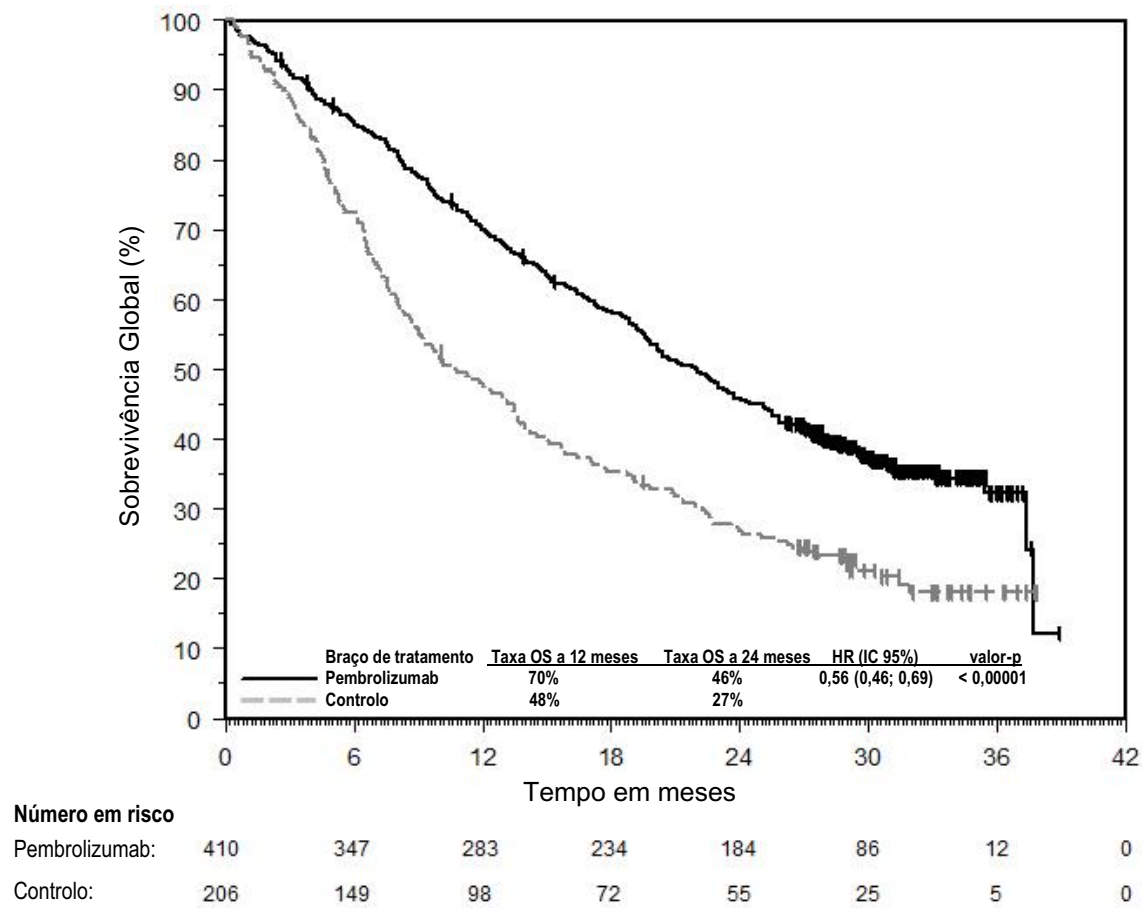
‡ Com base no teste log-rank estratificado

§ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

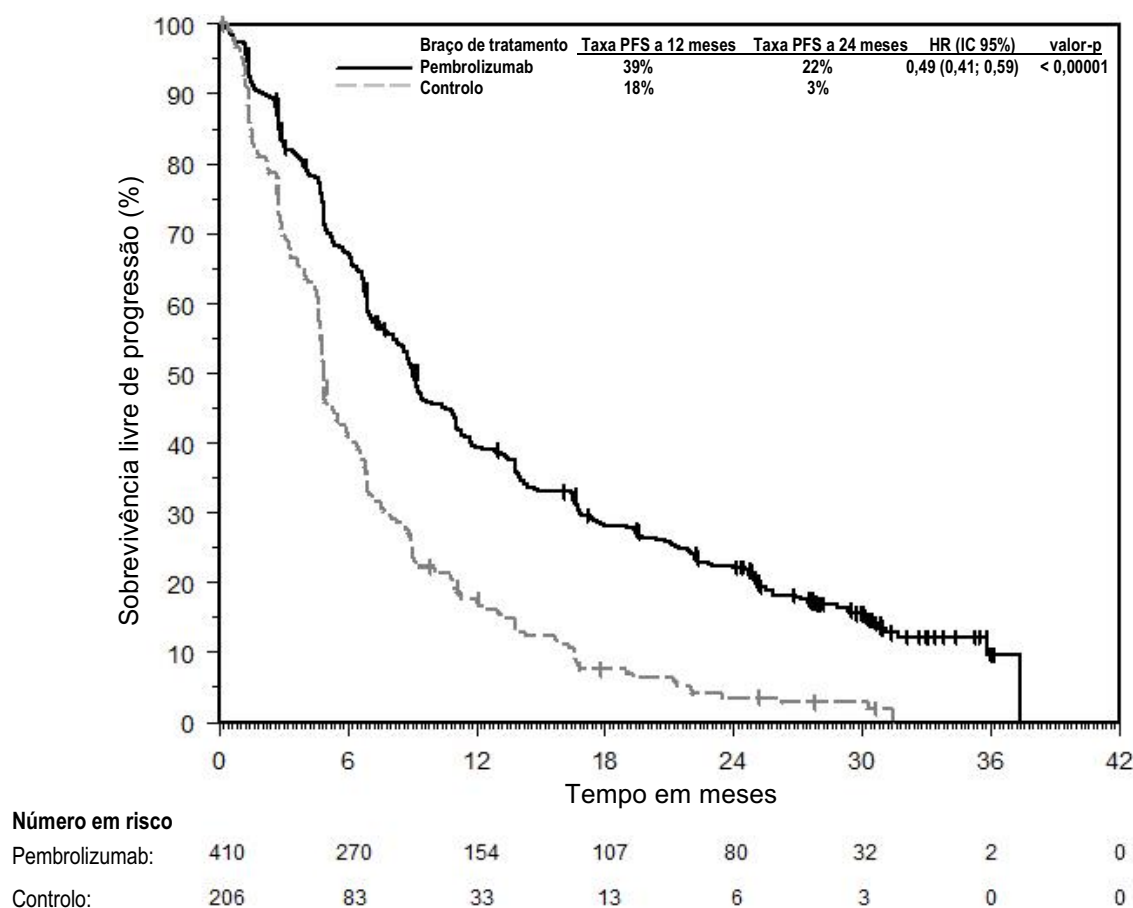
¶ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo estado do PD-L1, de quimioterapia contendo platina e de tabagismo

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-189 (população com intenção de tratar)**



**Figura 15: 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 18).

**Tabela 18: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-189\***

Parâmetro de avaliação	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

\* Com base na análise final

<sup>†</sup> Hazard ratio (terapêutica combinada com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

Na análise final, foram incluídos no estudo KEYNOTE-189 um total de 57 doentes com CPNPC com idade ≥ 75 anos (35 na combinação com pembrolizumab e 22 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=1,54 [IC 95% 0,76; 3,14] no OS e HR=1,12 [IC 95% 0,56; 2,22] no PFS para a

terapêutica combinada com pembrolizumab vs. quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

*KEYNOTE-407: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CPNPC 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, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CPNPC escamoso metastático, independentemente do estado de expressão PD-L1 do tumor e nenhum tratamento sistémico prévio para a doença metastática. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento; uma condição médica para a qual foi necessária 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. não Ásia Oriental). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento por 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<sup>2</sup> no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 da doença definida por RECIST 1.1 determinada por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida para além da progressão da 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 da 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. A Tabela 19 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 16 e 17 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um seguimento mediano de 14,3 meses.



**Tabela 19: Resultados de eficácia no estudo KEYNOTE-407**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278</b>	<b>Placebo Carboplatina Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281</b>
<b>OS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	168 (60%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	217 (78%)	252 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,57 (0,47; 0,69)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Resposta completa	2,2%	3,2%
Resposta parcial	60%	35%
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Um total de 138 doentes (51%) que interromperam o tratamento em estudo no braço do placebo mais quimioterapia cruzaram para receber pembrolizumab em monoterapia ou receberam um inibidor de *checkpoint* como terapêutica subsequente

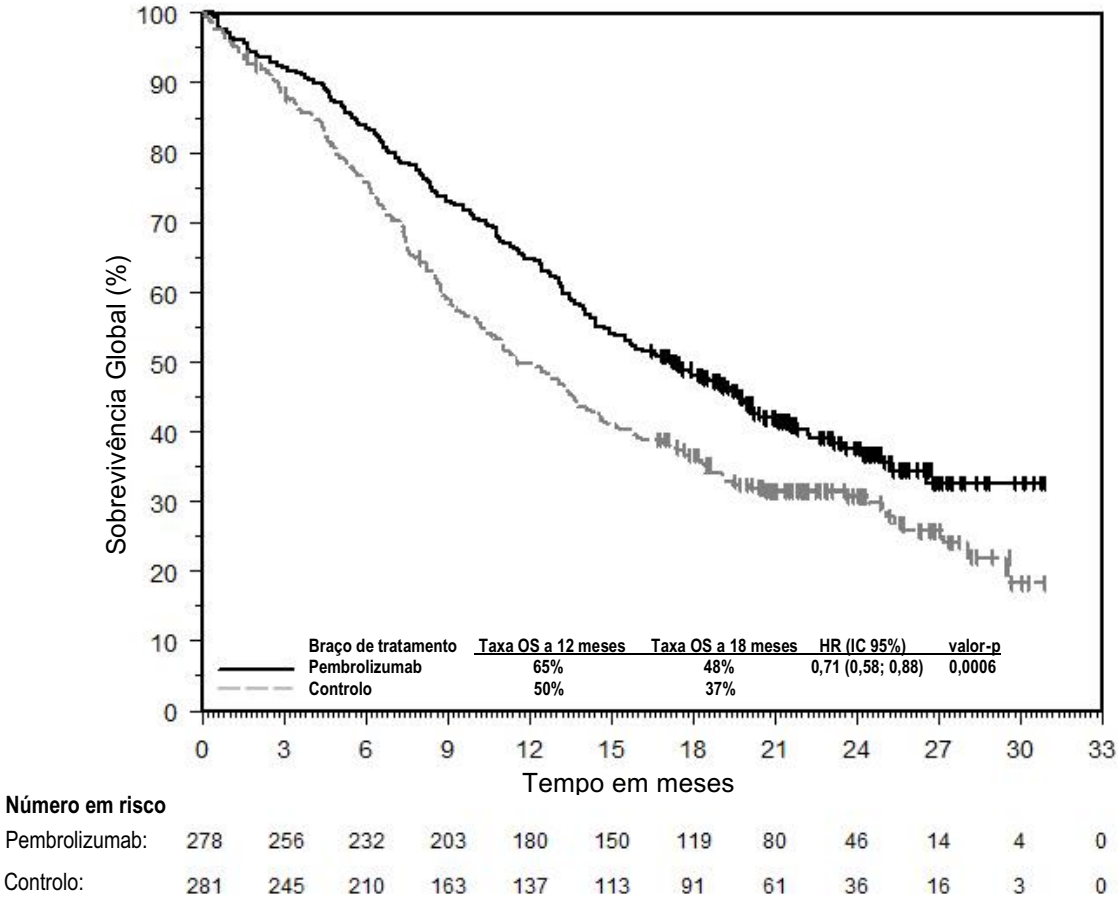
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

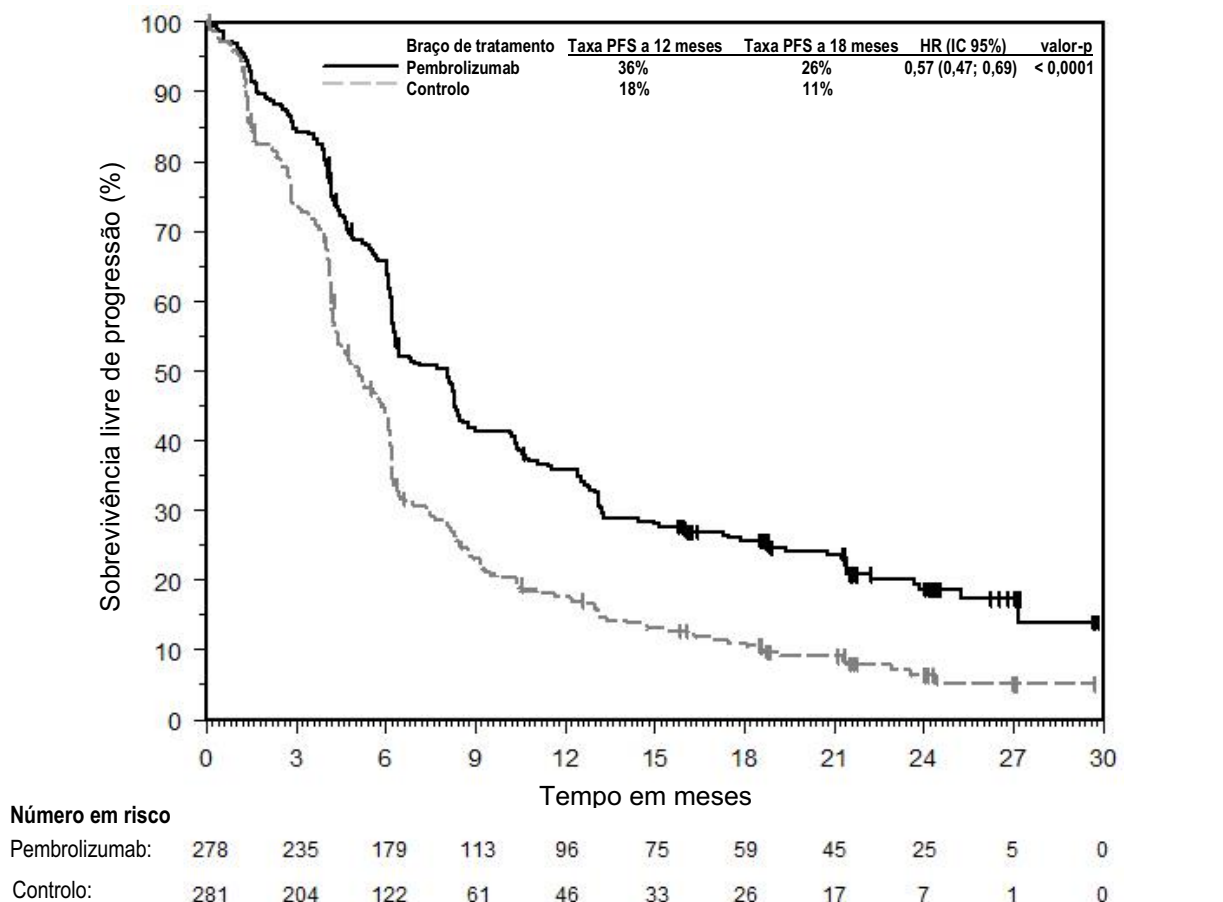
<sup>§</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen

<sup>¶</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no KEYNOTE-407



**Figura 17: 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 20).

**Tabela 20: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-407\***

Parâmetro de avaliação	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia	Terapêutica combinada com Pembrolizumab	Quimioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

\* Com base na análise final

<sup>†</sup> Hazard ratio (terapêutica combinada com pembrolizumab em comparação com quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

Na análise final, foram incluídos no estudo KEYNOTE-407 um total de 65 doentes com CPNPC com idade ≥ 75 anos de idade (34 na terapêutica combinada com pembrolizumab e 31 no controlo). Neste subgrupo do estudo foi notificado um HR=0,81 [IC 95% 0,43; 1,55] na OS, um HR=0,61 [IC 95% 0,34; 1,09] na PFS e um ORR de 62% e 45% para a terapêutica combinada com pembrolizumab vs.

quimioterapia. Nesta população de doentes, os dados de eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia contendo platina são limitados.

***KEYNOTE-010: Estudo controlado de doentes com CPNPC 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 CPNPC avançado em doentes previamente tratados com quimioterapia contendo platina. Os doentes tinham expressão de PD-L1 com TPS  $\geq 1\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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 pc (n=346) a cada 3 semanas ou docetaxel numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=343) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu doentes com doenças autoimunes, com condição médica para a qual foi necessária 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%); estadió IIIA (2%); estadió IIIB (7%); estadió 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 duplete 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 21 resume os principais parâmetros de eficácia para a população total (TPS  $\geq 1\%$ ) e para os doentes com TPS  $\geq 50\%$  e a Figura 18 apresenta a curva de Kaplan-Meier para OS (TPS  $\geq 1\%$ ), com base numa análise final com um seguimento mediano de até 42,6 meses.

**Tabela 21: Resposta no KEYNOTE-010 ao pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg pc a cada 3 semanas em doentes com CPNPC previamente tratados**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg pc a cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg pc a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas
<b>TPS <math>\geq 1\%</math></b>			
Número de doentes	344	346	343
<b>OS</b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Valor-p <sup>†</sup>	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)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Valor-p <sup>†</sup>	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)

<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Resposta completa	2%	3%	0%
Resposta parcial	18%	18%	9%
<b>Duração da resposta<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% em curso <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Número de doentes	139	151	152
<b>OS</b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Valor-p <sup>†</sup>	< 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)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Número (%) de doentes com acontecimento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Valor-p <sup>†</sup>	< 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)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Resposta completa	4%	4%	0%
Resposta parcial	27%	28%	9%
<b>Duração da resposta<sup>‡,§</sup></b>			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% em curso <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

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

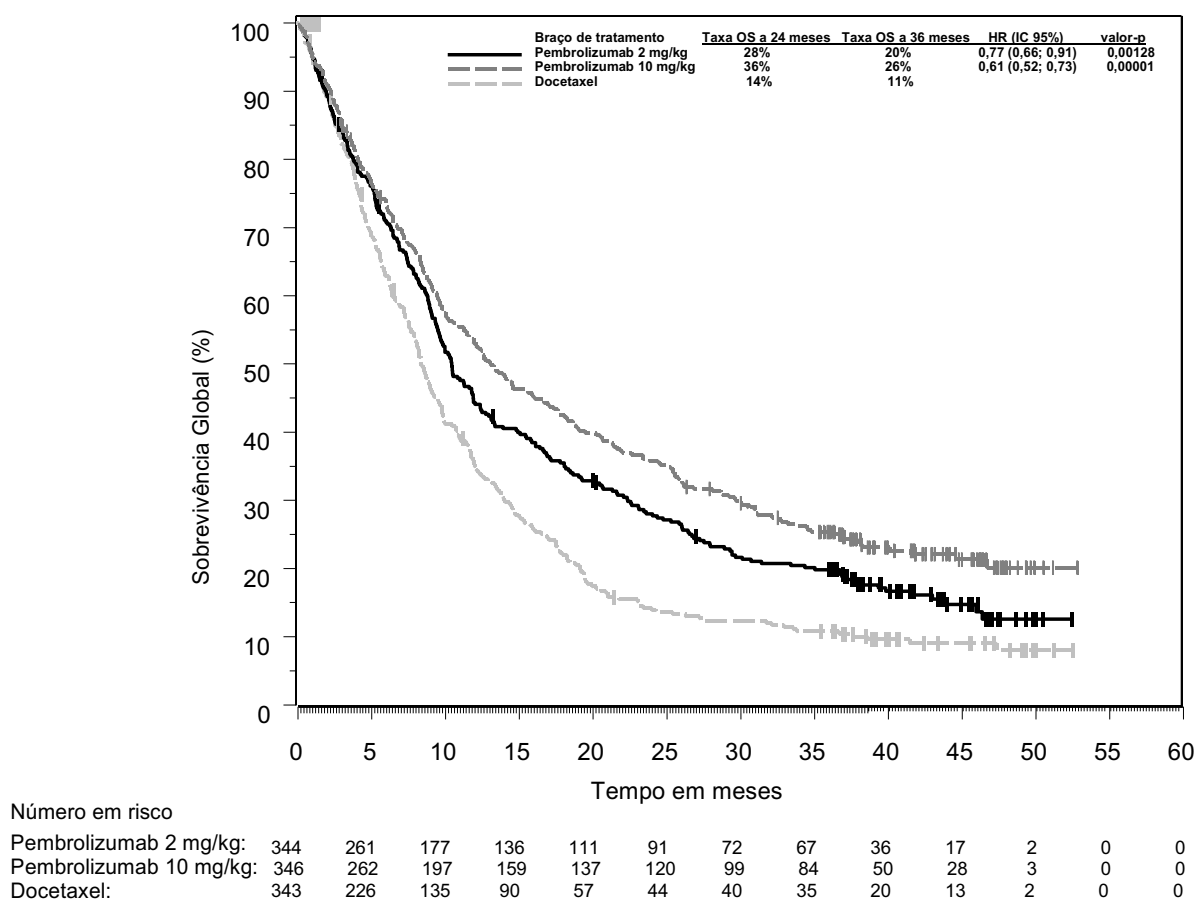
† Com base no teste log-rank estratificado

‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base em doentes com uma 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 18: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-010 por braço de tratamento (doentes com expressão de PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ , população com intenção de tratar)**



Os resultados de eficácia foram idênticos para os braços de 2 mg/kg pc e 10 mg/kg pc 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.

### Mesotelioma pleural maligno

#### KEYNOTE-483: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com mesotelioma pleural maligno (MPM) avançado irressecável ou metastático sem tratamento

A eficácia de pembrolizumab em combinação com pemetrexedo e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-483, um estudo com controlo ativo, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação. Os principais critérios de elegibilidade foram MPM avançado irressecável ou metastático sem tratamento sistémico prévio para doença avançada/metastática. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual necessária terapêutica sistémica nos 3 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por subtipo histológico (epiteloide vs. não-

epitelióide). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg com pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante até 6 ciclos, seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=222). Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1.
- Pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6 mg/ml/min no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias durante até 6 ciclos (n=218).

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença conforme determinado pelo investigador de acordo com o RECIST 1.1 modificado para mesotelioma (mRECIST), toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas durante 18 semanas e a partir daí a cada 12 semanas.

As características de base dos 95 doentes com histologia não-epitelióide no KEYNOTE-483 foram: idade mediana de 71 anos (intervalo: 48-85 anos de idade) com 76% com 65 ou mais anos; 83% sexo masculino; 85% caucasianos, 15% não comunicado ou desconhecido; 1% hispânicos ou latinos e 44% e 56% com estado de performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente.

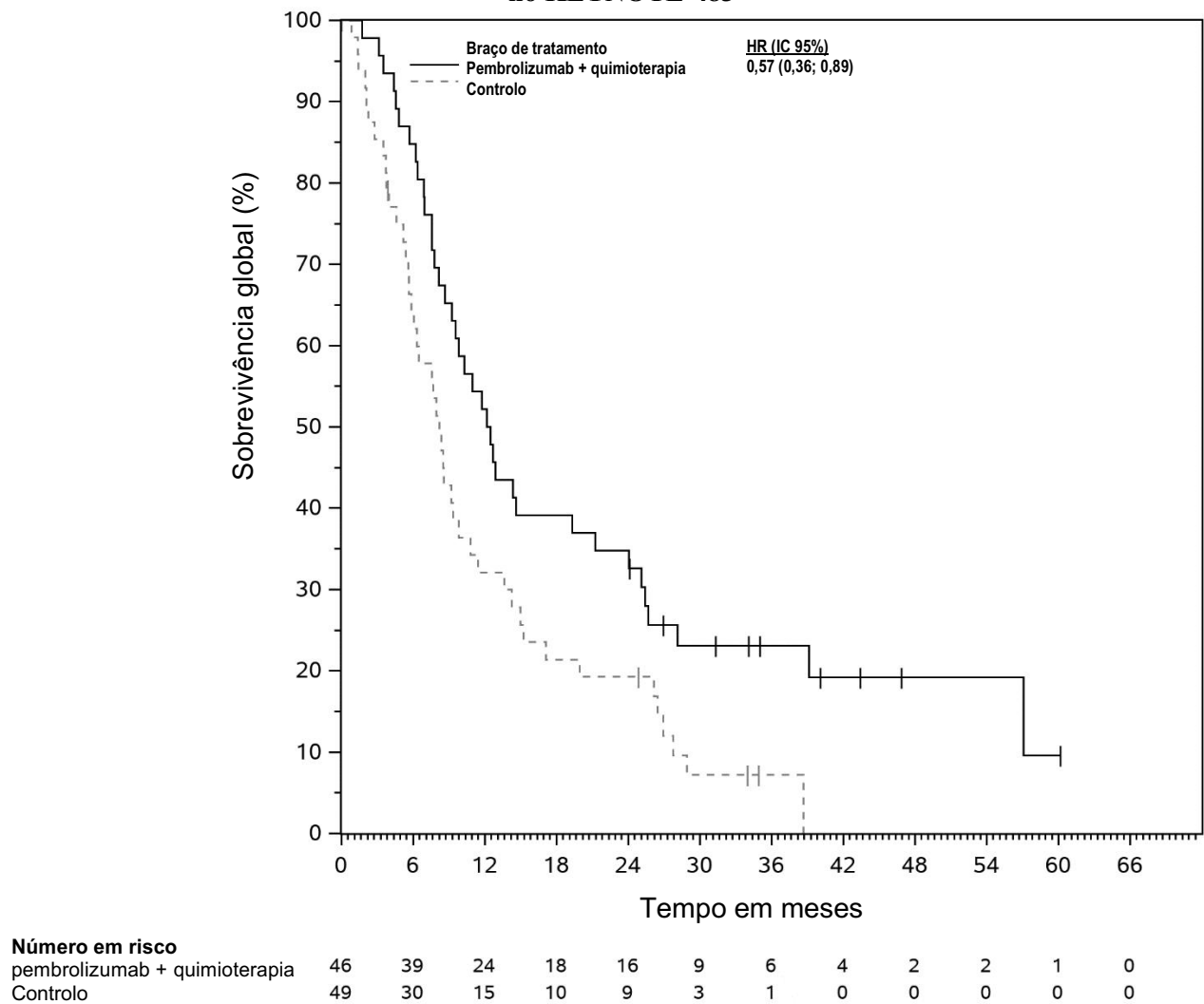
O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação de eficácia adicionais foram PFS, ORR e DoR, conforme avaliado por BICR utilizando mRECIST. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na população global para OS [HR 0,79; IC 95% 0,64; 0,98; valor-p 0,0162] e PFS [HR 0,80; IC 95% 0,65; 0,99; valor-p 0,0194] na análise final e ORR [52% (IC 95% 45; 59) vs. 29% (IC 95% 23; 35); valor-p < 0,00001] na análise interina em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a doentes aleatorizados para quimioterapia isolada. A Tabela 22 resume os principais parâmetros de avaliação e as Figuras 19 e 20 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 9,8 meses (intervalo: 0,9 a 60,3 meses) em doentes com mesotelioma pleural maligno não-epitelióide.

**Tabela 22: Resultados de eficácia no KEYNOTE-483 para doentes com mesotelioma pleural maligno não-epitelióide**

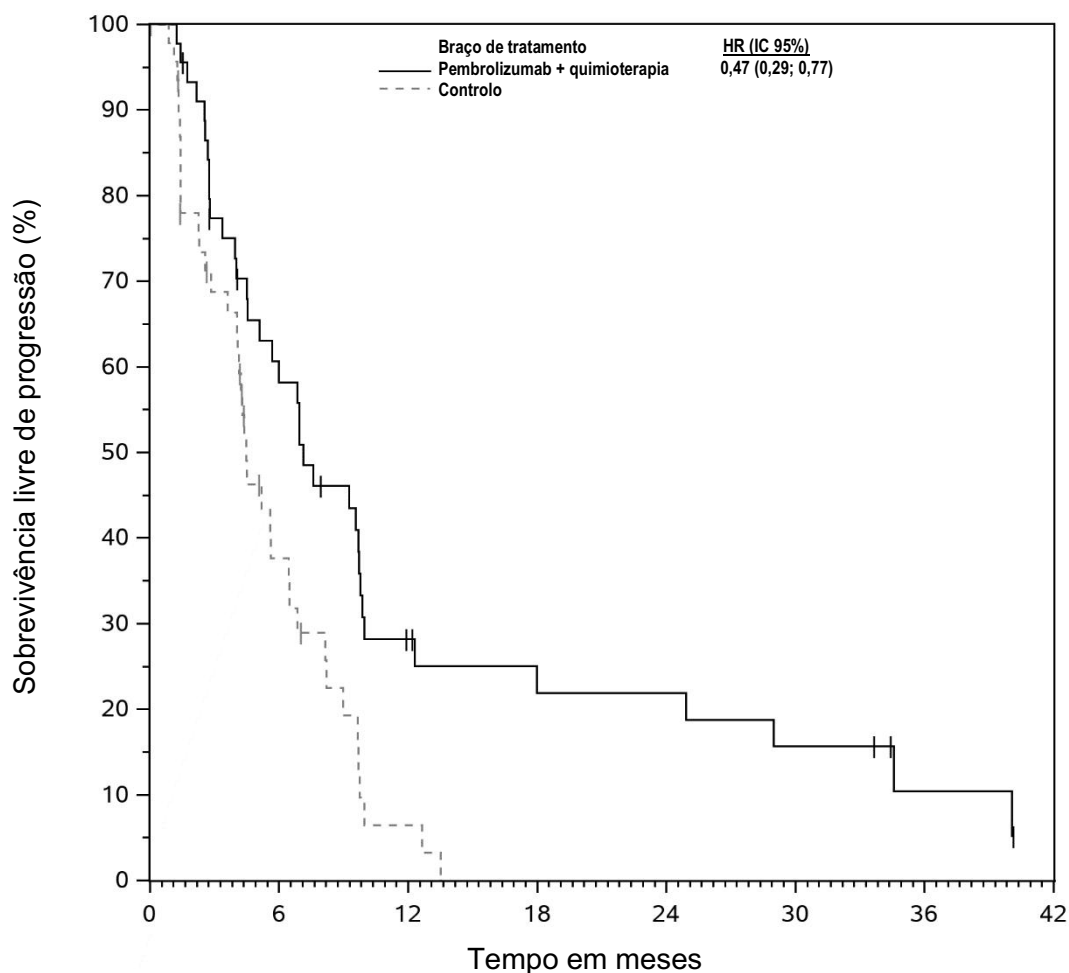
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas + Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina (n=46)	Pemetrexedo + Quimioterapia contendo platina (n=49)
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	37 (80%)	44 (90%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	36 (78%)	38 (78%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%) <sup>‡</sup>	41% (27; 57)	6% (1; 17)
<b>Duração da resposta<sup>†</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
<sup>*</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável <sup>†</sup> Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados <sup>‡</sup> Com base no método exato para dados binomiais		



Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global em doentes com MPM não-epiteloide no KEYNOTE-483



**Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão em doentes com MPM não-epitelióide no KEYNOTE-483**



**Número em risco**

pembrolizumab + quimioterapia	46	24	10	7	7	5	2	0
Controlo	49	13	2	0	0	0	0	0

**Linfoma de Hodgkin clássico**

**KEYNOTE-204: Estudo controlado em doentes com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) recidivado ou refratário**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-204, um estudo aleatorizado, aberto, com controlo ativo, que incluiu 304 doentes com LHc recidivado ou refratário. Não foram elegíveis para o estudo doentes com pneumonite não infecciosa ativa, um HSCT alogénico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos mas com sintomas de GVHD), doença autoimune ativa, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou uma infeção ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica. A aleatorização foi estratificada por ASCT prévio (sim vs. não) e estado da doença após terapêutica de primeira linha (refratário primário vs. recidiva em menos de 12 meses após conclusão do tratamento vs. recidiva 12 ou mais meses após conclusão do tratamento). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg por via intravenosa cada 3 semanas
- Brentuximab vedotina (BV) 1,8 mg/kg pc por via intravenosa cada 3 semanas.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença confirmada, ou um máximo de 35 ciclos. Atualmente, estão

disponíveis dados limitados sobre a duração da resposta após descontinuação de pembrolizumab no ciclo 35. A resposta foi avaliada a cada 12 semanas, com a primeira avaliação pós-basal planeada na Semana 12.

Entre os 304 doentes do KEYNOTE-204, há uma subpopulação que consiste em 112 doentes que falharam um transplante antes da inclusão e 137 doentes que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT aquando da inclusão. As características basais destes 249 doentes eram: idade mediana 34 anos (11% com 65 anos ou mais); 56% homens; 80% caucasianos e 7% asiáticos, e 58% e 41% tinham um estado de performance ECOG 0 e 1, respetivamente. Aproximadamente 30% eram refratários a quimioterapia de primeira linha e ~ 45% tinham recebido ASCT previamente. A esclerose nodular foi o subtipo histológico de LHC mais representado (~ 81%) e doença volumosa, sintomas B e envolvimento da medula óssea estavam presentes em aproximadamente 21%, 28% e 4% dos doentes, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a PFS e o parâmetro de avaliação secundária de eficácia foi a ORR, ambos avaliados por BICR de acordo com os critérios da revisão de 2007 do *International Working Group* (IWG). O parâmetro de avaliação primária de eficácia adicional, OS, não foi formalmente avaliado no momento da análise. Na população ITT, o tempo de seguimento mediano dos 151 doentes tratados com pembrolizumab foi de 24,9 meses (intervalo: 1,8 a 42,0 meses). A análise inicial resultou em HR para a PFS de 0,65 (IC 95%: 0,48; 0,88) com um Valor-p unilateral de 0,0027. A ORR foi de 66% para pembrolizumab em comparação com 54% para o tratamento padrão com um Valor-p de 0,0225. A Tabela 23 resume os resultados de eficácia da subpopulação. Os resultados de eficácia nesta subpopulação foram consistentes com os da população ITT. A curva de Kaplan-Meier para a PFS desta subpopulação é apresentada na Figura 21.

**Tabela 23: Resultados de eficácia em doentes com LHC que falharam um transplante antes da inclusão ou que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT, no KEYNOTE-204**

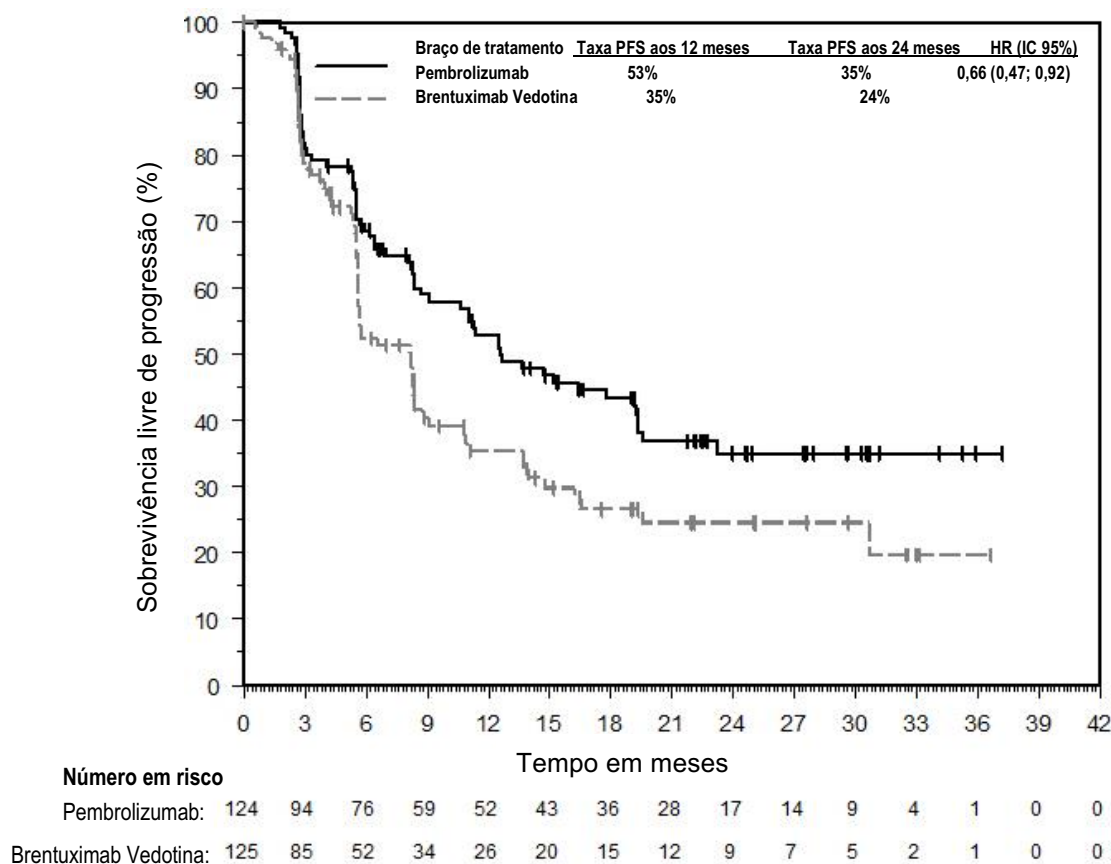
Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=124	Brentuximab vedotina 1,8 mg/kg pc cada 3 semanas n=125
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	68 (55%)	75 (60%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana em meses (IC 95%)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR‡ % (IC 95%)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Resposta completa	27%	22%
Resposta parcial	39%	33%
Doença estável	12%	23%
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Número (% <sup>¶</sup> ) de doentes com duração ≥ 6 meses	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Número (% <sup>¶</sup> ) de doentes com duração ≥ 12 meses	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

‡ Com base em doentes com uma melhor resposta como resposta completa ou parcial

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento nos doentes com LHc que falharam um transplante antes da inclusão ou que falharam 2 ou mais terapêuticas prévias e não eram elegíveis para ASCT, no KEYNOTE-204**



**KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: Estudos sem ocultação em doentes com LHc recidivado ou refratário**

A eficácia do pembrolizumab foi avaliada 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. Não foram elegíveis para qualquer um dos estudos doentes com pneumonite não infecciosa ativa, transplante alogénico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos mas com GVHD), doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=210; KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg pc cada 2 semanas (n=31; KEYTRUDA-013) até toxicidade inaceitável ou progressão da 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: 1 a 12). Oitenta e um por cento eram refratários a pelo menos uma linha de tratamento prévio, incluindo 34% que eram refratários a tratamento de primeira linha. Sessenta e um por cento dos doentes tinha recebido ASCT, 38% não eram elegíveis para transplante, 17% não tinha utilizado brentuximab vedotina previamente e 37% dos doentes tiveram terapêutica prévia por radiação. Os subtipos de doença incluíram 81% 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: 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 ASCT, 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 de 2007 do 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 principais resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 24.

**Tabela 24: Resultados de eficácia nos estudos KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>KEYNOTE-087*</b> <b>Pembrolizumab</b> <b>200 mg cada 3 semanas</b> <b>n=210</b>	<b>KEYNOTE-013†</b> <b>Pembrolizumab</b> <b>10 mg/kg pc cada</b> <b>2 semanas</b> <b>n=31</b>
<b>Taxa de resposta objetiva‡</b>		
ORR % (IC 95%)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Remissão completa	28%	19%
Remissão parcial	44%	39%
<b>Duração da resposta‡</b>		
Mediana em meses (intervalo)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Não alcançada (0,0+; 45,6+)¶
% com duração ≥ 12 meses	59%#	70% <sup>p</sup>
% com duração ≥ 24 meses	45% <sup>β</sup>	---
% com duração ≥ 60 meses	25% <sup>à</sup>	---
<b>Tempo para a resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	59 (28%)	6 (19%)
Taxa OS a 12 meses	96%	87%
Taxa OS a 24 meses	91%	87%
Taxa OS a 60 meses	71%	---

\* Tempo de seguimento mediano de 62,9 meses

† Tempo de seguimento mediano de 52,8 meses

‡ Avaliadas por BICR de acordo com os critérios de 2007 IWG pelo PET CT scans

§ Com base em doentes (n=150) com uma resposta pela revisão independente

¶ Com base em doentes (n=18) com uma resposta pela revisão independente

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 62 doentes com respostas de 12 meses ou mais

<sup>p</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 7 doentes com respostas de 12 meses ou mais

<sup>β</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 37 doentes com respostas de 24 meses ou mais

<sup>à</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 4 doentes com respostas de 60 meses ou mais

### Eficácia em doentes idosos

No global, 46 doentes com LHC  $\geq 65$  anos foram tratados com pembrolizumab nos estudos KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204. Os dados desses doentes são muito limitados para tirar conclusões sobre a eficácia nesta população.

### Carcinoma urotelial

#### KEYNOTE-A39: Estudo controlado de terapêutica combinada com enfortumab vedotina para o tratamento em primeira linha de carcinoma urotelial irresssecável ou metastático

A eficácia de pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina foi avaliada no KEYNOTE-A39, um estudo aberto, multicêntrico, aleatorizado, com controlo ativo, que incluiu 886 doentes com carcinoma urotelial irresssecável ou metastático. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma condição clínica para a qual foi necessária imunossupressão, metástases ativas no SNC, neuropatia sensorial ou motora em curso  $\geq$  grau 2 ou diabetes não controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  ou HbA1c  $\geq 7\%$  com sintomas de diabetes associados, pneumonite ou outras formas de doença pulmonar intersticial. Foram incluídos no estudo doentes que tinham recebido quimioterapia neoadjuvante ou doentes que tinham recebido quimioterapia adjuvante após cistectomia se a recorrência foi  $> 12$  meses após a conclusão da terapêutica. Os doentes foram considerados não elegíveis para cisplatina se tiveram pelo menos um dos critérios seguintes: taxa de filtração glomerular 30-59 ml/min, PS ECOG  $\geq 2$ , perda de audição grau  $\geq 2$  ou insuficiência cardíaca Classe III da NYHA. Podia ser administrada imunoterapia de manutenção aos doentes aleatorizados para o braço de gemcitabina e quimioterapia à base de platina. A aleatorização foi estratificada por elegibilidade para cisplatina (elegível ou não elegível), expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 10$  ou CPS  $< 10$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™) e metástases hepáticas (presentes ou ausentes). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa;

- Pembrolizumab 200 mg durante 30 minutos no Dia 1 e enfortumab vedotina 1,25 mg/kg nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.
- Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1 e 8 e escolha do investigador para cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina (AUC 4,5 ou 5 mg/ml/min de acordo com as orientações locais) no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias.

O tratamento com pembrolizumab e enfortumab vedotina continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou por um máximo de 35 ciclos (até aproximadamente 2 anos) de pembrolizumab. Fez-se a avaliação do estado do tumor a cada 9 semanas durante 18 meses e de seguida a cada 12 semanas.

As características de base dos 886 doentes com carcinoma urotelial foram: idade mediana de 69 anos; 77% do sexo masculino e 67% caucasianos. Noventa e cinco por cento tinham doença M1 e 5% tinham doença M0. Setenta e três por cento tinham um tumor primário no trato inferior e 27% no trato superior. Cinquenta e quatro por cento eram elegíveis para cisplatina, 58% tinham PD-L1 com CPS  $\geq 10$  e 72% tinham metástases viscerais, incluindo 22% com metástases hepáticas. Vinte por cento tinham função renal normal e 37%, 41% e 2% foram caracterizados com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Noventa e sete por cento tinham PS ECOG de 0-1 e 3% tinham PS ECOG de 2. Oitenta e cinco por cento tinham histologia de carcinoma celular transitório (TCC), 2% tinham TCC com outra histologia e 6% tinham TCC com diferenciação escamosa. Foi administrada imunoterapia de manutenção a trinta e dois por cento dos doentes do braço de gemcitabina e quimioterapia à base de platina.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS conforme avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária foram ORR e DoR conforme avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e tempo para progressão da dor (TTPP).

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS, PFS e ORR em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com enfortumab vedotina comparativamente a doentes aleatorizados para gemcitabina e quimioterapia à base de platina.

O tempo de seguimento mediano para 442 doentes tratados com pembrolizumab e enfortumab vedotina foi 17,3 meses (intervalo: 0,3 a 37,2 meses). Os principais resultados de eficácia são resumidos na Tabela 25 e Figuras 22 e 23.

**Tabela 25: Resultados de eficácia no KEYNOTE-A39**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em combinação com enfortumab vedotina n=442</b>	<b>Gemcitabina + quimioterapia contendo platina com ou sem imunoterapia de manutenção n=444</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana em meses (IC 95%)	31,5 (25,4; NA)	16,1 (13,9; 18,3)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Taxa de resposta objectiva<sup>‡</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,00001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	NR (2,0+; 28,3+)	7.0 (1,5+; 30,9+)

\* Com base no modelo de regressão de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p bilateral com base no teste log-rank estratificado

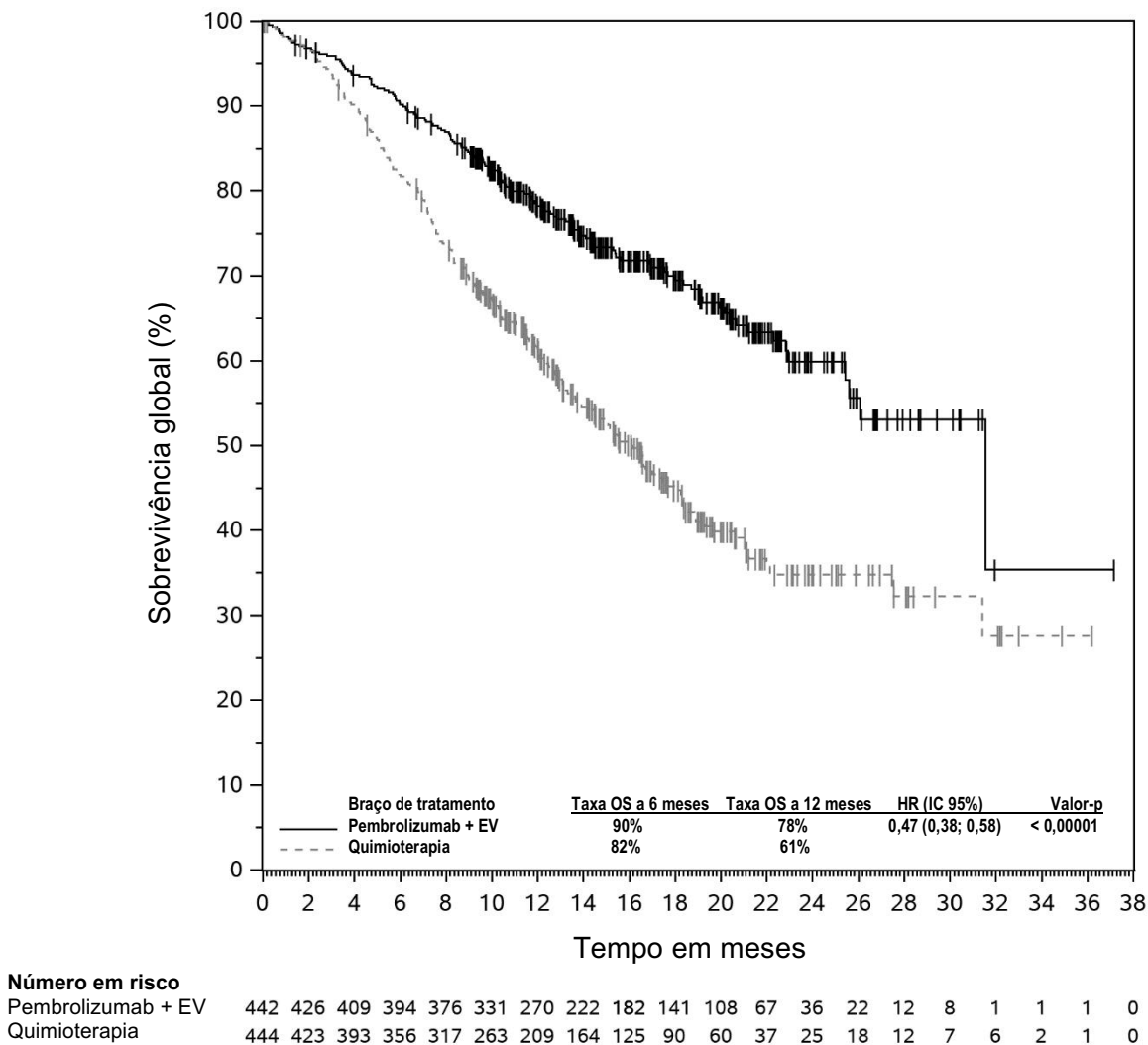
‡ Inclui apenas doentes com doença de base mensurável

§ Com base em doentes com uma melhor resposta global com resposta completa ou parcial confirmada

¶ Valor-p bilateral com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por expressão de PD-L1, elegibilidade para cisplatina e metástases hepáticas

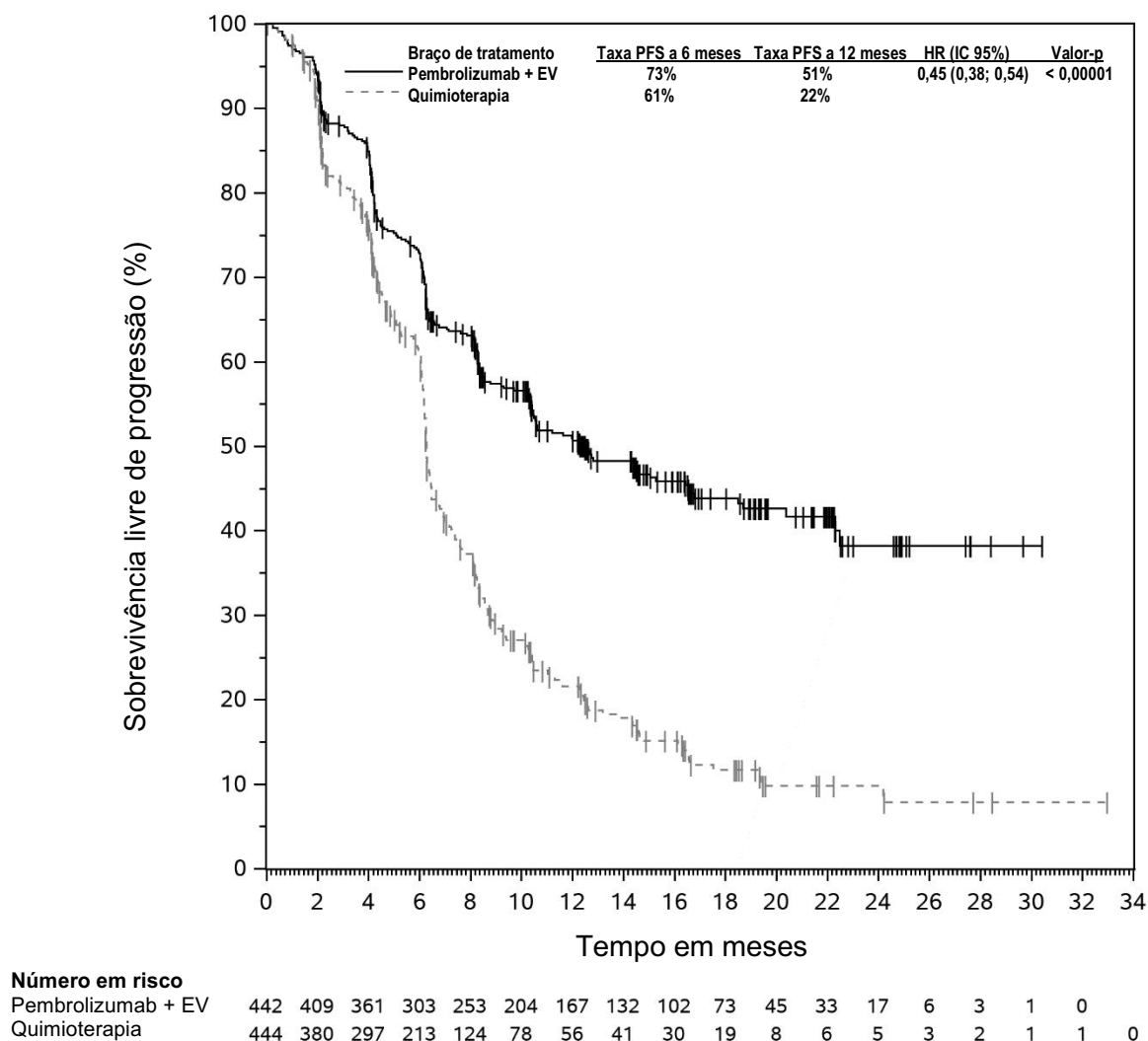
NA = não alcançado

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global no KEYNOTE-A39





**Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-A39**



**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 do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em doentes com progressão da doença, em tratamento ou após tratamento com quimioterapia contendo platina. Os doentes têm de ter recebido esquemas de tratamento em primeira linha contendo platina para doença localmente avançada/metastática ou tratamento neoadjuvante/adjuvante, com recorrência/progressão  $\leq 12$  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 esquemas de quimioterapia, de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) ou vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (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 para a qual foi necessária imunossupressão e doentes com mais de 2 linhas de quimioterapia prévia para carcinoma urotelial metastático. Doentes com estado de performance ECOG 2 tinham de ter hemoglobina  $\geq 10$  g/dl, não podiam ter metástases hepáticas e tinham de ter recebido a última dose do

esquema de quimioterapia anterior  $\geq 3$  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 sistêmicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos doentes receberam previamente cisplatina, 23% receberam previamente carboplatina e 1% receberam tratamento com outros esquemas terapêuticos contendo platina.

Os parâmetros primários de eficácia foram OS e PFS avaliados por BICR utilizando RECIST v1.1. Os parâmetros secundários de eficácia foram ORR (avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1) e duração da resposta. A Tabela 26 resume os principais parâmetros de eficácia para a população com intenção de tratar na análise final. Na figura 24 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 26: 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
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	200 (74%)	219 (81%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	233 (86%)	237 (87%)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,313	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>‡</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,001	
Resposta completa	9%	3%
Resposta parcial	12%	8%
Doença estável	17%	34%
<b>Duração da resposta<sup>¶,¶</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 12 meses	35 (68%)	5 (35%)

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

† Com base no teste log-rank estratificado

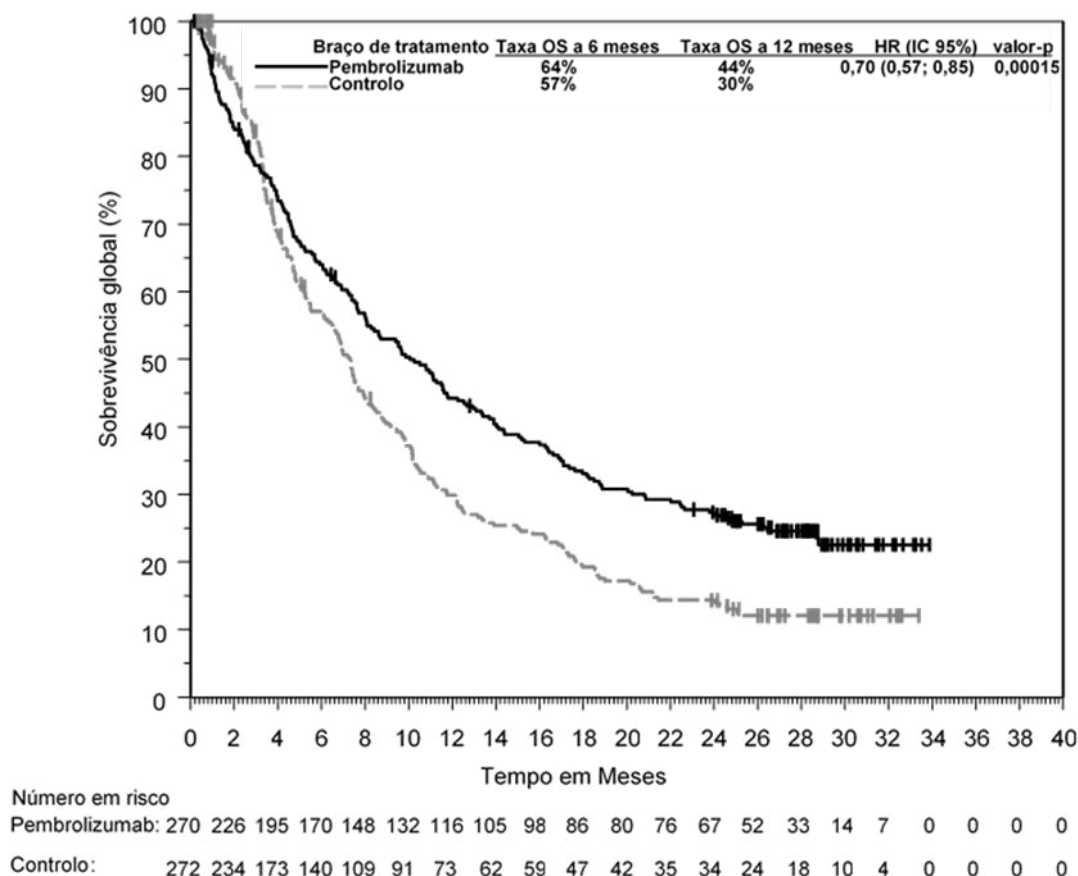
‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

¶ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 24: 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 27).

**Tabela 27: 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 de 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 do 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 para a qual foi necessária 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 características 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. Os parâmetros secundários de eficácia foram duração da resposta, PFS e OS. A Tabela 28 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 28: 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
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>	
ORR % (IC 95%)	29% (24; 34)
Taxa de controlo da doença†	47%
Resposta completa	9%
Resposta parcial	20%
Doença estável	18%
<b>Duração da resposta</b>	
Mediana em meses (intervalo)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% com duração ≥ 6 meses	81%‡
<b>Tempo para a resposta</b>	
Mediana em meses (intervalo)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediana em meses (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Taxa PFS a 6 meses	33%
Taxa PFS a 12 meses	22%
<b>OS</b>	
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 nas estimativas 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 CPS < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n=110; 30%) com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (ver Tabela 29).

**Tabela 29: ORR e OS por expressão de PD-L1**

Parâmetro de avaliação	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>		
ORR % (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>OS</b>		
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 de Fase III, aleatorizado, controlado, sem ocultação, de pembrolizumab com ou sem combinação com quimioterapia à base de platina (i.e., cisplatina ou carboplatina com gemcitabina) *versus* quimioterapia como primeira linha de tratamento em indivíduos com carcinoma urotelial avançado ou metastático. Os resultados do KEYNOTE-361 para pembrolizumab

em combinação com quimioterapia não demonstraram melhoria estatisticamente significativa na PFS segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST 1.1 (HR 0,78; IC 95%: 0,65; 0,93; p=0,0033) e na OS (HR 0,86; IC 95%: 0,72; 1,02; p=0,0407) *versus* quimioterapia isolada. De acordo com a ordem hierárquica de testagem pré-especificada não puderam ser realizados testes formais para a significância estatística de pembrolizumab *versus* quimioterapia. Os resultados principais de eficácia de pembrolizumab em monoterapia em doentes em que a carboplatina foi selecionada pelo investigador como melhor escolha de quimioterapia em vez da cisplatina foram consistentes com os resultados do KEYNOTE-052. Os resultados de eficácia em doentes cujos tumores expressam PD-L1 com CPS  $\geq 10$  foram semelhantes aos da população global para quem a carboplatina foi selecionada como melhor escolha de quimioterapia. Ver Tabela 30 e Figuras 25 e 26.

**Tabela 30: Resposta a pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia em doentes com carcinoma urotelial não tratados previamente para os quais a carboplatina foi selecionada pelo investigador como melhor escolha de quimioterapia em vez da cisplatina, no KEYNOTE-361**

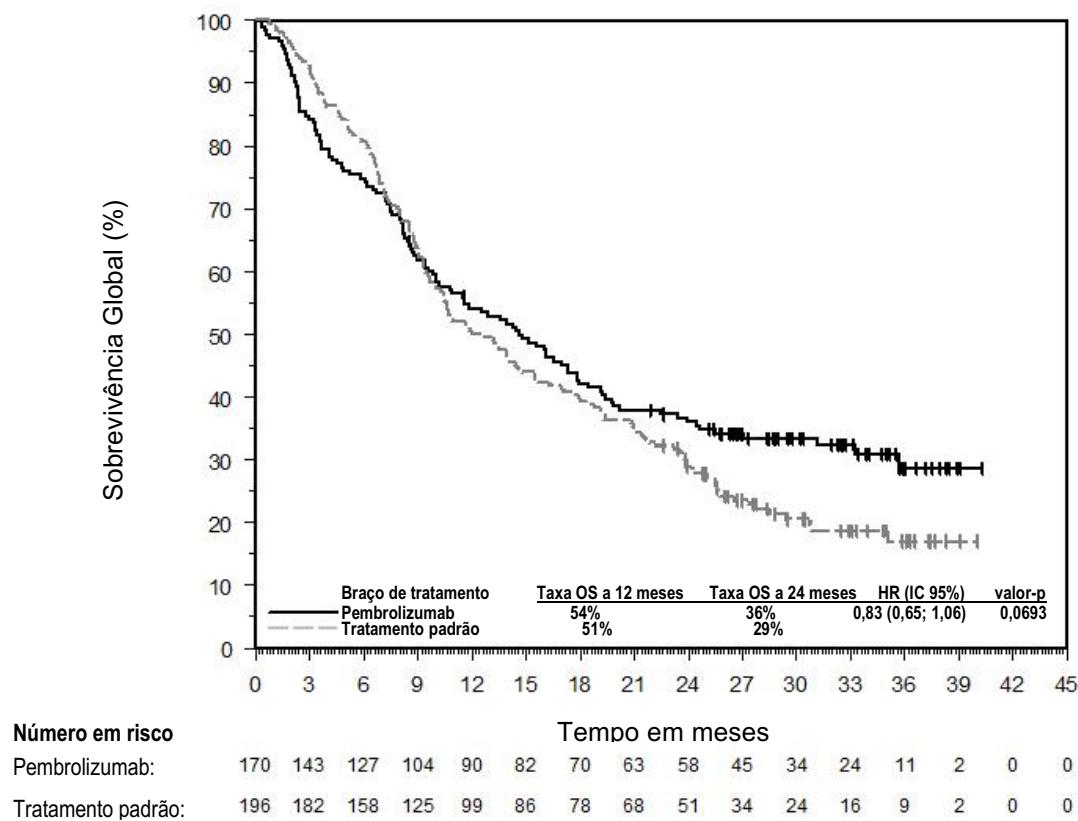
<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab n=170</b>	<b>Quimioterapia n=196</b>	<b>Pembrolizumab CPS <math>\geq 10</math> n=84</b>	<b>Quimioterapia CPS <math>\geq 10</math> n=89</b>
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>				
ORR % (IC 95%)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Resposta completa	10%	11%	12%	18%
Resposta parcial	18%	31%	18%	28%
<b>Duração da resposta*</b>				
Mediana em meses (intervalo)	NA (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NA (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% com duração $\geq 12$ meses <sup>†</sup>	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Taxa PFS a 12 meses	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Mediana em meses (IC 95%)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Taxa OS a 12 meses	54%	51%	57%	54%

\* Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1

<sup>†</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

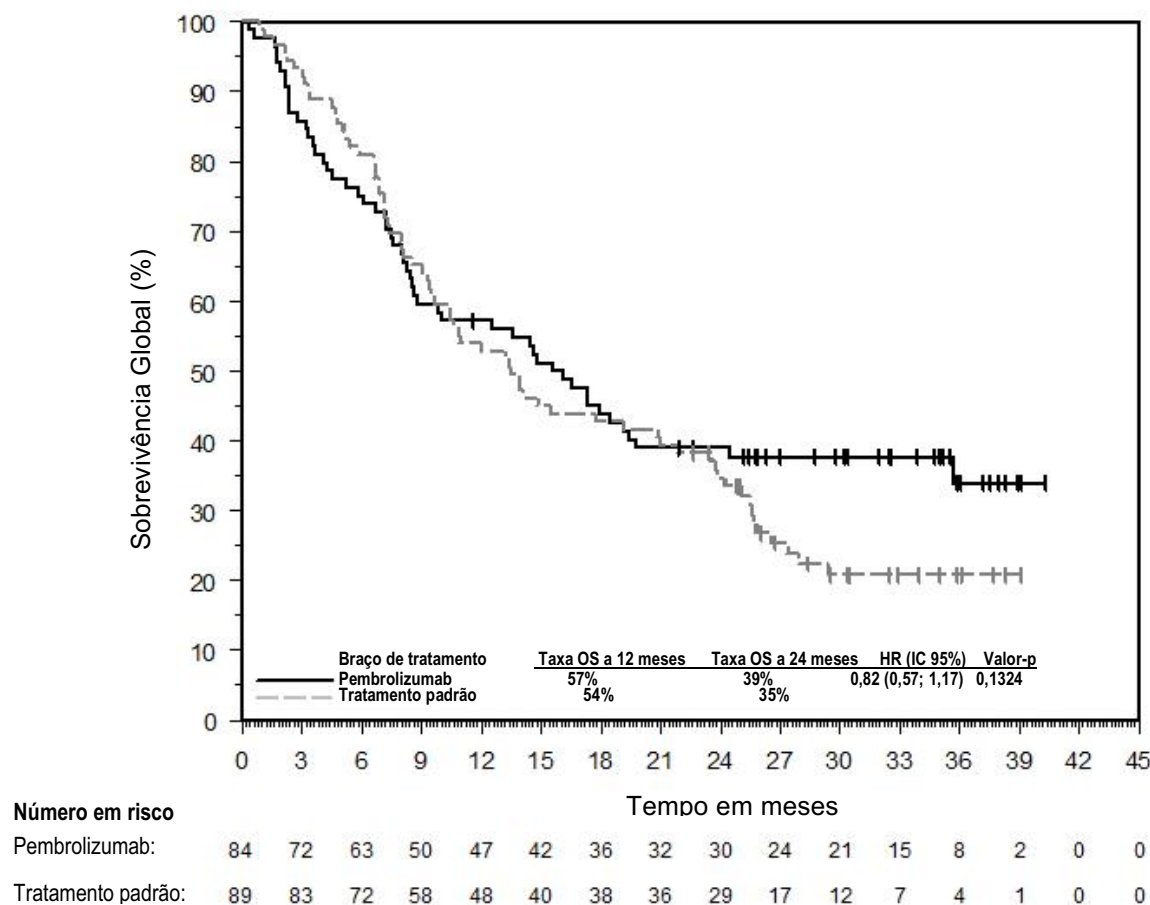
NA = não alcançada

**Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-361 (população com intenção de tratar, escolha de carboplatina)**





**Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-361 (doentes com expressão de PD-L1 CPS  $\geq 10$ , população com intenção de tratar, escolha de carboplatina)**



### Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço

#### KEYNOTE-689: Estudo controlado do tratamento neoadjuvante e adjuvante de doentes com CCECP localmente avançado ressecável

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-689, um estudo aleatorizado, multicêntrico, com controlo ativo, sem ocultação, em 714 doentes com CCECP localmente avançado ressecável (estadio III-IVA). Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos dois anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por localização do tumor primário (orofaringe/cavidade oral vs. laringe vs. hipofaringe), estadio do tumor de acordo com a 8ª edição do AJCC (III vs. IVA) e estado de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  vs. TPS  $< 50\%$ ).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Braço de tratamento A: pembrolizumab neoadjuvante 200 mg durante 2 ciclos antes da ressecção cirúrgica. No intervalo de 6 semanas após cirurgia, pembrolizumab 200 mg durante 3 ciclos em combinação com radioterapia + 3 ciclos de cisplatina concomitante 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, para doentes com características patológicas de alto risco após cirurgia, ou radioterapia isoladamente, para doentes sem características patológicas de alto risco após cirurgia. Tal foi seguido de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até 12 ciclos.
- Braço de tratamento B: sem tratamento neoadjuvante antes da cirurgia. No intervalo de 6 semanas após cirurgia, radioterapia + 3 ciclos de cisplatina concomitante 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, para doentes com características patológicas de alto risco após cirurgia, ou

radioterapia isoladamente para doentes sem características patológicas de alto risco após cirurgia.

As características patológicas de alto risco são definidas por evidência de margens positivas ou extensão extraganglionar após ressecção cirúrgica.

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme avaliado por BICR, até ao final do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante, progressão da doença para doentes que não foram submetidos a cirurgia ou tiveram ressecção incompleta e entraram na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi efetuada antes da cirurgia na Semana 6 da fase neoadjuvante. Após o início da fase adjuvante, a avaliação do estado do tumor foi efetuada 12 semanas após o final da RT ± tratamento com cisplatina e seguidamente a cada 3 meses até final do Ano 3; daí em diante a cada 6 meses até final do Ano 5. No braço A, 89% dos doentes foram sujeitos a cirurgia comparativamente a 88% no braço B. No braço A, 29% dos doentes receberam cisplatina mais radioterapia e 46% receberam radioterapia isoladamente. No braço B, 40% dos doentes receberam cisplatina mais radioterapia e 39% receberam radioterapia isoladamente.

Dos 714 doentes do KEYNOTE-689, 682 (96%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características de base destes 682 doentes eram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 22 a 87), 33% com 65 ou mais anos de idade; 79% sexo masculino; 78% caucasianos, 13% asiáticos e 2,5% negros; 43% tinham PS ECOG de 1 e 79% eram/tinham sido fumadores. Quatro por cento dos tumores dos doentes eram HPV-positivos e 26% tinha doença em estadio III, 74% tinha doença em estadio IVA.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi EFS avaliada por BICR definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de algum dos seguintes acontecimentos: progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência ou progressão da doença local ou à distância ou morte por qualquer causa. O aparecimento de uma segunda doença maligna primária não foi considerado um acontecimento. Os parâmetros de avaliação de eficácia adicionais foram mPR conforme avaliado por BIPR, OS e pCR conforme avaliado por BIPR.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na EFS (HR 0,73; IC 95% 0,58; 0,92; valor-p 0,00411) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina concomitante, comparativamente aos doentes aleatorizados para radioterapia com ou sem cisplatina concomitante na primeira análise interina pré-especificada da população global. A OS não foi formalmente avaliada na análise interina. A Tabela 31 resume os principais resultados de eficácia para o subgrupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  num tempo de seguimento mediano de 27,0 meses (intervalo: 0,5 a 66,5 meses). As Figuras 27 e 28 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para EFS e OS.

**Tabela 31: Resultados de eficácia no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas com RT com ou sem cisplatina n=347	RT com ou sem cisplatina n=335
EFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	128 (37%)	156 (47%)
Mediana em meses* (IC 95%)	59,7 (37,9; NA)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,70 (0,55; 0,89)	
Valor-p‡	0,00140	
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	106 (31%)	128 (38%)
Mediana em meses* (IC 95%)	NA (NA; NA)	61,8 (49,2; NA)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,94)	

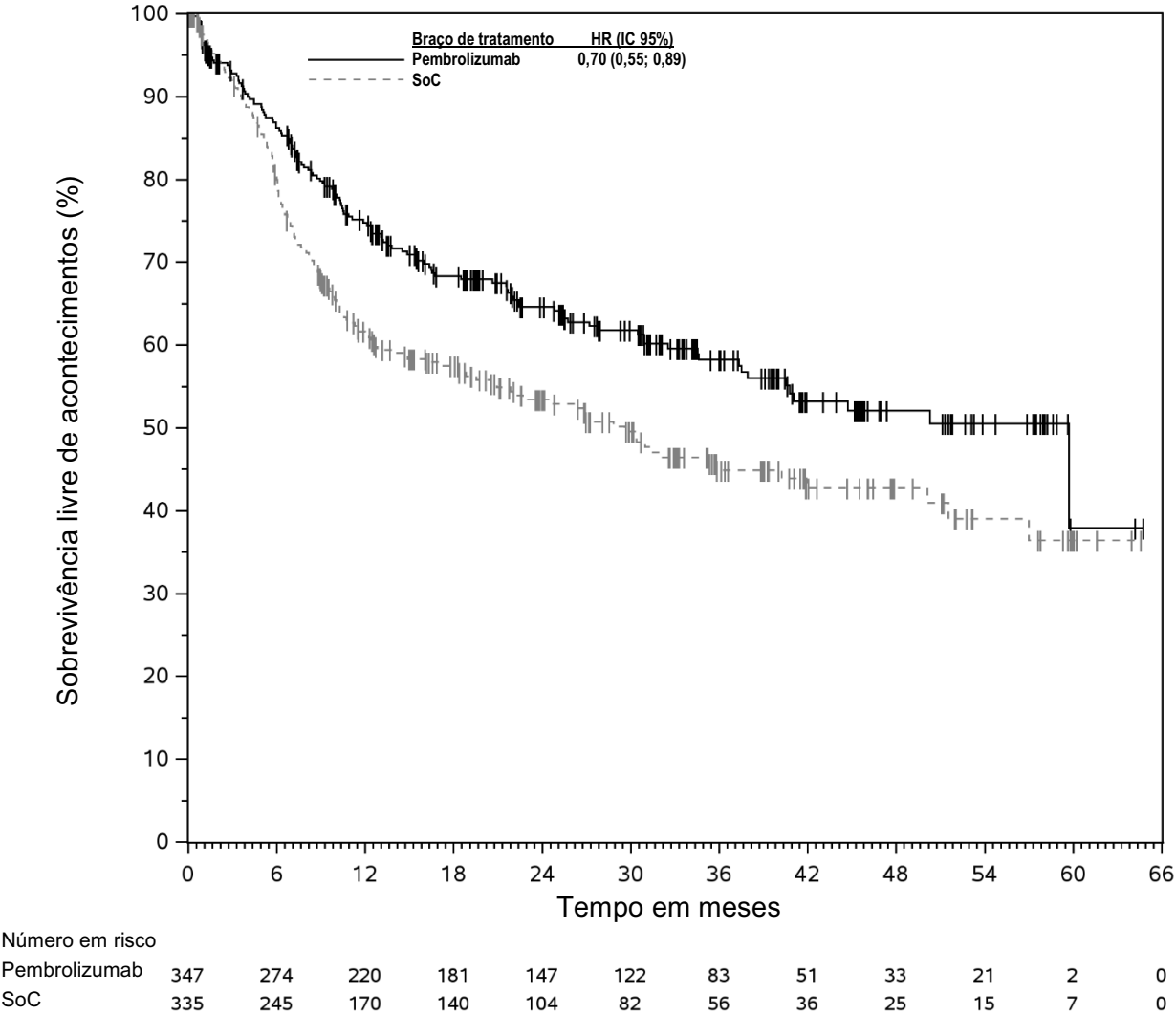
\* Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

<sup>†</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificado por localização do tumor primário e estadió do tumor

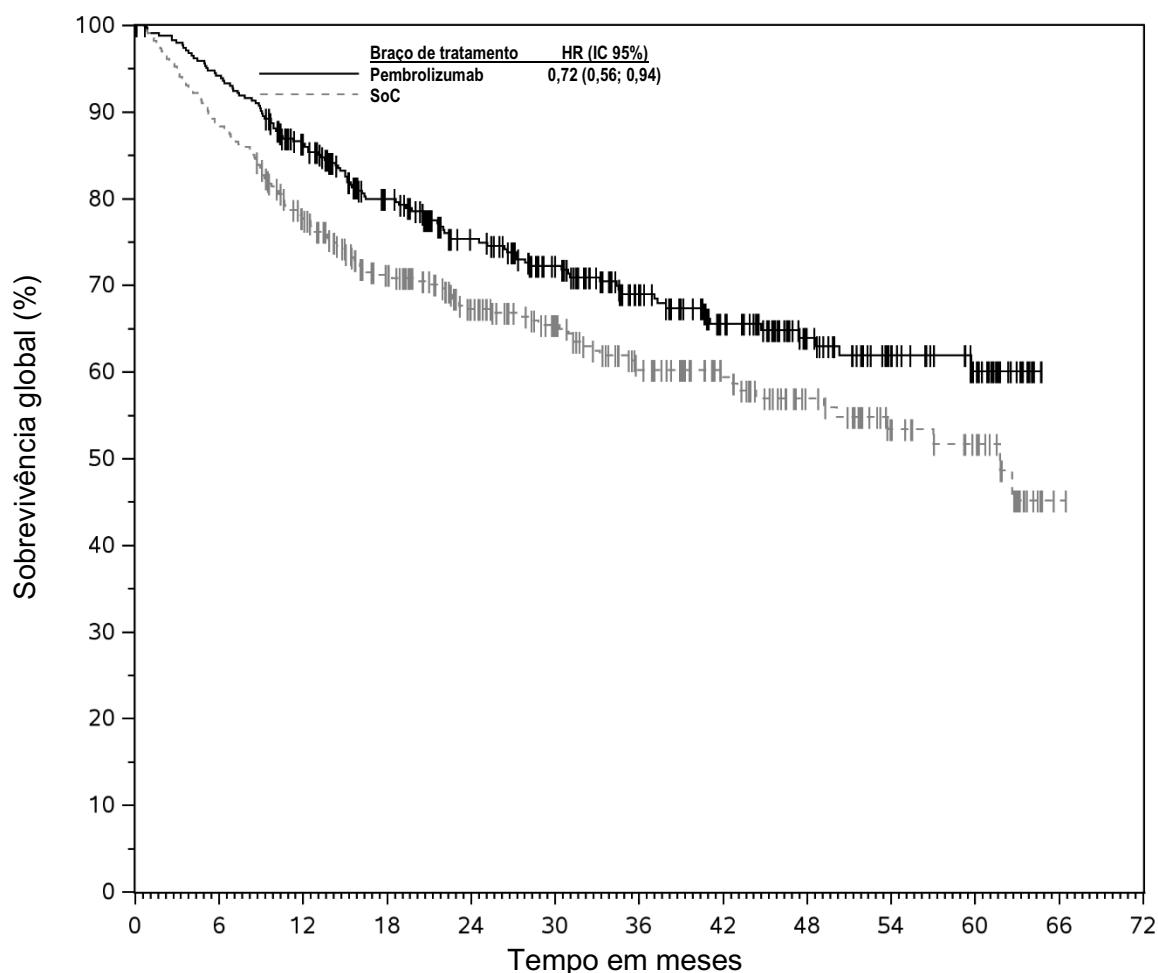
<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por localização do tumor primário e estadió do tumor: comparado com um limite de valor-p unilateral de 0,0124

NA = não alcançada

**Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



**Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-689 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



Número em risco

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
SoC	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

**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. Não foram elegíveis para o estudo doentes com carcinoma da nasofaringe, doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes foram estratificados por expressão de PD-L1 do tumor (TPS  $\geq 50\%$  ou  $< 50\%$ ), estadió HPV (positivo ou negativo) e EP ECOG (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<sup>2</sup> a cada 3 semanas e 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup> e depois 250 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas

e 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/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 CPS  $\geq 1$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. 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  $\geq 1$  aleatorizados para pembrolizumab em monoterapia em comparação com o tratamento padrão. As tabelas 32 e 33 resumem os principais resultados de eficácia para pembrolizumab em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  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 29 e 30.

**Tabela 32: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo 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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,03697	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	30%	33%
Valor-p <sup>¶</sup>	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

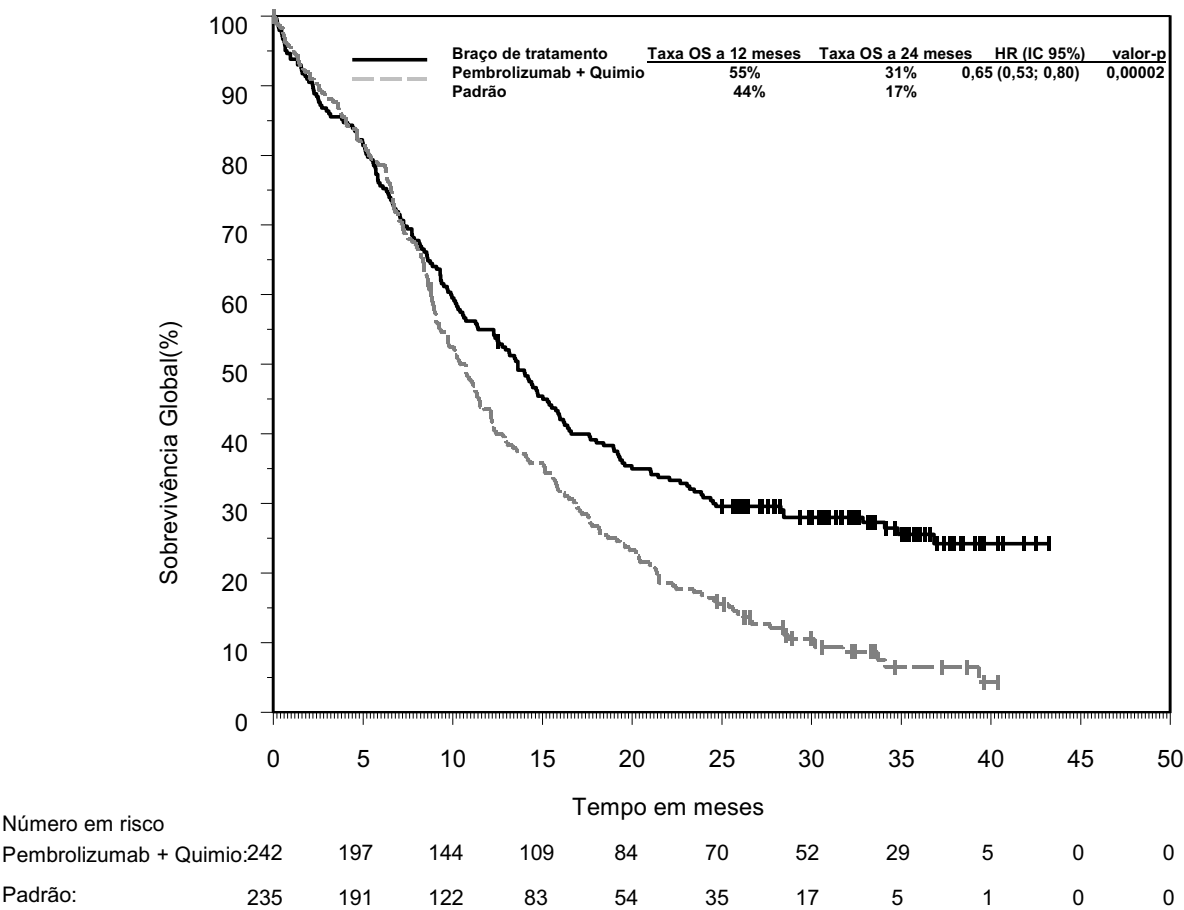
† Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

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





**Tabela 33: Resultados de eficácia para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  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 <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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 <sup>†</sup> (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,89580	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta completa	5%	3%
Resposta parcial	14%	32%
Valor-p <sup>¶</sup>	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

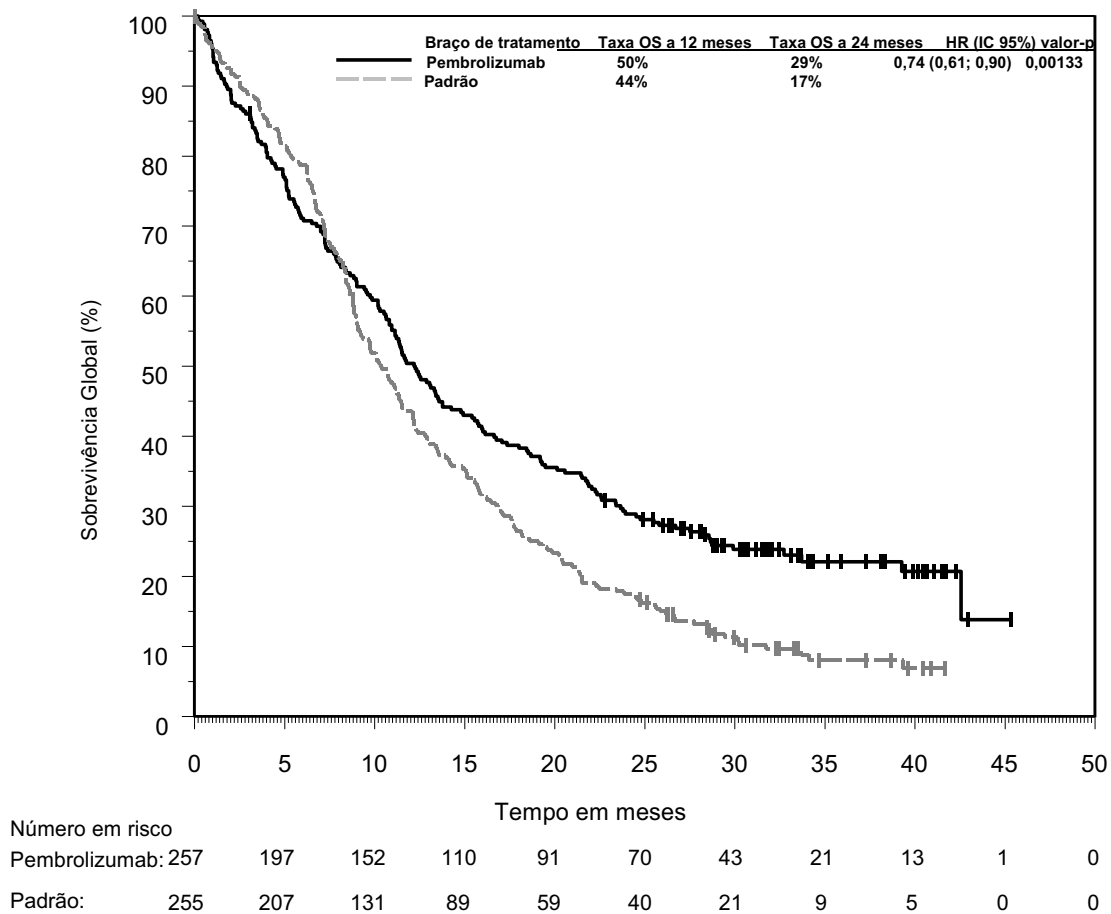
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>¶</sup> 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 30: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global para pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



Foi realizada uma análise no KEYNOTE-048 em doentes cujos tumores expressavam PD-L1 CPS  $\geq 20$  [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 34).

**Tabela 34: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  20)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo Platina + 5-FU n=126	Tratamento Padrão* n=110	Pembrolizumab em Monoterapia n=133	Tratamento Padrão* n=122
<b>OS</b>				
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)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>PFS</b>				
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)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>				
ORR <sup>§</sup> % (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)
<b>Duração da resposta</b>				
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

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> 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  $\geq$  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 35).

**Tabela 35: Resultados de eficácia para pembrolizumab mais quimioterapia e pembrolizumab em monoterapia no KEYNOTE-048 por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  a  $< 20$ )**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab + Quimioterapia contendo Platina + 5-FU n=116	Tratamento Padrão* n=125	Pembrolizumab em Monoterapia n=124	Tratamento Padrão* n=133
<b>OS</b>				
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 <sup>†</sup> (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)
<b>PFS</b>				
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 <sup>†</sup> (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)
<b>Taxa de resposta objetiva</b>				
ORR <sup>‡</sup> % (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)
<b>Duração da resposta</b>				
Número de respondedores	34	42	18	45
Mediana em meses (intervalo)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NA (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuximab, platina e 5-FU

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Resposta: melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

NA = não alcançada

**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  $\geq 50\%$ ), 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<sup>2</sup> uma vez por semana (n=64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas (n=99) ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> dose inicial e depois 250 mg/m<sup>2</sup> 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 para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou que tivessem recebido tratamento prévio com 3 ou mais esquemas sistémicos para o tratamento do 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  $\text{TPS} \geq 50\%$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. 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). Dezassexes 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 unilateral 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 36 resume os principais parâmetros de eficácia para a população com  $\text{TPS} \geq 50\%$ . A curva de Kaplan-Meier para OS para a população com  $\text{TPS} \geq 50\%$  é mostrada na Figura 31.

**Tabela 36: Eficácia de pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas em doentes com CCECP com TPS  $\geq 50\%$  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
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	41 (64%)	56 (86%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	52 (81%)	58 (89%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
Valor-p <sup>‡</sup>	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)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>§</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Valor-p <sup>¶</sup>	0,0009	
Resposta completa	5%	2%
Resposta parcial	22%	8%
Doença estável	23%	23%
<b>Duração da resposta<sup>§, #</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Número (% <sup>b</sup> ) de doentes com duração $\geq 6$ meses	9 (66%)	2 (50%)

\* Metotrexato, docetaxel ou cetuximab

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

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank

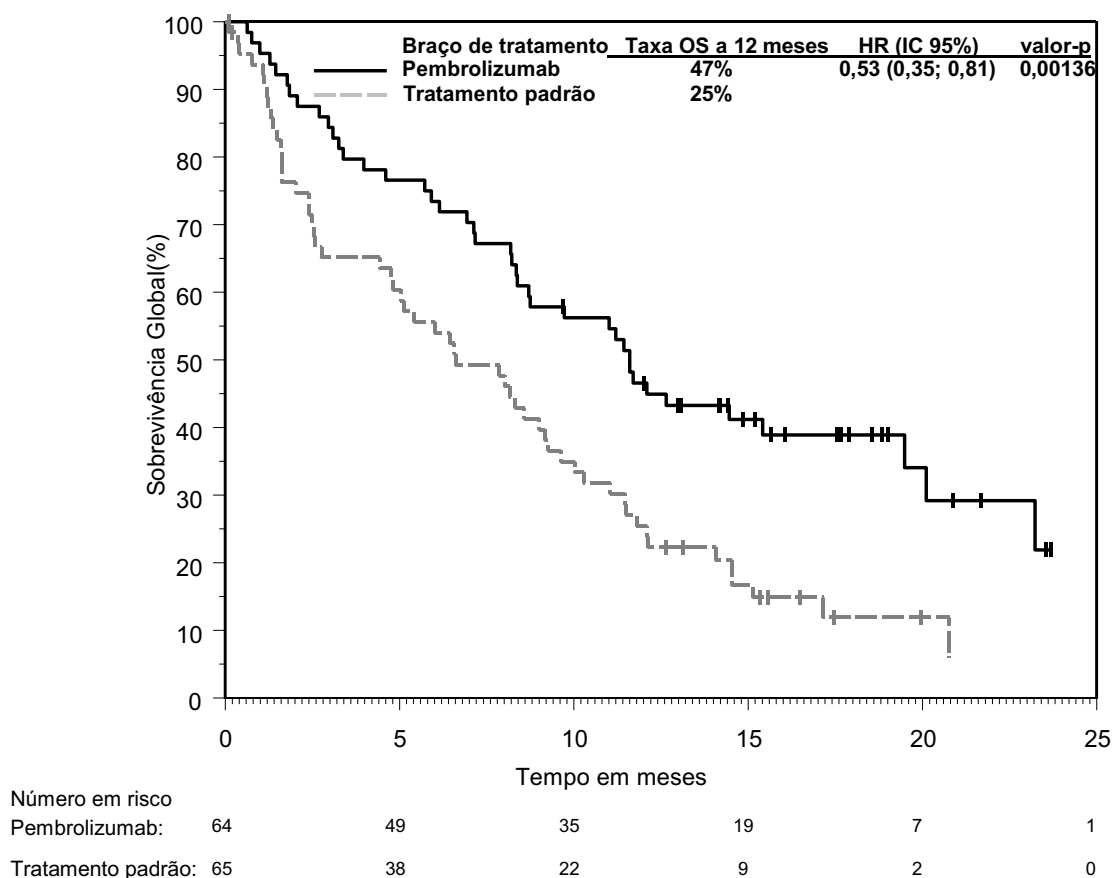
<sup>§</sup> Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen

<sup>#</sup> Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>b</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-040, doentes com expressão de PD-L1 (TPS ≥ 50%)**



### Carcinoma de células renais

#### KEYNOTE-426: Estudo controlado de terapêutica combinada com axitinib 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 para a qual foi necessária 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 da 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 da 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 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 estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS (HR 0,53; IC 95% 0,38; 0,74; Valor-p = 0,00005) e PFS (HR 0,69; IC 95% 0,56; 0,84; Valor-p = 0,00012) para doentes aleatorizados para o braço da combinação com pembrolizumab comparativamente com sunitinib na análise interina pré-especificada. A Tabela 37 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 32 e 33 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 37,7 meses.



**Tabela 37: Resultados de eficácia no KEYNOTE-426**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Axitinib n=432</b>	<b>Sunitinib n=429</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	193 (45%)	225 (52%)
Mediana em meses (IC 95%)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,73 (0,60; 0,88)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,00062	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	286 (66%)	301 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,68 (0,58; 0,80)	
Valor-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Resposta completa	10%	3%
Resposta parcial	50%	36%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Número (% <sup>#</sup> ) de doentes com duração ≥ 30 meses	87 (45%)	29 (32%)

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado

‡ Avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1

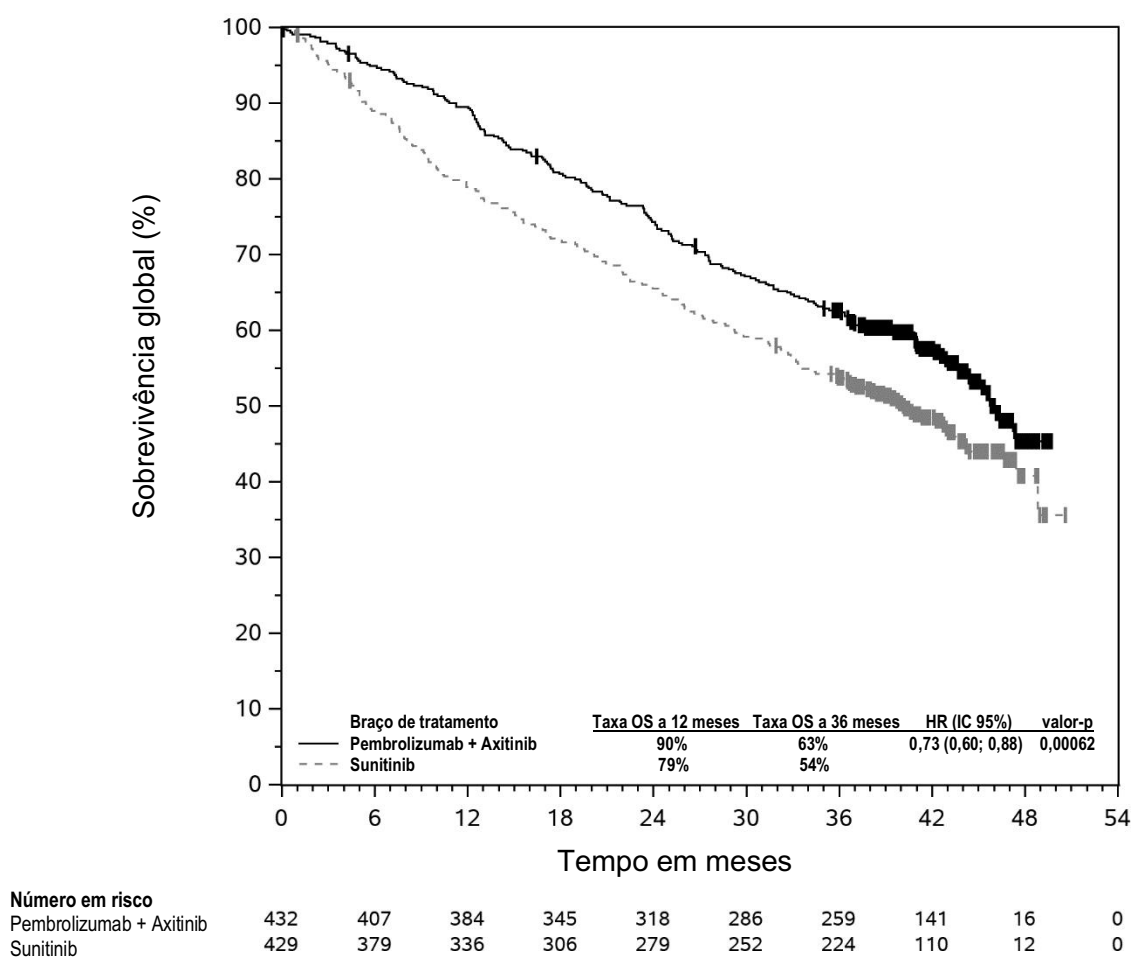
§ Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

¶ Valor-p nominal com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por grupos de risco IMDC e região geográfica. Na análise interina pré-especificada da ORR (tempo de seguimento mediano de 12,8 meses), foi alcançada superioridade estatisticamente significativa para ORR comparando pembrolizumab e axitinib com sunitinib para Valor-p < 0,0001

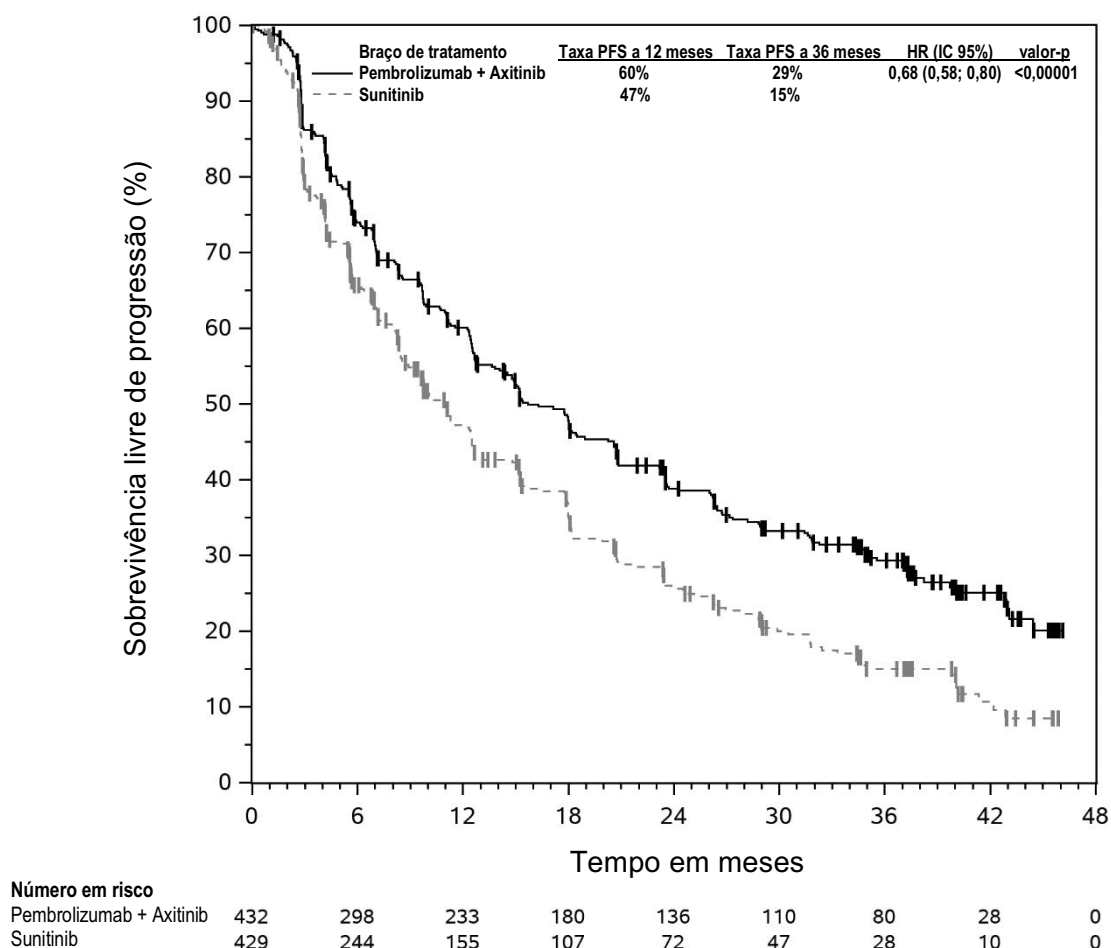
# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

ND = não disponível

**Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)**



**Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (população com intenção de tratar)**



Foram realizadas análises de subgrupos no KEYNOTE-426 em doentes com PD-L1 CPS  $\geq 1$  [combinação pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] e CPS  $< 1$  [combinação pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. 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 38 resume os parâmetros de eficácia por categoria de risco IMDC com base na análise final de OS no tempo de seguimento mediano de 37,7 meses.

**Tabela 38: 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	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)

Parâmetro de avaliação*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
Intermédio	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Alto	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Mediana (IC 95%), meses</b>		<b>PFS HR (IC 95%)</b>
Favorável	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermédio	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Alto	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>ORR confirmado</b>	<b>% (IC 95%)</b>		<b>Diferença ORR, % (IC 95%)</b>
Favorável	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermédio	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Alto	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) para categorias de risco favorável, intermédio e alto para pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib foi: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%), respetivamente

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Estudo controlado de terapêutica combinada com lenvatinib em doentes com CCR sem tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com lenvatinib foi avaliada no KEYNOTE-581 (CLEAR), um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado conduzido em 1069 doentes com CCR avançado com componente de células claras incluindo outras características histológicas tais como sarcomatoide e papilar nas características de primeira linha. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* “Resto do Mundo”) e grupos de prognóstico do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorável *versus* intermédio *versus* desfavorável).

Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até aos 24 meses em combinação com lenvatinib 20 mg por via oral duas vezes por dia.
- lenvatinib 18 mg por via oral uma vez por dia em combinação com everolimus 5 mg por via oral uma vez por dia.
- sunitinib 50 mg por via oral uma vez por dia durante 4 semanas e de seguida fora do tratamento por 2 semanas.

O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença conforme determinado pelo investigador e confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. A administração de pembrolizumab com lenvatinib foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST nos casos em que o doente estava clinicamente estável e quando o investigador considerou advir benefício clínico. Pembrolizumab continuou por um máximo de 24 meses; no entanto, o tratamento com lenvatinib pôde continuar além dos 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi feita no início e posteriormente a cada 8 semanas.

Na população em estudo (355 doentes no braço pembrolizumab com lenvatinib e 357 no braço sunitinib), as características de base foram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 29 a 88 anos), 41% com idade igual ou superior a 65 anos; 74% de sexo masculino; 75% caucasianos, 21% asiáticos, 1% negros e 2% de outras raças; 17% e 83% dos doentes tinham um EDK de base de 70 a 80 e 90 a 100, respetivamente; a distribuição de doentes por categorias de risco do IMDC foi 33% favorável, 56% intermédio e 10% desfavorável e por grupos de prognóstico do MSKCC foi 27% favorável, 64% intermédio e

9% desfavorável. Estava presente doença metastática em 99% dos doentes e doença localmente avançada estava presente em 1%. Os locais frequentes de metástases nos doentes foram pulmão (69%), gânglio linfático (46%) e osso (26%).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi PFS com base em BICR utilizando RECIST 1.1. Os principais parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram OS e ORR. O estudo demonstrou melhoria estatisticamente significativa em PFS (HR 0,39; IC 95% 0,32; 0,49; valor-p < 0,0001), OS (HR 0,66; IC 95% 0,49; 0,88; valor-p 0,0049) e ORR (71%; [IC 95% 66; 76] vs. 36%; [IC 95% 31; 41]; valor-p < 0,0001) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com lenvatinib comparativamente a sunitinib na análise interina pré-especificada, com um tempo de seguimento mediano de sobrevivência de 26,5 meses e duração mediana de tratamento para pembrolizumab com lenvatinib de 17,0 meses. A análise primária de OS não foi ajustada para considerar tratamentos subsequentes.

Os resultados de eficácia para o KEYNOTE-581 (CLEAR) na análise final especificada no protocolo com tempo de seguimento mediano de 49,4 meses estão resumidos na Tabela 39 e Figuras 34 e 35. Os resultados de PFS foram consistentes através dos subgrupos pré-especificados, grupos de prognóstico do MSKCC e expressão de PD-L1 do tumor. Os resultados de eficácia por grupos de prognóstico do MSKCC estão resumidos na Tabela 40.

**Tabela 39: Resultados de eficácia no KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas e Lenvatinib n=355	Sunitinib  n=357
<b>PFS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	207 (58%)	214 (60%)
Mediana em meses (IC 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,57)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	149 (42%)	159 (45%)
Mediana em meses (IC 95%)	53,7 (48,7; NA)	54,3 (40,9; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,79 (0,63; 0,99)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0424	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Resposta completa	18%	5%
Resposta parcial	53%	32%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta<sup>#</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

\* A análise primária de PFS incluiu supressão de novos tratamentos anticancerígenos. Os resultados de PFS com e sem supressão de novos tratamentos anticancerígenos foram consistentes

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Valor-p nominal, bilateral com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva confirmada com resposta completa ou resposta parcial

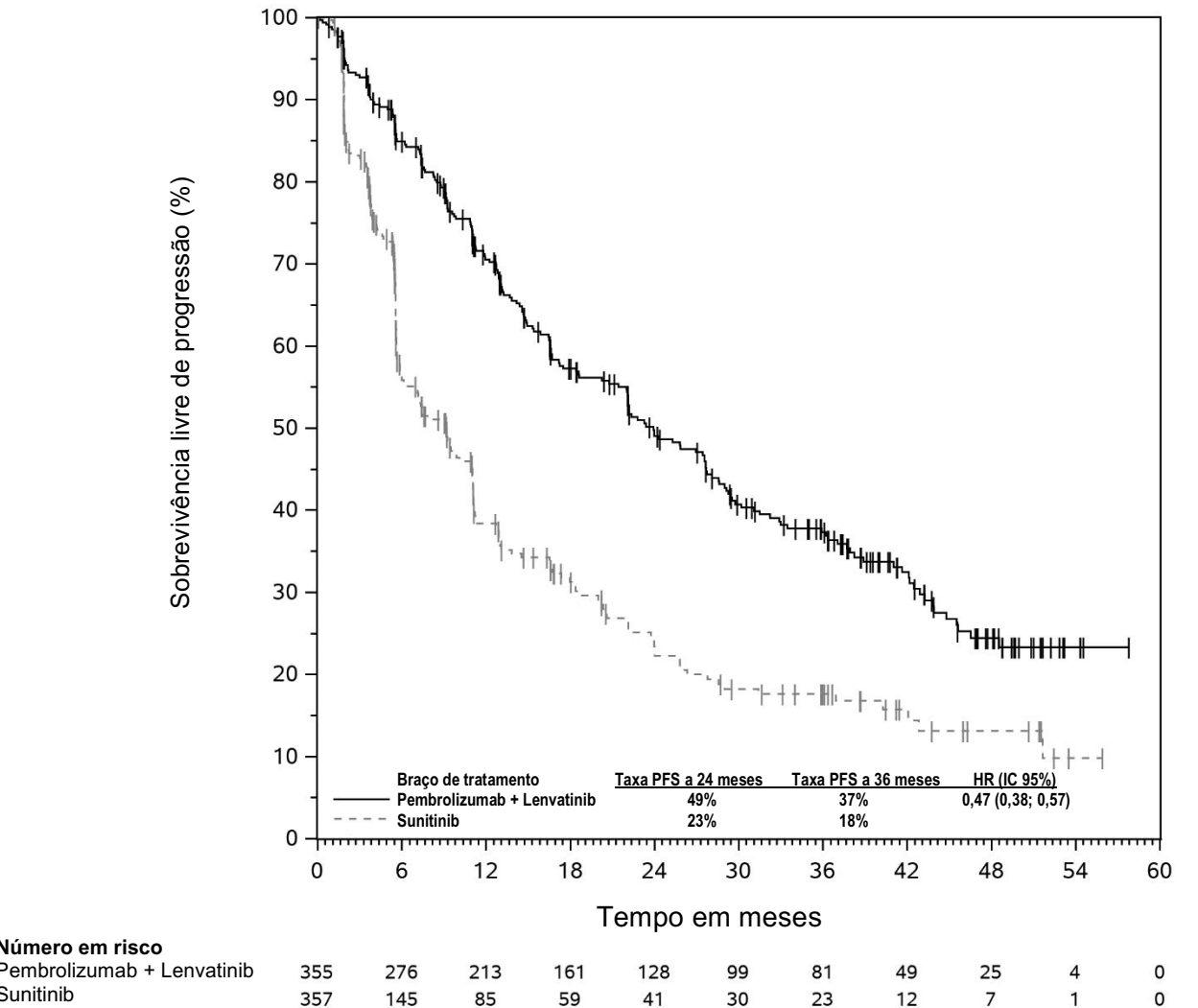
<sup>¶</sup> Valor-p nominal, bilateral com base no teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado. Na análise final pré-especificada anterior de ORR (tempo de seguimento mediano de 17,3 meses) foi atingida superioridade estatisticamente significativa para ORR para pembrolizumab mais lenvatinib comparativamente a sunitinib (razão de probabilidade: 3,84 [IC 95%: 2,81; 5,26], valor-p< 0,0001)

<sup>#</sup> Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

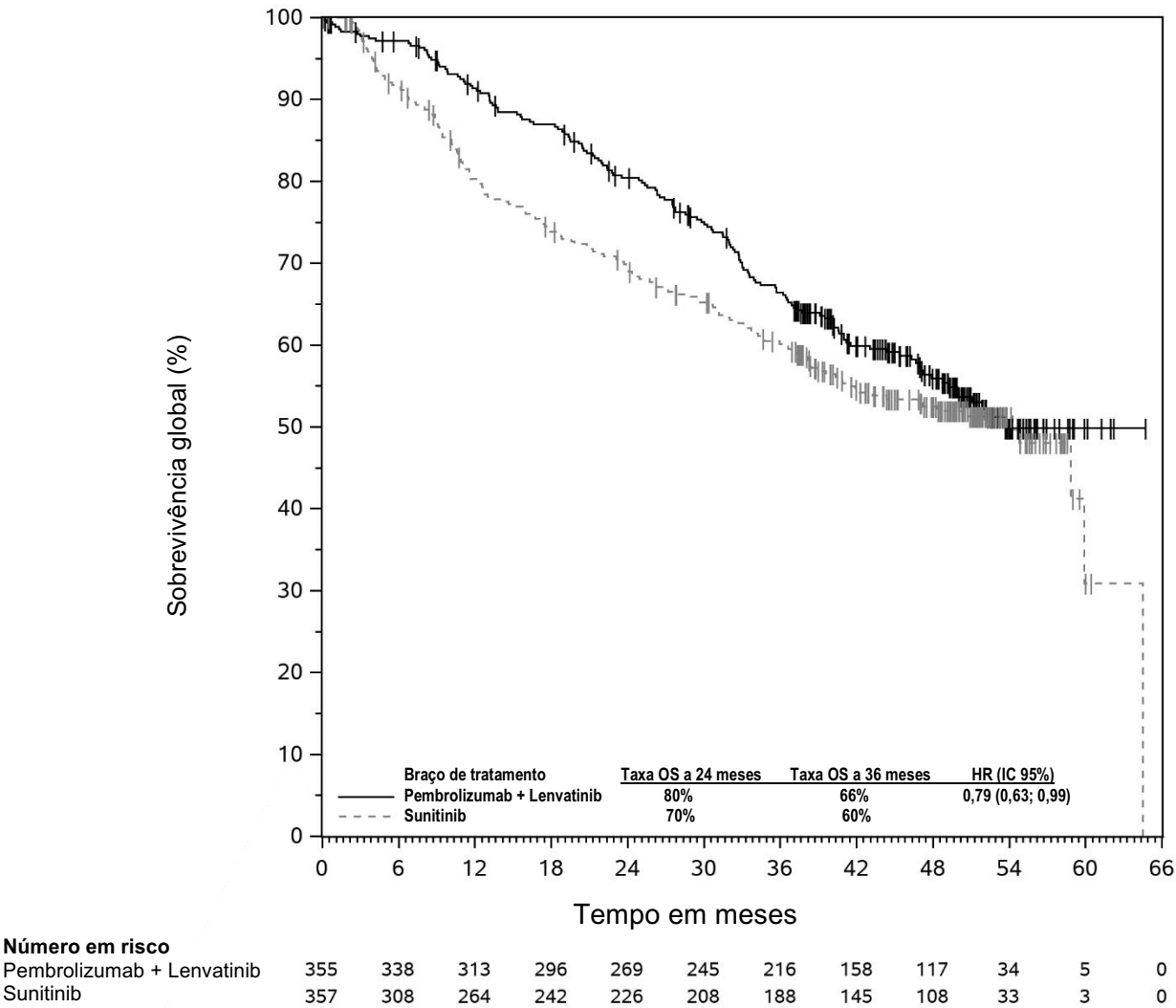
NA = não alcançada

A análise final de OS não foi ajustada para considerar tratamentos subsequentes, com 195/357 (54,6%) doentes no braço de sunitinib e 56/355 (15,8%) doentes no braço de pembrolizumab com lenvatinib a receber tratamento anti-PD-1/PD-L1 subsequente.

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-581 (CLEAR)



**Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-581 (CLEAR)**



O estudo KEYNOTE-581 (CLEAR) não foi desenvolvido para avaliar a eficácia de subgrupos individuais.

Foram efetuadas análises de subgrupo por grupo de prognóstico do MSKCC.  
A Tabela 40 resume os parâmetros de eficácia por grupo de prognóstico do MSKCC com base na análise final de OS num tempo de seguimento mediano de 49,4 meses.



**Tabela 40: Resultados de eficácia no KEYNOTE-581 (CLEAR) por grupo de prognóstico do MSKCC**

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Número de doentes	Número de acontecimentos	Número de doentes	Número de acontecimentos	
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS) por BICR*</b>					<b>HR PFS (IC 95%)</b>
Favorável	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermédio	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Desfavorável	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Sobrevivência global (OS)*</b>					<b>HR OS (IC 95%)</b>
Favorável	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermédio	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Desfavorável	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\* Mediana de seguimento: 49,4 meses (fecho dos dados – 31 de julho de 2022)

**KEYNOTE-B61: Estudo de fase II sem ocultação de braço único**

Estão disponíveis dados adicionais do estudo de fase II sem ocultação de braço único KEYNOTE-B61 de pembrolizumab (400 mg a cada 6 semanas) em combinação com lenvatinib (20 mg uma vez por dia) para o tratamento em primeira linha de doentes com CCR avançado ou metastático com histologia de células não claras (n=158), incluindo 59% papilar, 18% cromóforo, 4% com translocação, 1% medular, 13% não classificado e 6% outros. A ORR foi 50,6% (IC 95%: 42,6; 58,7) e a duração mediana da resposta foi de 19,5 meses (IC 95%: 15,3; NA).

**KEYNOTE-564: Estudo controlado por placebo para o tratamento adjuvante de doentes com CCR ressecado**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada como terapêutica adjuvante para CCR no KEYNOTE-564, um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, em 994 doentes com risco de recorrência aumentado definido como risco intermédio-alto ou alto ou M1 sem evidência de doença (NED). A categoria de risco intermédio-alto incluiu: pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatoides; pT3, qualquer Grau sem envolvimento ganglionar (N0) ou metástases à distância (M0). A categoria de risco alto incluiu: pT4, qualquer Grau N0 e M0; qualquer pT, qualquer Grau com envolvimento ganglionar e M0. A categoria M1 NED incluiu doentes com doença metastática que tinham sido submetidos a ressecção total de lesões primárias e metastáticas. Os doentes tinham de ter sido submetidos a nefrectomia nefroprotetora parcial ou completa radical (e ressecção completa de lesão(ões) metastática(s) sólida(s), isolada(s), dos tecidos moles em doentes M1 NED) com margens cirúrgicas negativas  $\geq 4$  semanas antes da triagem. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. Os doentes com CCR com componente de células claras foram aleatorizados (1:1) para receberem pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas (n=496) ou placebo (n=498) durante até 1 ano até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por estado metastático (M0, M1 NED) e dentro do grupo M0 foi ainda estratificada por estado de performance ECOG (0,1) e região geográfica (EUA, fora dos EUA). Desde a aleatorização, os doentes foram submetidos a imagiologia a cada 12 semanas durante os primeiros 2 anos, depois a cada 16 semanas do ano 3 ao 5 e depois a cada 24 semanas todos os anos.

Nos 994 doentes, as características de base foram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 25 a 84), 33% com 65 anos ou mais; 71% de sexo masculino e 85% com estado de performance ECOG de 0 e 15% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e quatro por cento eram N0; 83% não tinham componentes sarcomatoides; 86% eram pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatoides ou pT3; 8% eram pT4 ou com

envolvimento ganglionar e 6% eram M1 NED. As características de base e demográficas foram em geral comparáveis entre os braços de pembrolizumab e placebo.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi sobrevivência livre de doença (DFS) avaliada pelo investigador. O principal parâmetro de avaliação secundária foi OS. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na DFS e OS para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab comparativamente com placebo. Na análise interina pré-especificada com um tempo de seguimento mediano de 23,9 meses, o HR da DFS foi de 0,68 (IC 95% 0,53; 0,87; valor-p = 0,0010). Os resultados de eficácia com um tempo de seguimento mediano de 55,8 meses estão resumidos na Tabela 41 e Figuras 36 e 37.

**Tabela 41: Resultados de eficácia no KEYNOTE-564**

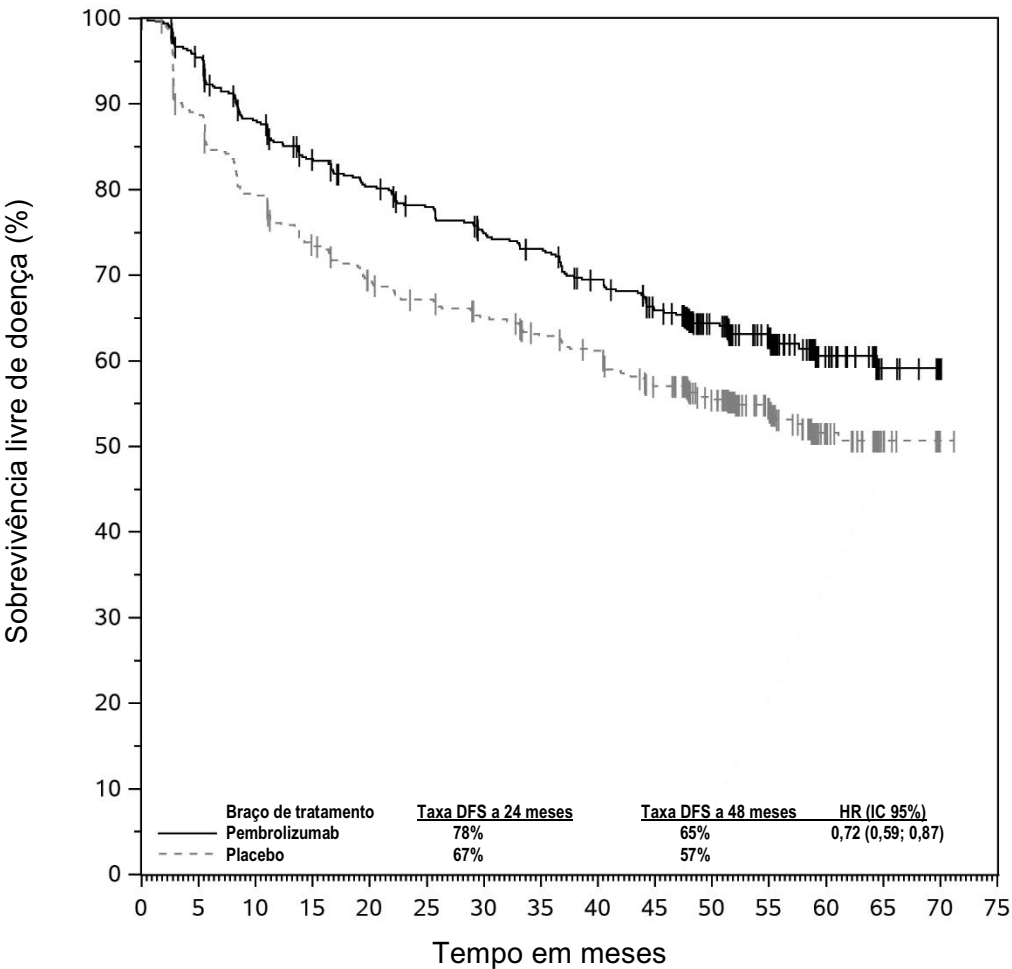
<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas n=496</b>	<b>Placebo  n=498</b>
<b>DFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	174 (35%)	224 (45%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (54,9; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,87)	
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>*</sup> (IC 95%)	0,62 (0,44; 0,87)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0024	

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

NA = não alcançada

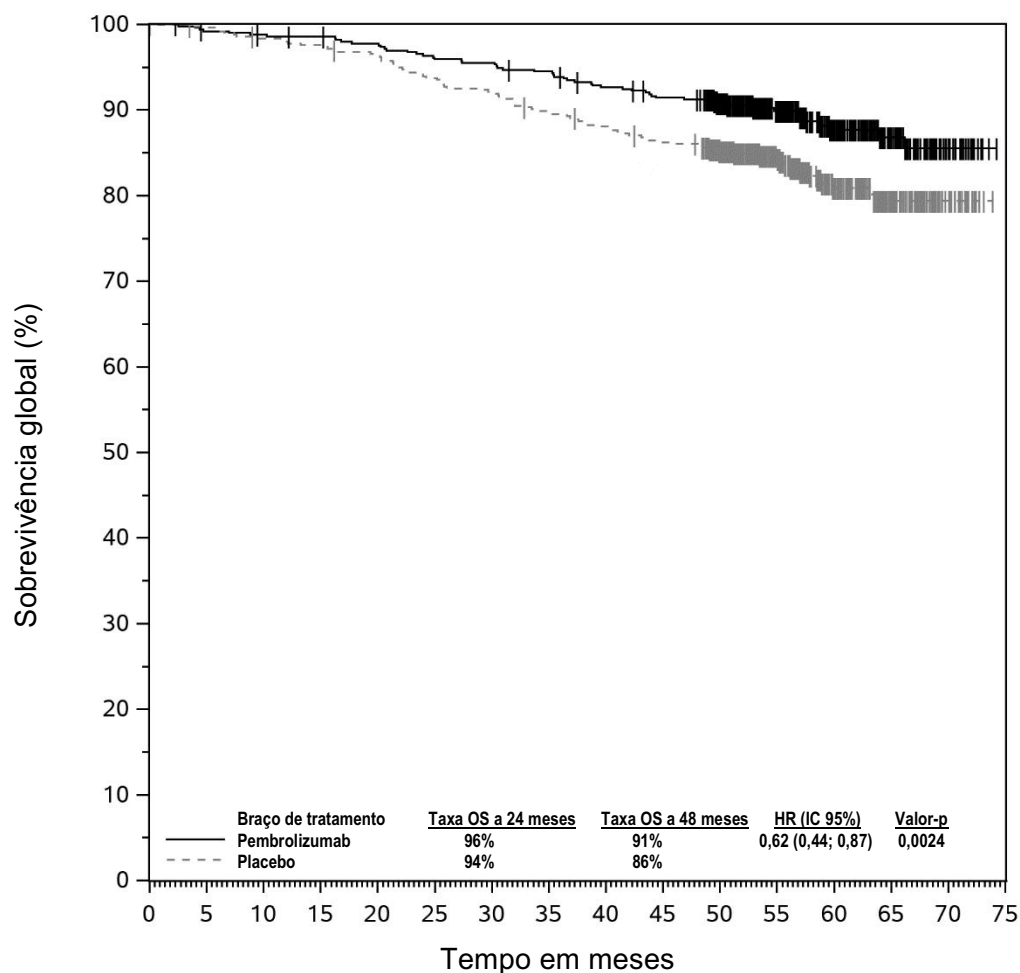
**Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de doença por braço de tratamento no KEYNOTE-564 (população com intenção de tratar)**



**Número em risco**

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

**Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-564 (população com intenção de tratar)**



**Número em risco**

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Cancros MSI-H ou dMMR

Carcinoma colorretal

KEYNOTE-177: Estudo controlado em doentes com CRC MSI-H ou dMMR sem tratamento prévio em contexto metastático

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-177, um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com controlo ativo conduzido em doentes sem tratamento prévio com carcinoma colorretal MSI-H ou dMMR metastático. O estadiamento do tumor MSI ou MMR (*mismatch repair*) foi determinado localmente utilizando *polymerase chain reaction* (PCR) ou HIC, respetivamente. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou uma situação clínica para a qual foi necessária imunossupressão.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber pembrolizumab 200 mg administrado por via intravenosa a cada 3 semanas ou um dos seguintes esquemas de quimioterapia, de acordo com a escolha do investigador, administrado por via intravenosa a cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) ou mFOLFOX6 em combinação com bevacizumab ou cetuximab: Oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (ou levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), e bólus de FU 400 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1, e depois FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg pc no Dia 1 ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> na primeira perfusão, e depois 250 mg/m<sup>2</sup> por semana.
- FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) ou FOLFIRI em combinação com bevacizumab ou cetuximab: Irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (ou levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), e bólus de FU 400 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1, e depois FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg pc no Dia 1 ou cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> na primeira perfusão, e depois 250 mg/m<sup>2</sup> por semana.

O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v.1.1 determinada pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Os doentes tratados com pembrolizumab sem progressão da doença puderam ser tratados até 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 9 semanas. Os doentes aleatorizados para quimioterapia receberam pembrolizumab no momento da progressão da doença.

Um total de 307 doentes foram recrutados e aleatorizados para pembrolizumab (n=153) ou quimioterapia (n=154). As características basais destes doentes incluíam: idade mediana de 63 anos (intervalo: 24 a 93), 47% tinham 65 anos ou mais; 50% sexo masculino; 75% caucasianos e 16% asiáticos; 52% e 48% com um estado de performance ECOG 0 ou 1, respetivamente. Estado da mutação: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 doentes tratados com quimioterapia, 56% receberam mFOLFOX6 com ou sem bevacizumab ou cetuximab e 44% receberam FOLFIRI com ou sem bevacizumab ou cetuximab.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS segundo avaliação por BICR utilizando o RECIST v1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária foram ORR e duração da resposta. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS (HR 0,60; IC 95% 0,45; 0,80; valor-p 0,0002) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab comparado com quimioterapia na análise final pré-especificada da PFS. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e quimioterapia na análise final da OS na qual 60% dos doentes aleatorizados para quimioterapia tinha cruzado para tratamentos subsequentes anti-PD-1/PD-L1 incluindo pembrolizumab. A Tabela 42 resume os principais parâmetros de eficácia e as Figuras 38 e 39 apresentam as curvas de Kaplan-Meier da PFS e da OS atualizadas com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 38,1 meses (intervalo: 0,2 a 58,7 meses).

**Tabela 42: Resultados de eficácia no KEYNOTE-177**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
<b>PFS*</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	86 (56%)	117 (76%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,79)	
Valor-p <sup>‡</sup>	0,0001	
<b>OS§</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (49,2; NA)	36,7 (27,6; NA)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,53; 1,03)	
Valor-p <sup>§</sup>	0,0359	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR % (IC 95%)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Resposta completa	13%	4%
Resposta parcial	32%	29%
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% com duração ≥ 24 meses <sup>¶</sup>	84%	34%

\* Com 12 meses adicionais de seguimento após a análise final pré-especificada da PFS

† Com base no modelo de regressão de Cox

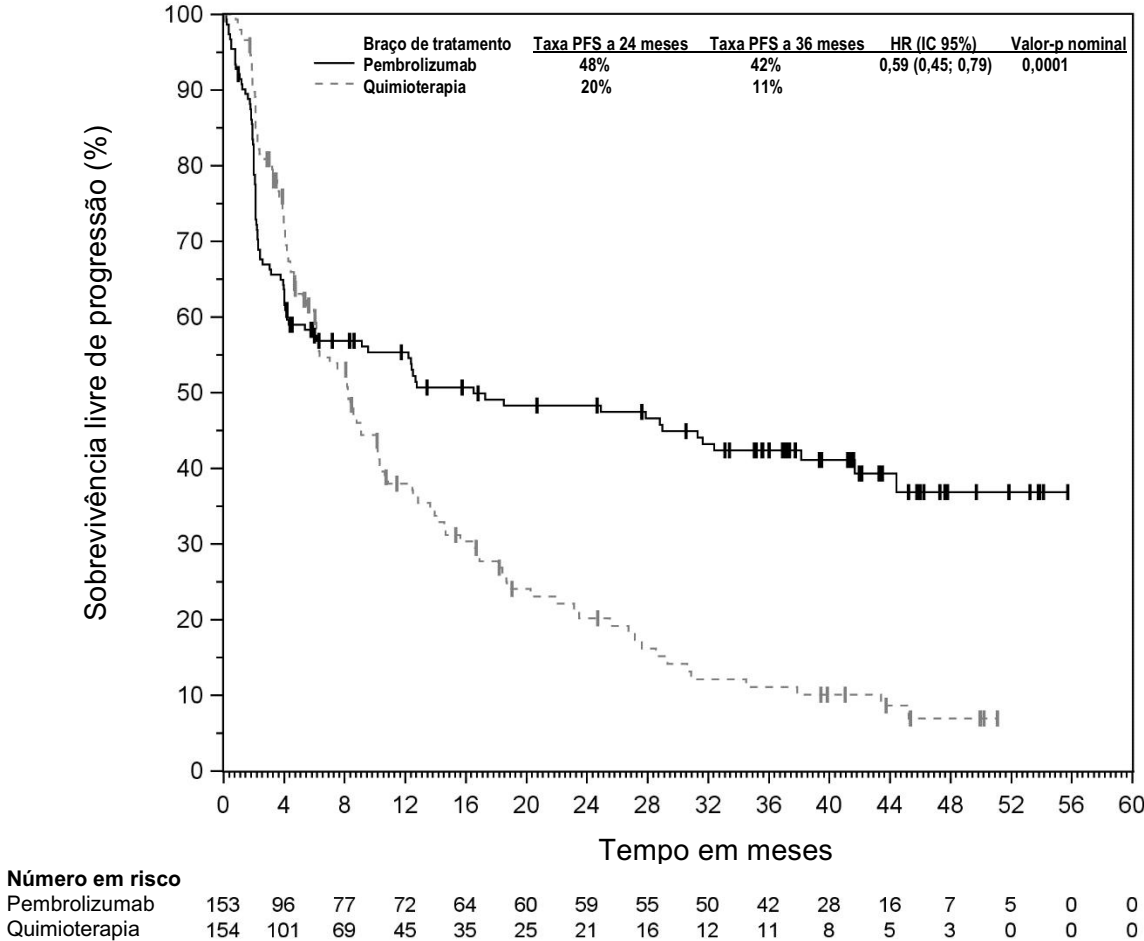
‡ O valor-p é nominal

§ Estatisticamente não significativo após ajuste para multiplicidade

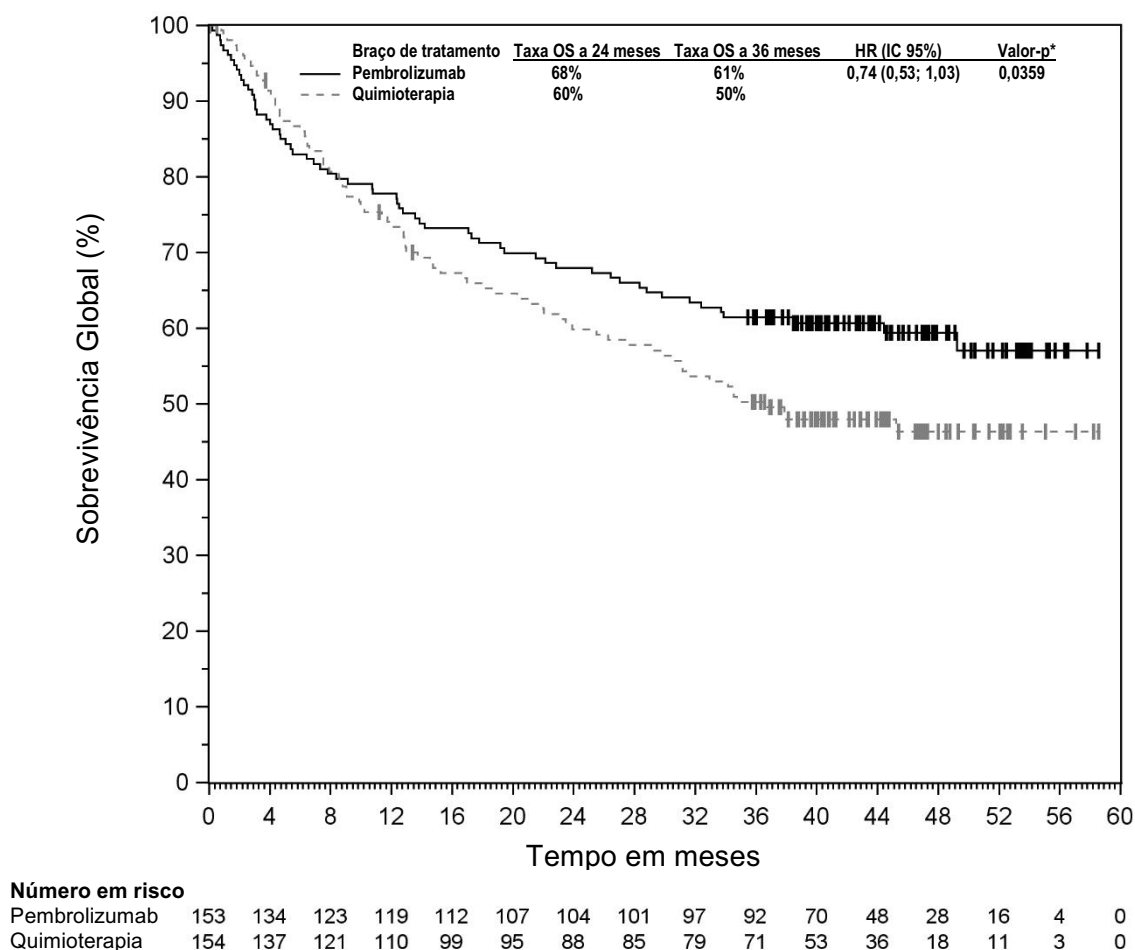
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

NA = não alcançada

**Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-177 (população com intenção de tratar)**



**Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-177 (população com intenção de tratar)**



\* Estatisticamente não significativo após ajuste para multiplicidade

**KEYNOTE-164: Estudo sem ocultação em doentes com CRC MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático que receberam tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada no KEYNOTE-164, um estudo de fase II multi-cohort, multicêntrico, não-aleatorizado, sem ocultação, que incluiu doentes com CRC MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático que progrediu após tratamento prévio com fluoropirimidina em combinação com irinotecano e/ou oxaliplatina.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os doentes sem progressão da doença foram tratados até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas.

Nos 124 doentes incluídos no KEYNOTE-164 as características de base foram: idade mediana de 56 anos (35% com 65 anos ou mais); 56% de sexo masculino; 68% caucasianos, 27% asiáticos; 41% e 59% tinham estado de performance ECOG de 0 e 1, respetivamente. Doze por cento dos doentes tinham mutações BRAF e 36% tinham mutações RAS; 39% e 34% tinham mutações BRAF e RAS,



respetivamente, indeterminadas. Noventa e sete por cento dos doentes tinham doença M1 e 3% tinham doença M0 (localmente avançada irressecável). Setenta e seis por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram duração da resposta, PFS e OS. O tempo de seguimento mediano em meses foi de 37,3 (intervalo: 0,1 a 65,2). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 43.

**Tabela 43: Resultados de eficácia no KEYNOTE-164**

Parâmetro de avaliação	n=124
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>	
ORR % (IC 95%)	34% (25,6; 42,9)
Resposta completa	10%
Resposta parcial	24%
<b>Duração da resposta*</b>	
Mediana em meses (intervalo)	NA (4,4; 58,5+)
% com duração ≥ 36 meses <sup>#</sup>	92%

\* Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença  
NA = não alcançada

As respostas objetivas observaram-se independentemente do estado de mutação BRAF ou RAS.

#### Cancros não colorretais

##### KEYNOTE-158: Estudo sem ocultação em doentes com cancro MSI-H ou dMMR irressecável ou metastático das vias biliares, do intestino delgado, gástrico ou do endométrio, que receberam tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab foi avaliada em 377 doentes com tumores sólidos MSI-H ou dMMR não CRC, irressecáveis ou metastáticos incluídos num estudo de fase II multicêntrico, não-aleatorizado, sem ocultação (KEYNOTE-158), que incluiu doentes com cancro das vias biliares, do intestino delgado, gástrico ou do endométrio. O estado MSI ou MMR do tumor foi determinado prospetivamente utilizando PCR ou IHC, respetivamente.

Os doentes receberam pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os doentes sem progressão da doença foram tratados até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas durante o primeiro ano e a cada 12 semanas daí em diante.

Nas 83 doentes com cancro do endométrio as características de base foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 42 a 86), 46% com 65 anos ou mais; 84% caucasianas, 6% asiáticas e 4% negras; PS ECOG 0 (46%) e 1 (54%). Noventa e oito por cento das doentes tinham doença M1 e 2% tinham doença M0. Quarenta e sete por cento das doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

Nos 67 doentes com cancro gástrico, as características de base foram: idade mediana de 68 anos (intervalo: 41 a 89); 61% com 65 anos ou mais; 64% de sexo masculino, 61% caucasianos, 25% asiáticos e PS ECOG 0 (43%) e 1 (57%). Todos os doentes tinham doença M1. Quarenta e cinco por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

Nos 33 doentes com cancro do intestino delgado as características de base foram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 21 a 78); 39% com 65 anos ou mais; 58% de sexo masculino, 85% caucasianos, 9% asiáticos e PS ECOG 0 (52%) e 1 (48%). Noventa e sete por cento dos doentes tinham doença M1 e 3% doença M0. Trinta e três por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio. A histologia do tumor era adenocarcinoma para todos os doentes.

Nos 22 doentes com cancro das vias biliares as características de base foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 40 a 77); 41% com 65 anos ou mais; 73% de sexo masculino, 91% caucasianos, 9% asiáticos; PS ECOG 0 (45%) e 1 (55%); 82% com doença M1 e 18% com doença M0. Quarenta e um por cento dos doentes receberam 2 ou mais linhas de tratamento prévio.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi ORR avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram duração da resposta, PFS e OS. O tempo de seguimento mediano em meses foi de 53,5 (intervalo: 1,5 a 99,4) para cancro do endométrio, 12,9 (intervalo: 1,0 a 102,6) para cancro gástrico, 39,4 (intervalo: 4,2 a 103,0) para cancro do intestino delgado e 19,4 (intervalo: 1,1 a 97,1) para cancro das vias biliares. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 44.

**Tabela 44: Resultados de eficácia no KEYNOTE-158**

Parâmetro de avaliação	Endométrio n=83	Gástrico <sup>¶</sup> n=65	Intestino delgado <sup>¶</sup> n=32	Vias biliares n=22
<b>Taxa de resposta objetiva*</b>				
ORR % (IC 95%)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Resposta completa	18%	18%	19%	14%
Resposta parcial	34%	22%	44%	32%
<b>Duração da resposta*</b>				
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,9; 91,9+)	NA (1,9+; 96,1+)	NA (3,7+; 91,4+)	NA (6,2; 92,1+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	86%	88%	87%	90%
% com duração ≥ 60 meses <sup>#</sup>	64%	72%	72%	50%

\* Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

# Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença

NA = não alcançada

¶ A população de análise de eficácia consiste em participantes na população “Todos os participantes conforme tratados” (TPcT), que foram incluídos pelo menos 26 semanas antes da data de fecho

### Carcinoma do esófago

#### KEYNOTE-590: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com carcinoma do esófago sem tratamento prévio

A eficácia de pembrolizumab em combinação com a quimioterapia foi avaliada no KEYNOTE-590, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com carcinoma do esófago localmente avançado irresssecável ou metastático ou carcinoma da JGE (Siewert tipo I). Não eram elegíveis para o estudo os doentes com doença autoimune ativa, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão; ou doentes com adenocarcinoma da JGE HER-2 positivo conhecido. A aleatorização foi estratificada pela histologia do tumor (carcinoma espinocelular vs. adenocarcinoma), região geográfica (Ásia vs. não Ásia) e com estado de performance ECOG (0 vs. 1).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 de cada ciclo de três semanas em associação com a cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1 de cada ciclo de três semanas até seis ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por dia no Dia 1 a Dia 5 de cada ciclo de três semanas, ou por administração local padrão de 5-FU.
- Placebo no Dia 1 de cada ciclo de três semanas em associação com cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV no Dia 1 de cada ciclo de três semanas até seis ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por dia no Dia 1 a Dia 5 de cada ciclo de três semanas, ou por administração local padrão de 5-FU.

O tratamento com pembrolizumab ou quimioterapia continuou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou até um máximo de 24 meses. Os doentes aleatorizados para pembrolizumab foram permitidos continuar para além do primeiro RECIST v1.1 – progressão da doença definida se o doente estiver clinicamente estável até à primeira evidência radiográfica de progressão da doença confirmada pelo menos 4 semanas depois por repetição de imagiologia. Avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 9 semanas.

Entre os 749 doentes no KEYNOTE-590, 383 (51%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 10$  com base na determinação de PD-L1 com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. As características basais desses 383 doentes incluíam: idade mediana de 63 anos (intervalo: 28 a 89); 41% idade igual ou superior a 65 anos; 82% sexo masculino; 34% caucasianos e 56% asiáticos; 43% e 57% com estado de performance ECOG 0 e 1 respetivamente. Noventa e três por cento tinham doença M1. Setenta e cinco por cento tinham uma histologia tumoral de carcinoma espinocelular e 25% tinham adenocarcinoma.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados pelo investigador de acordo com o RECIST 1.1 em histologia de células escamosas, CPS  $\geq 10$  e em todos os doentes. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e PFS para todas as populações do estudo pré-especificadas. Em todos os doentes aleatorizados para pembrolizumab em associação com quimioterapia, em comparação com quimioterapia a HR da OS foi 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e a HR da PFS foi de 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta, de acordo com RECIST 1.1 avaliadas pelo investigador. A Tabela 45 resume os principais parâmetros de eficácia a partir da análise pré-especificada em doentes cujos tumores expressaram PD-L1 com CPS  $\geq 10$  no KEYNOTE-590 realizado com um tempo de seguimento mediano de 13,5 meses (intervalo: 0,5 a 32,7 meses). As Figuras 40 e 41 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS.

**Tabela 45: Resultados de eficácia para o pembrolizumab mais quimioterapia no estudo KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  10)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Quimioterapia Cisplatina 5-FU n=186	Tratamento padrão*  n=197
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
PFS <sup>¶</sup>		
Número (%) de doentes com acontecimento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana em meses <sup>†</sup> (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
Valor-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva <sup>¶</sup>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Resposta completa	5,9%	2,5%
Resposta parcial	45,2%	24,4%
Valor-p <sup>#</sup>	< 0,0001	
Duração da resposta <sup>¶,b</sup>		
Mediana em meses (intervalo)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% com duração ≥ 6 meses <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
% com duração ≥ 12 meses <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
% com duração ≥ 18 meses <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Cisplatina e 5-FU

<sup>†</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

<sup>‡</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>§</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por região geográfica (Ásia versus resto do mundo) e histologia do tumor (adenocarcinoma versus carcinoma das células escamosas) e estado de performance ECOG (0 versus 1)

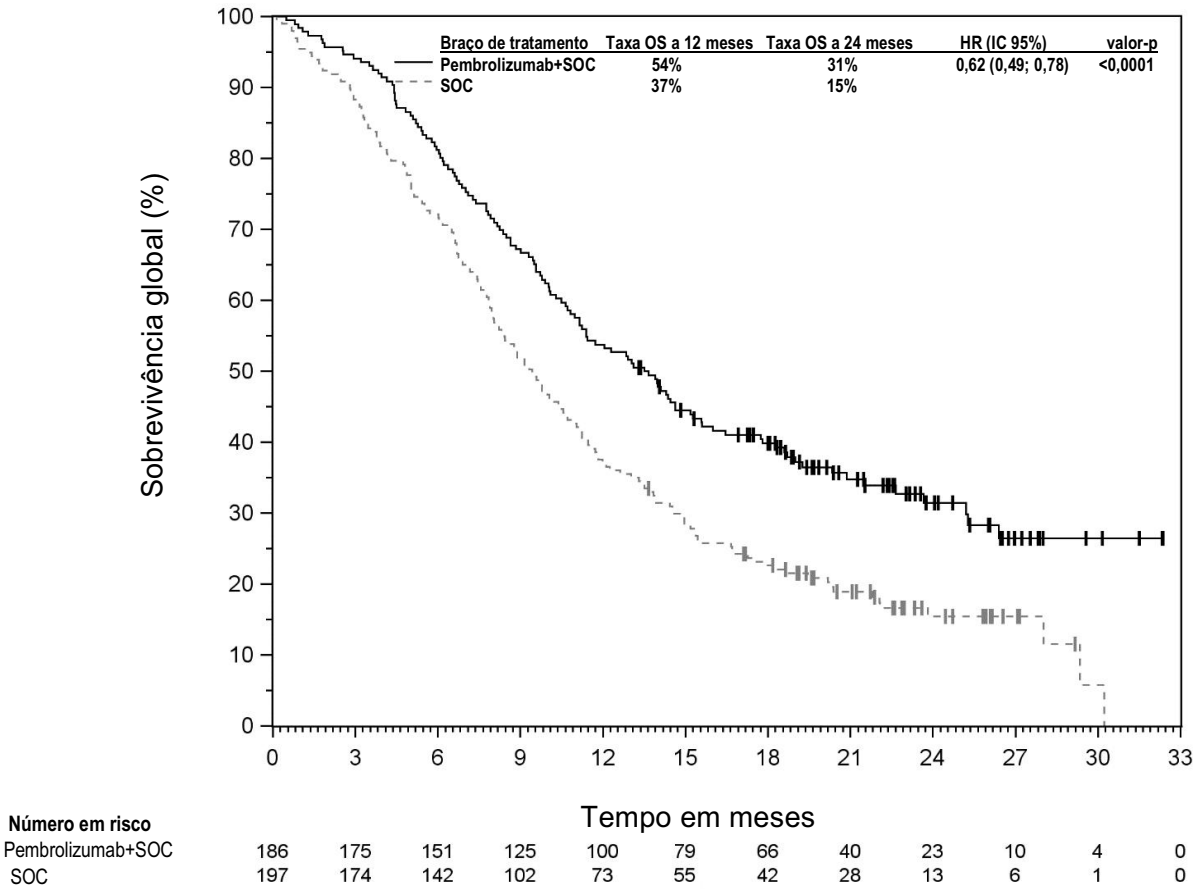
<sup>¶</sup> Avaliado pelo investigador utilizando RECIST 1.1

<sup>#</sup> Valor-p unilateral para testar. H0: diferença em % = 0 versus H1: diferença em % > 0

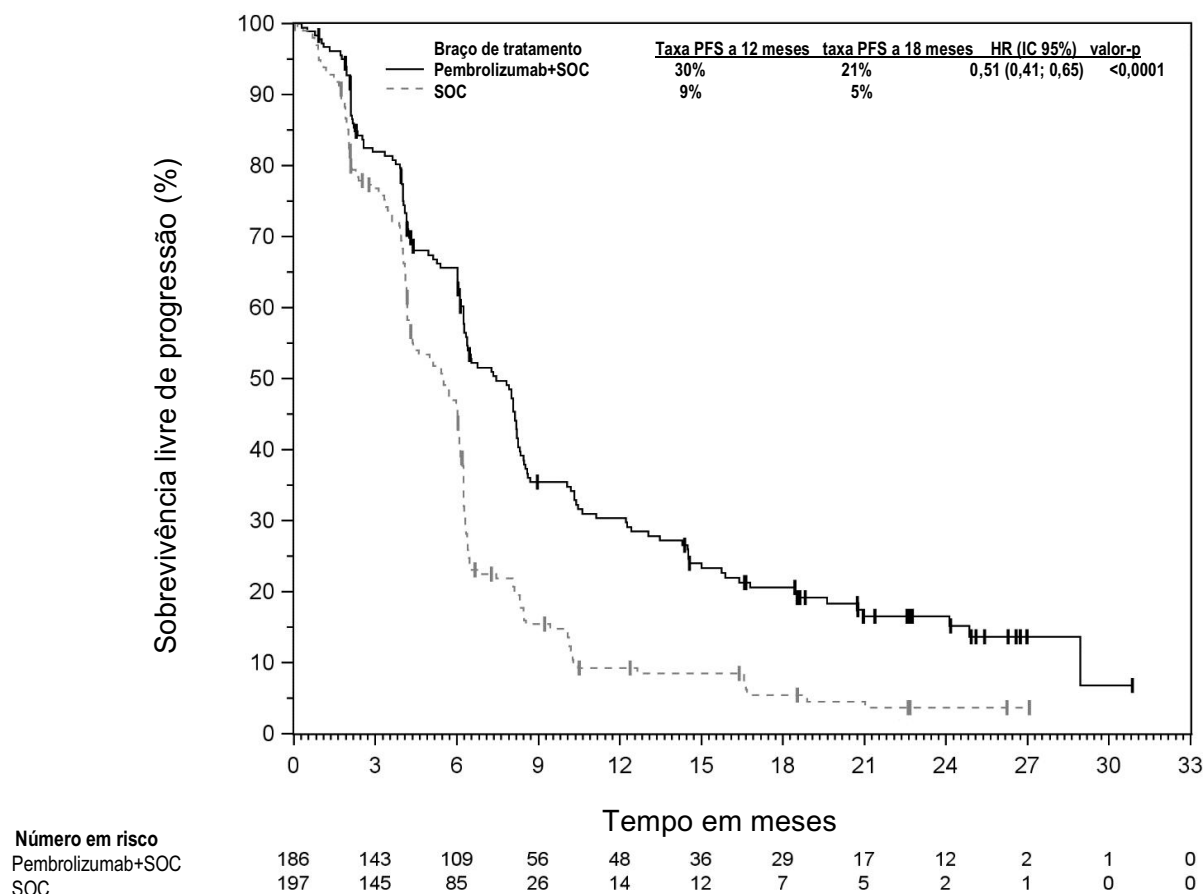
<sup>b</sup> Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

Um total de 32 doentes com idade  $\geq$  75 anos para PD-L1 CPS  $\geq$  10 foram incluídos no KEYNOTE-590 (18 na associação de pembrolizumab e 14 no controlo). Os dados sobre eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia são muito limitados nesta população de doentes.

**Figura 40: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



**Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-590 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



### Câncer da mama triplo-negativo

KEYNOTE-522: Estudo controlado de tratamento neoadjuvante e adjuvante em doentes com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado, inflamatório ou em estadiu precoce com elevado risco de recorrência

A eficácia de pembrolizumab em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e de seguida continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia foi avaliada no KEYNOTE-522, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Se indicado, os doentes receberam radioterapia adjuvante antes ou ao mesmo tempo que pembrolizumab adjuvante ou placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram CMTN localmente avançado, inflamatório ou em estadiu precoce com elevado risco de recorrência (tamanho do tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm de diâmetro com envolvimento ganglionar ou tamanho do tumor > 2 cm de diâmetro independentemente do envolvimento ganglionar), independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis para o estudo doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadiu ganglionar (positivo vs. negativo), tamanho do tumor (T1/T2 vs. T3/T4) e escolha de posologia de carboplatina (administrada a cada 3 semanas vs. semanalmente). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber pembrolizumab ou placebo por perfusão intravenosa:

- Quatro ciclos de pembrolizumab neoadjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo no Dia 1 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento em combinação com:
  - Carboplatina
    - AUC 5 mg/ml/min a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento  
ou AUC 1,5 mg/ml/min semanalmente nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento e
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do esquema de tratamento
- Seguindo de quatro ciclos adicionais de pembrolizumab neoadjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento em combinação com:
  - Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> ou epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento e
  - Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do esquema de tratamento
- Após cirurgia foram administrados 9 ciclos de pembrolizumab adjuvante 200 mg a cada 3 semanas ou placebo.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo continuou até conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante ou toxicidade inaceitável.

Foram aleatorizados um total de 1174 doentes. As características da população do estudo foram: idade mediana de 49 anos (intervalo: 22 a 80); 11% com 65 anos ou mais; 99,9% do sexo feminino; 64% caucasianos; 20% asiáticos, 5% negros e 2% índios americanos ou nativos do Alasca; estado de performance ECOG de 0 (87%) e 1 (13%); 56% em pré-menopausa e 44% em pós-menopausa; 7% com Tumor primário 1 (T1), 68% T2, 19% T3 e 7% T4; 49% com envolvimento ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2 e 0,2% N3; 1,4% dos doentes tinham cancro da mama inflamatório; 75% dos doentes em Estadio II e 25% em Estadio III.

Os dois parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a taxa pCR e EFS. A pCR foi definida como ausência de carcinoma invasivo na mama e gânglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) e foi avaliada com ocultação pelo patologista local aquando da cirurgia definitiva. A EFS foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão da doença que impossibilitasse cirurgia definitiva, recorrência local ou à distância, segunda doença maligna primária ou morte por qualquer causa. A OS foi um parâmetro de avaliação secundária de eficácia.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na diferença da taxa pCR na sua análise primária pré-especificada (n=602), as taxas pCR foram de 64,8% (IC 95%: 59,9%; 69,5%) no braço de pembrolizumab e 51,2% (IC 95%: 44,1%; 58,3%) no braço de placebo, com uma diferença de tratamento de 13,6% (IC 95%: 5,4%; 21,8%; valor-p 0,00055). O estudo demonstrou também uma melhoria estatisticamente significativa na EFS na respetiva análise interina pré-especificada (tempo de seguimento mediano para todos os doentes de 37,8 meses (intervalo: 2,7-48,0 meses), HR=0,63 (IC 95%: 0,48; 0,82; valor-p 0,00031)). No tempo de seguimento mediano para todos os doentes de 73,1 meses (intervalo: 2,7-83,9 meses), o estudo demonstrou também uma melhoria estatisticamente significativa na OS.

Os resultados notificados a partir da análise final pré-especificada para pCR (n=1002) e os principais parâmetros de eficácia das análises interinas pré-especificadas para EFS e OS no tempo de seguimento

mediano para todos os doentes de 73,1 meses (intervalo: 2,7-83,9 meses) estão resumidos na Tabela 46. As Figuras 42 e 43 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para EFS e OS.

**Tabela 46: Resultados de eficácia no KEYNOTE-522**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab com Quimioterapia/Pembrolizumab	Placebo com Quimioterapia/Placebo
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Número de doentes com pCR	428	182
Taxa pCR (%) (IC 95%)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Estimativa de diferença de tratamento (%) (IC 95%)†	9,2 (2,8; 15,6)	
Valor-p‡	0,00221	
<b>EFS</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Número (%) de doentes com acontecimento	159 (20,3%)	114 (29,2%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Número (%) de doentes com acontecimento	115 (14,7%)	85 (21,8%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
Valor-p <sup>#</sup>	0,00150	

\* Com base numa análise final de pCR pré-especificada (comparada a um nível de significância de 0,0028)

† Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina

‡ Valor-p unilateral para testar. H0: diferença em % = 0 *versus* H1: diferença em % > 0

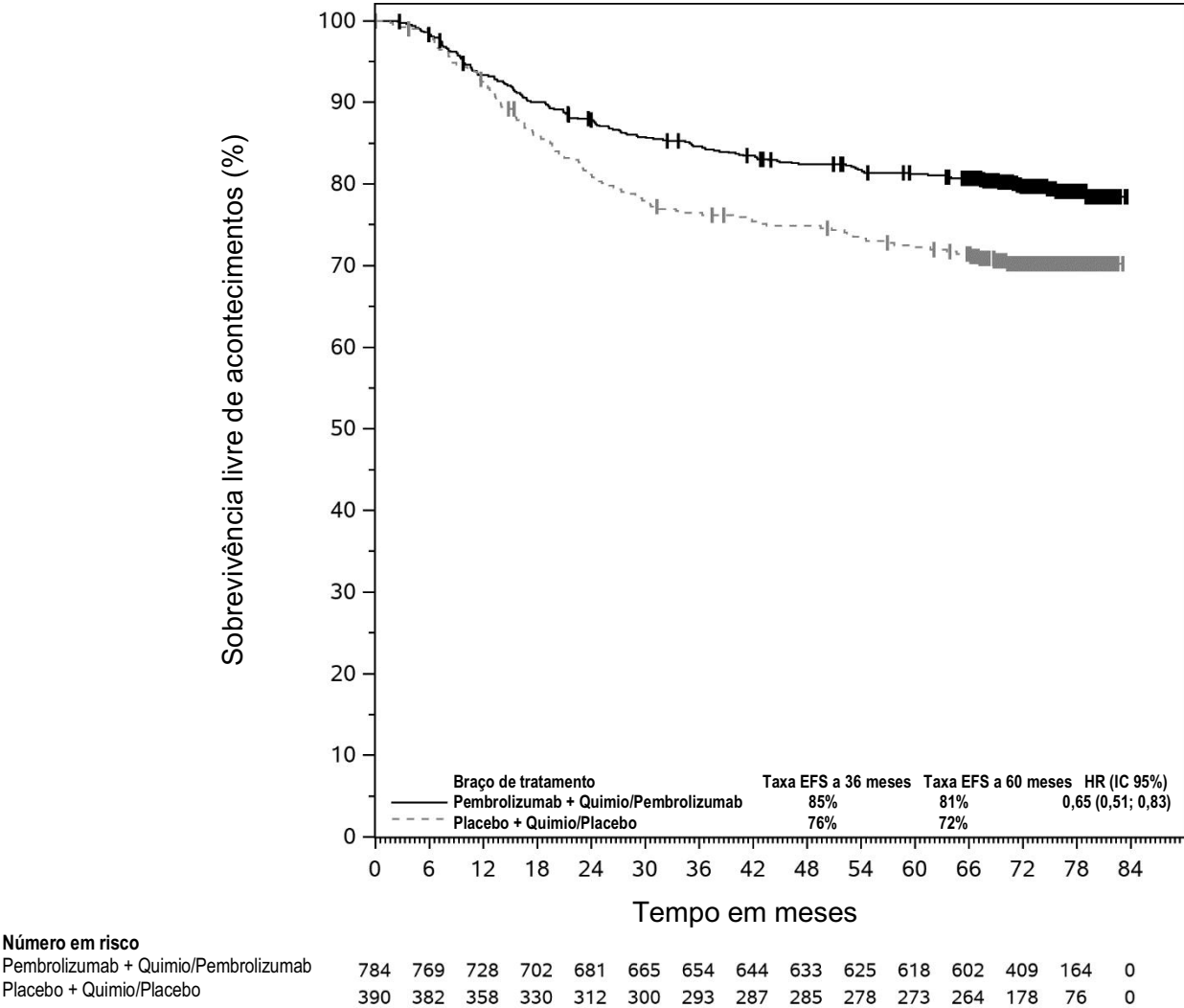
¶ Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificada por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina

<sup>b</sup> Com base numa análise interina pré-especificada de OS (comparada a um nível de significância de 0,00503)

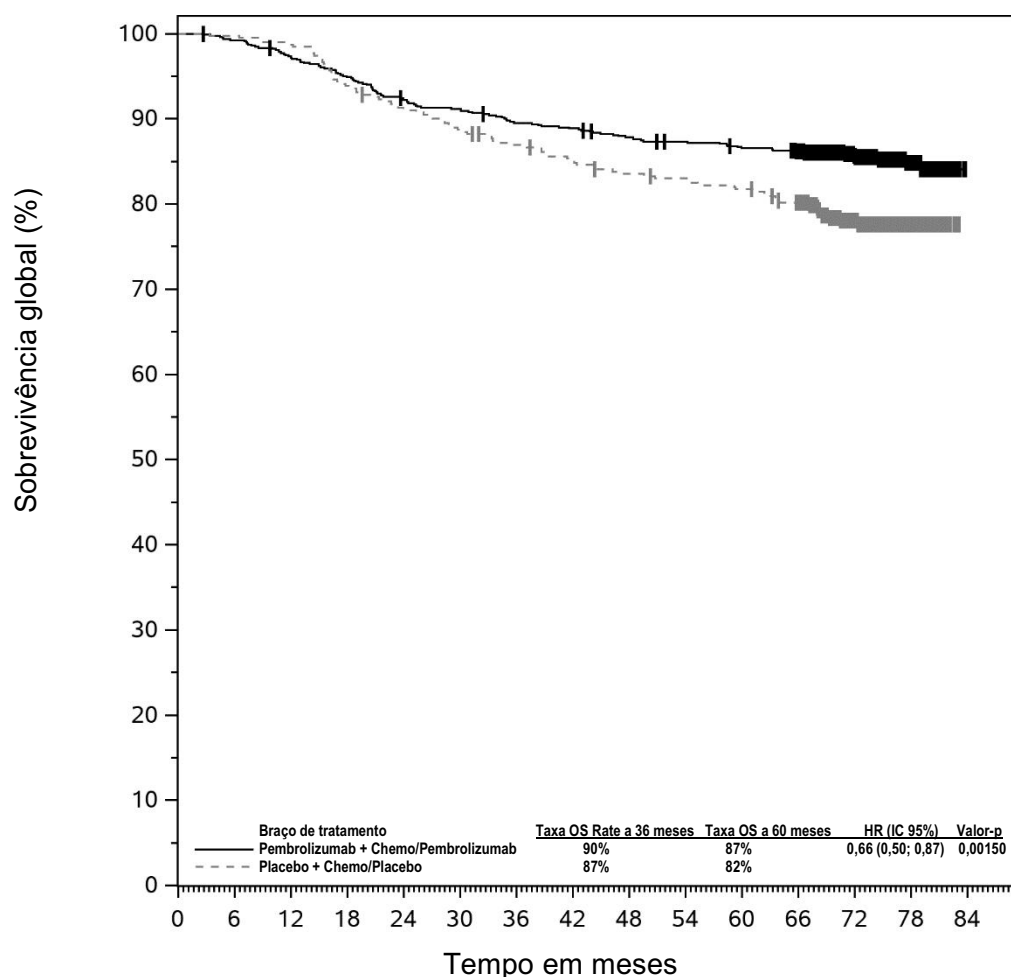
<sup>#</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por estadio ganglionar, tamanho do tumor e escolha de posologia de carboplatina



**Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de acontecimentos por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população com intenção de tratar)**



**Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população com intenção de tratar)**



Número em risco																		
Pembrolizumab + Químio/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0			
Placebo + Químio/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0			

**KEYNOTE-355: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CMTN sem tratamento prévio para doença metastática**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabina e carboplatina foi avaliada no KEYNOTE-355, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade foram CMTN recorrente irresssecável ou metastático, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor, sem tratamento prévio com quimioterapia no estado avançado. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune ativa para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por tratamento com quimioterapia (paclitaxel ou nab-paclitaxel vs. gemcitabina e carboplatina), expressão de PD-L1 do tumor (CPS  $\geq 1$  vs. CPS  $< 1$ ) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Os doentes foram aleatorizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento por perfusão intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15

a cada 28 dias ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 mg/ml/min nos Dias 1 e 8 a cada 21 dias.

- Placebo no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> nos Dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 mg/ml/min nos Dias 1 e 8 a cada 21 dias.

O tratamento com pembrolizumab ou placebo, ambos em combinação com quimioterapia, continuou até progressão da doença definida por RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A quimioterapia podia continuar conforme tratamento padrão. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que continuava a ter benefício clínico. A avaliação do estado do tumor foi feita às Semanas 8, 16 e 24, depois a cada 9 semanas durante o primeiro ano e daí em diante a cada 12 semanas.

Dos 847 doentes aleatorizados no KEYNOTE-355, 636 (75%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e 323 (38%) tinham expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$  determinado com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. As características de base dos 323 doentes com expressão do PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$  incluíam: idade mediana de 53 anos (intervalo: 22 a 83); 20% com 65 anos ou mais; 100% sexo feminino; 69% caucasianos, 20% asiáticos e 5% negros; estado de performance ECOG de 0 (61%) e 1 (39%); 67% estavam em pós-menopausa; 3% tinham antecedentes de metástases cerebrais e 20% tinham um intervalo livre de doença < 12 meses.

Os dois parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS, avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1, e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram ORR e duração da resposta conforme avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa de PFS na sua análise interina pré-especificada (HR 0,65; IC 95% 0,49; 0,86; valor-p 0,0012) e OS na análise final, para doentes com expressão de PD-L1 do tumor de CPS  $\geq 10$  aleatorizados para o braço pembrolizumab em combinação com quimioterapia, comparado com placebo em combinação com quimioterapia. A Tabela 47 resume os principais parâmetros de avaliação de eficácia e as Figuras 44 e 45 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 20,2 meses (intervalo: 0,3 a 53,1 meses) para doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 10$ .

**Tabela 47: Resultados de eficácia no KEYNOTE-355 em doentes com CPS  $\geq 10$**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab com quimioterapia* n=220	Placebo com quimioterapia* n=103
<b>PFS<sup>†</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	144 (65%)	81 (79%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,66 (0,50; 0,88)	
Valor-p <sup>§</sup>	0,0018	
Mediana em meses (IC 95%)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	155 (70%)	84 (82%)
<i>Hazard ratio</i> <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,73 (0,55; 0,95)	
Valor-p <sup>¶</sup>	0,0093	
Mediana em meses (IC 95%)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>†</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Resposta completa	17%	14%
Resposta parcial	35%	27%
<b>Duração da resposta<sup>†</sup></b>		
Mediana em meses (intervalo)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% com duração $\geq 6$ meses <sup>#</sup>	82%	60%
% com duração $\geq 12$ meses <sup>#</sup>	56%	38%

\* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabina e carboplatina

<sup>†</sup> Avaliado por BICR utilizando o RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron para tratamento de empate com o tratamento como co-variável estratificada por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não)

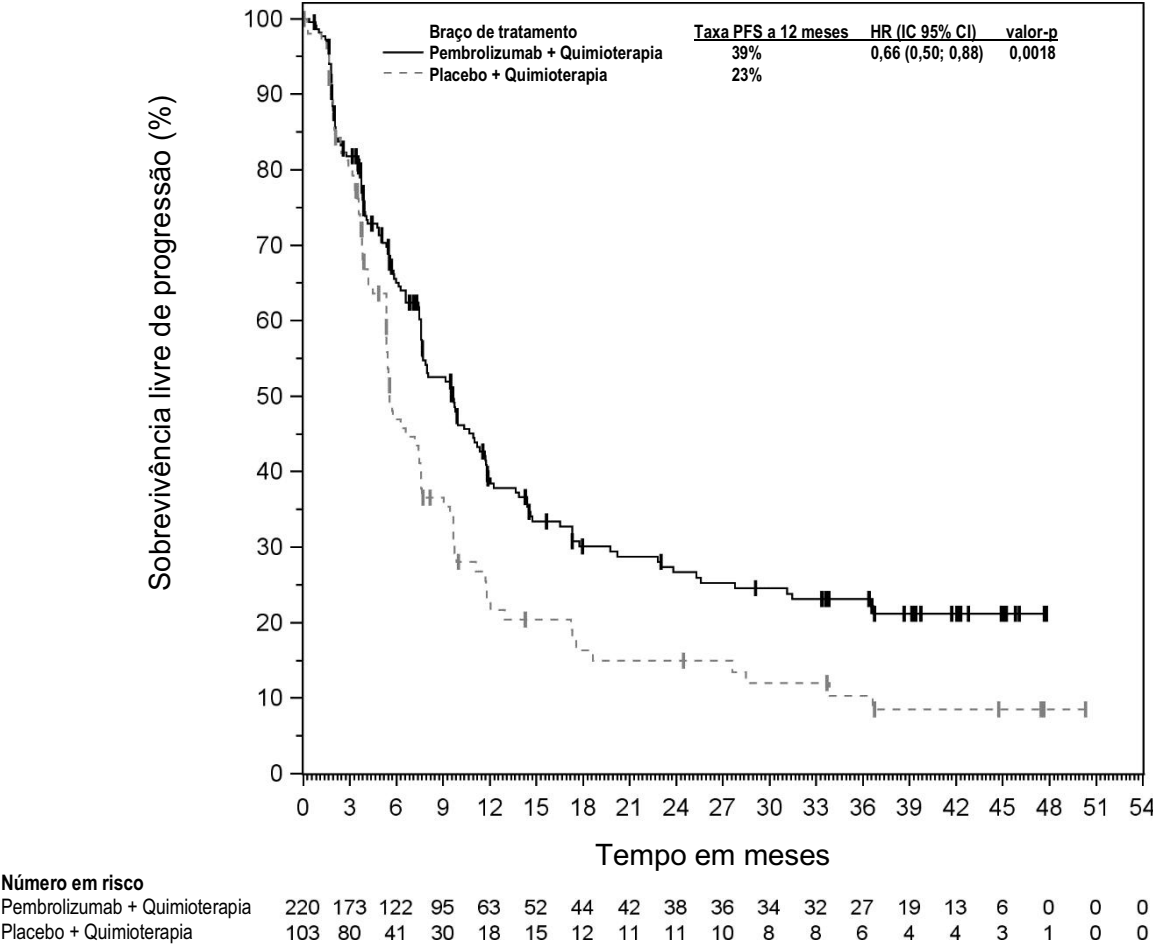
<sup>§</sup> Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Na análise interina pré-especificada de PFS (tempo de seguimento mediano de 19,2 meses), foi atingida superioridade estatisticamente significativa para PFS comparando pembrolizumab/quimioterapia com placebo/quimioterapia Valor-p 0,0012

<sup>¶</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado por quimioterapia em estudo (taxano vs. gemcitabina e carboplatina) e tratamento prévio com a mesma classe de quimioterapia no contexto neoadjuvante (sim vs. não). Os resultados de OS atingiram o limite de eficácia pré-especificado de 0,0113 para significância estatística

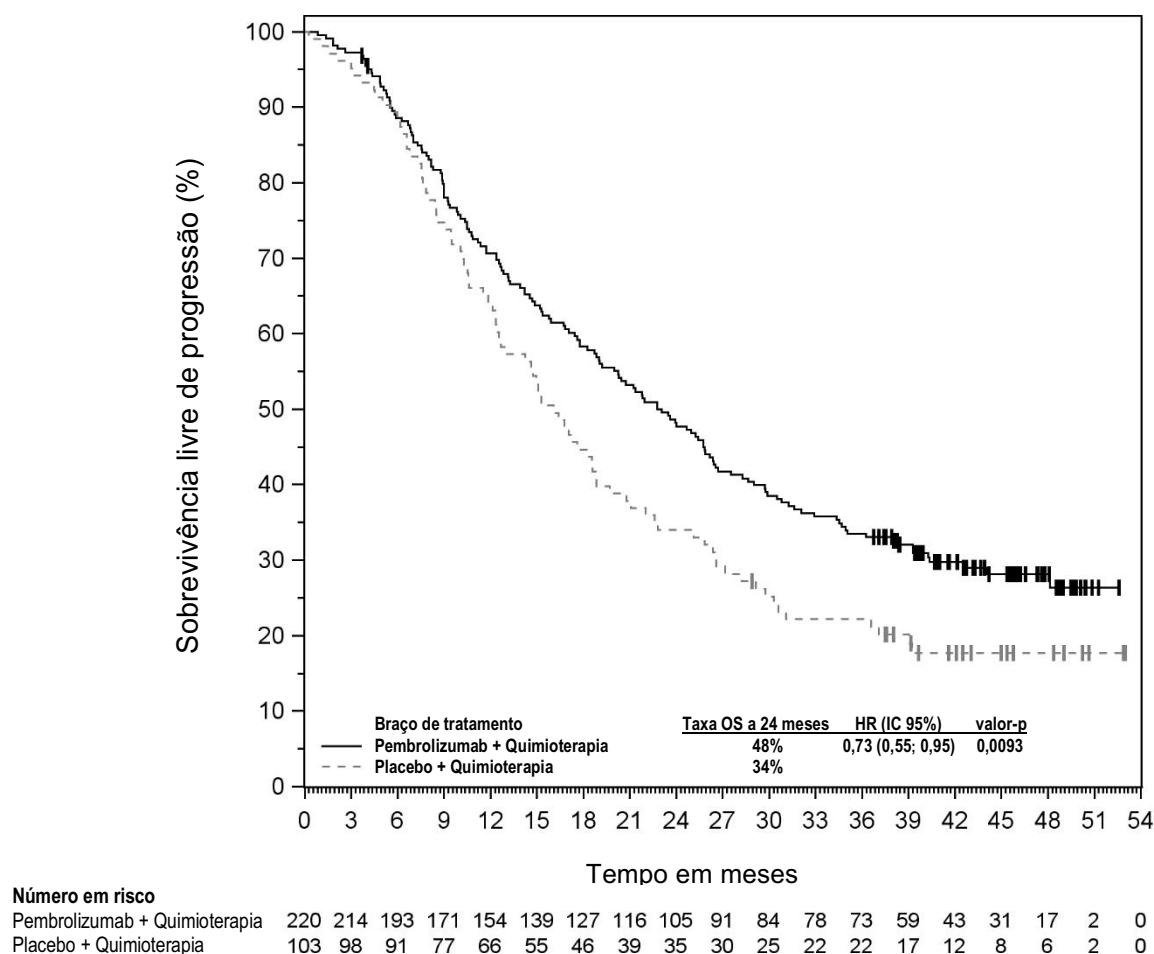
<sup>#</sup> Do método do limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

+ Indica que não há doença em progressão aquando da última avaliação da doença

Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-355 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)



**Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-355 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10)**



### Carcinoma do endométrio

#### KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Estudo controlado de terapêutica combinada para tratamento de doentes com CE primário avançado ou recorrente

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina foi avaliada no KEYNOTE-868 (NRG-GY018), um estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo em 810 doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recorrente, incluindo doentes com tumores dMMR e pMMR. As doentes não tinham recebido terapêutica sistémica prévia ou tinham recebido quimioterapia prévia no contexto adjuvante. Doentes que tinham recebido quimioterapia adjuvante prévia foram elegíveis se o intervalo pós-quimioterapia fosse de pelo menos 12 meses. Não foram elegíveis doentes com sarcoma do endométrio, incluindo carcinosarcoma, ou doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado MMR, PS ECOG (0 ou 1 vs. 2) e quimioterapia adjuvante prévia. As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de pembrolizumab 400 mg a cada 6 semanas até 14 ciclos.
- Placebo a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de placebo a cada 6 semanas até 14 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de tratamento. O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou um máximo de 20 ciclos (até aproximadamente 24 meses). Doentes com doença mensurável que tivessem doença estável ou resposta parcial definida por RECIST no final do ciclo 6 podiam continuar a receber paclitaxel e carboplatina com pembrolizumab ou placebo até 10 ciclos conforme determinado pelo investigador. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 9 semanas durante os primeiros 9 meses e daí em diante a cada 12 semanas.

Das 810 doentes aleatorizadas, 222 (27%) tinham tumor dMMR e 588 (73%) tinham tumor pMMR.

As características da população dMMR foram: idade mediana de 66 anos (intervalo: 37 a 86), 55% com 65 anos ou mais; 79% caucasianas, 9% negras e 3% asiáticas; 5% hispânicas ou latinas; 64% com PS ECOG de 0, 33% com PS ECOG de 1 e 3% com PS ECOG de 2; 61% tinham doença recorrente e 39% tinham doença primária ou persistente; 5% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 43% receberam radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (24% grau 1, 43% grau 2 e 14% grau 3), adenocarcinoma não especificado (NE) (11%) e outros (8% incluindo desdiferenciado/indiferenciado, seroso e misto).

As características da população pMMR foram: idade mediana de 66 anos (intervalo: 29 a 94), 54% com 65 anos ou mais; 72% caucasianas, 16% negras e 5% asiáticas; 6% hispânicas ou latinas; 67% com PS ECOG de 0, 30% com PS ECOG de 1 e 3% com PS ECOG de 2; 56% tinham doença recorrente e 44% tinham doença primária ou persistente; 26% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 41% receberam radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (17% grau 1, 19% grau 2 e 16% grau 3), seroso (26%), adenocarcinoma NE (10%), carcinoma de células claras (7%) e outros (5% incluindo misto e desdiferenciado/indiferenciado).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi PFS conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 nas populações dMMR e pMMR. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram OS, ORR e duração da resposta nas populações dMMR e pMMR. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS para doentes aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia nas populações dMMR e pMMR. O tempo de seguimento mediano foi de 13,6 meses (intervalo: 0,6 a 39,4 meses) e 8,7 meses (intervalo: 0,1 a 37,2 meses) nas populações dMMR e pMMR, respetivamente. O parâmetro de avaliação OS não foi formalmente avaliado no controlo de multiplicidade. Os resultados de OS não eram maduros. Os resultados de eficácia por estado MMR são resumidos na Tabela 48. As curvas de Kaplan-Meier para PFS por estado MMR são apresentadas nas Figuras 46 e 47, respetivamente.

**Tabela 48: Resultados de eficácia no KEYNOTE-868 (NRG-GY018)**

Parâmetro de avaliação	População dMMR		População pMMR	
	Pembrolizumab com quimioterapia* n=110	Placebo com quimioterapia* n=112	Pembrolizumab com quimioterapia* n=294	Placebo com quimioterapia* n=294
PFS				
Número (%) de doentes com acontecimento	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (30,7; NA)	8.3 (6,5; 12,3)	13.1 (10,6; 19,5)	8.7 (8,4; 11,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Número (%) de doentes com acontecimento	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	28.0 (21,4; NA)	27.4 (19,5; NA)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Taxa de resposta objetiva				
Número de participantes com doença mensurável no início do estudo	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR <sup>¶</sup> % (IC 95%)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Duração da resposta				
Mediana em meses (intervalo)	NA (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

\* Quimioterapia (paclitaxel e carboplatina)

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

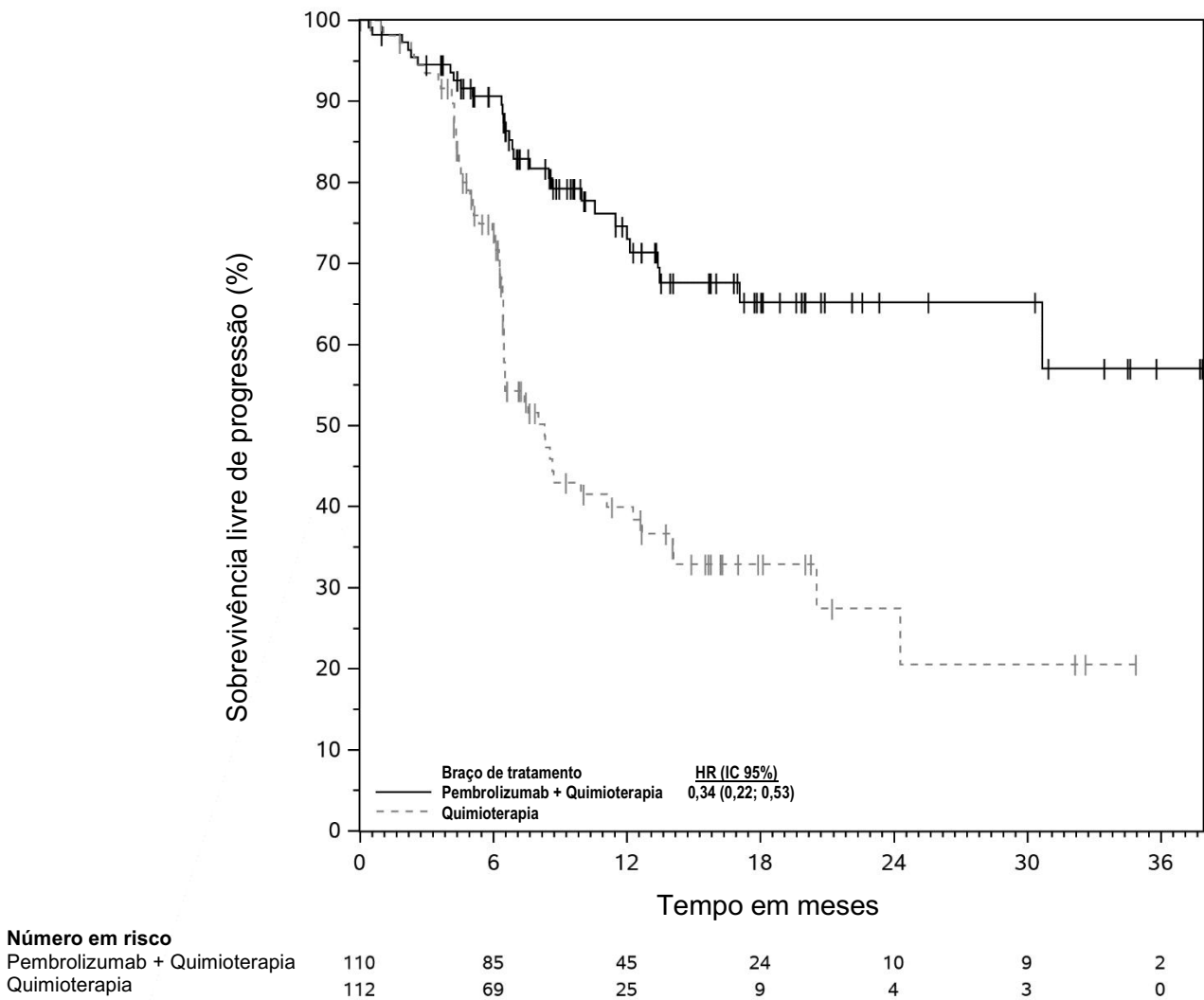
<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado (comparado com um limite alfa de 0,00207 para dMMR e 0,00116 para pMMR)

<sup>¶</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

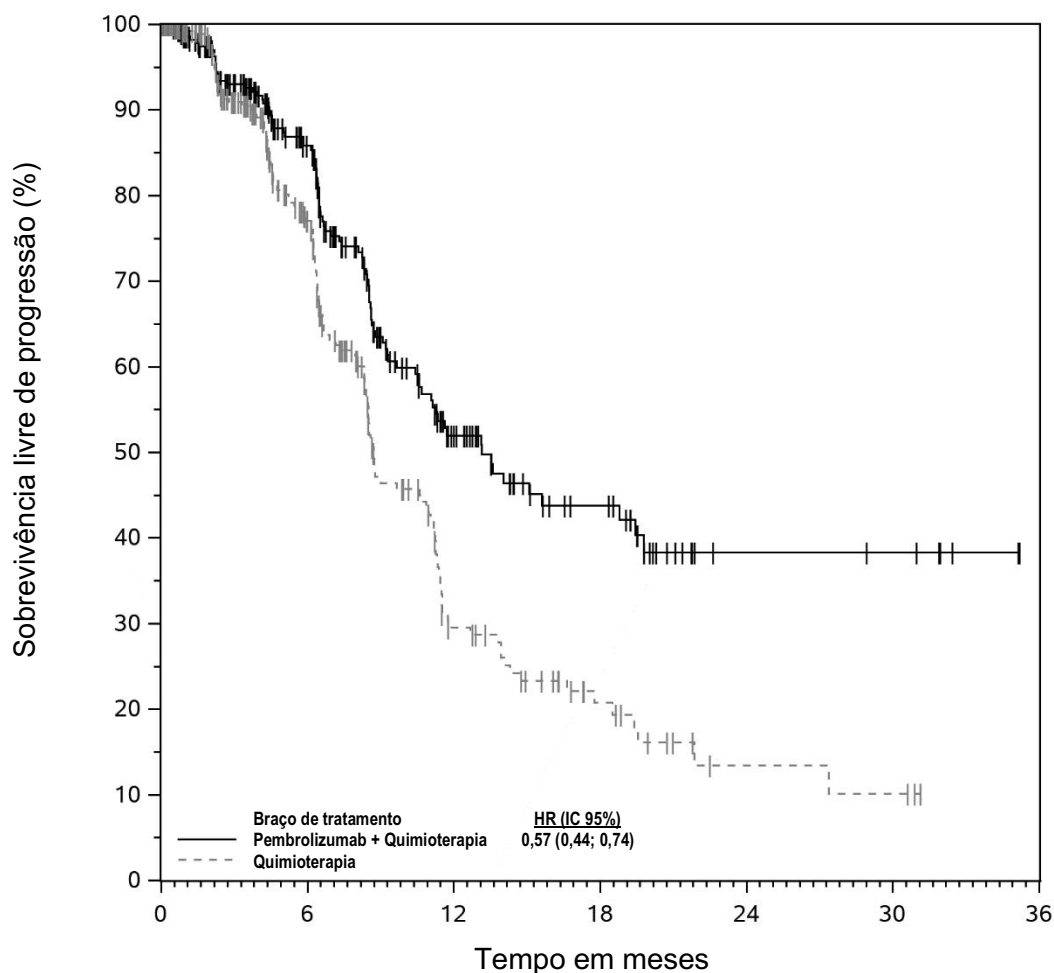
NA = não alcançada



**Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-868 (NRG-GY018) na população dMMR**



**Figura 47: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão no KEYNOTE-868 (NRG-GY018) na população pMMR**



**Número em risco**

Pembrolizumab + Quimioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Quimioterapia	294	144	36	15	4	3	0

**KEYNOTE-775: Estudo controlado de terapêutica combinada em CE avançado em doentes previamente tratadas com quimioterapia sistêmica**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com lenvatinib foi avaliada no KEYNOTE-775, um estudo com comparador ativo, sem ocultação, multicêntrico, aleatorizado em doentes com CE avançado que foram previamente tratadas com pelo menos um esquema de quimioterapia baseada em platina em qualquer contexto, incluindo tratamento neoadjuvante e adjuvante. As participantes podiam ter recebido no total até 2 tratamentos contendo platina, desde que um tivesse sido para tratamento neoadjuvante ou adjuvante. O estudo excluiu doentes com sarcoma do endométrio, carcinossarcoma, fístula pré-existente de Grau  $\geq 3$ , TA não controlada ( $> 150/90$  mmHg), compromisso ou acontecimento cardiovascular significativo nos 12 meses anteriores ou doentes que tiveram doença autoimune ativa ou outra condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estado de MMR (dMMR ou pMMR [mismatch repair proficient]) utilizando um teste de IHC validado. O estrato de pMMR foi ainda estratificado por estado de performance ECOG, região geográfica e antecedentes de irradiação pélvica. As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- pembrolizumab 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas em combinação com lenvatinib 20 mg por via oral uma vez por dia.

- quimioterapia à escolha do investigador que consistia em doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas ou paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal, 3 semanas sim/1 semana não.

O tratamento com pembrolizumab e lenvatinib continuou até progressão da doença determinada por RECIST v1.1 verificada por BICR, toxicidade inaceitável, ou para pembrolizumab, um máximo de 24 meses. A administração do tratamento em estudo foi permitida além da progressão da doença determinada por RECIST caso o investigador tenha considerado que a doente estava a ter benefício clínico e o tratamento estivesse a ser tolerado. Um total de 121/411 (29%) das doentes tratadas com pembrolizumab e lenvatinib receberam continuação da terapêutica em estudo além da progressão da doença definida por RECIST. A duração mediana da terapêutica pós-progressão foi de 2,8 meses. A avaliação do tumor foi feita a cada 8 semanas.

Foram incluídas um total de 827 doentes e aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com lenvatinib (n=411) ou quimioterapia à escolha do investigador, doxorubicina (n=306) ou paclitaxel (n=110). As características de base destas doentes foram: idade mediana de 65 anos (intervalo: 30 a 86), 50% com 65 anos ou mais; 61% caucasianas, 21% asiáticas e 4% negras; EP ECOG de 0 (59%) ou 1 (41%) e 84% com estado do tumor pMMR e 16% com estado do tumor dMMR. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (60%), seroso (26%), carcinoma das células claras (6%), mistura (5%) e outros (3%). Todas as 827 doentes receberam tratamento prévio sistémico para CE: 69% tiveram um, 28% tiveram dois e 3% tiveram três ou mais tratamentos sistémicos prévios. 37% das doentes receberam apenas tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS (como avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1). Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram ORR, como avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. Na análise interina pré-especificada, com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da OS e PFS. A análise final pré-especificada da OS, com aproximadamente 16 meses de duração de seguimento adicional desde a análise interina (tempo de seguimento mediano total de 14,7 meses [intervalo: 0,3 a 43,0 meses]), foi elaborada sem ajuste de multiplicidade. Os resultados de eficácia por subgrupos de MMR foram consistentes com os resultados globais do estudo. Os resultados de PFS, ORR e duração da resposta na análise interina e os resultados da OS na análise final estão resumidos na Tabela 49. As curvas de Kaplan-Meier para a OS final e as análises interinas de PFS são apresentadas nas Figuras 48 e 49, respetivamente.

**Tabela 49: Resultados de eficácia no KEYNOTE-775**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas Lenvatinib n=411</b>	<b>Quimioterapia*  n=416</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	276 (67%)	329 (79%)
Mediana em meses (IC 95%)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,65 (0,55; 0,77)	
Valor-p <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>b</sup></b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,56 (0,47; 0,66)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva<sup>b</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC 95%)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Resposta completa	7%	3%
Resposta parcial	25%	12%
Valor-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Duração da resposta<sup>b</sup></b>		
Mediana em meses <sup>#</sup> (intervalo)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

\* Doxorubicina ou Paclitaxel

<sup>†</sup> Com base no modelo de regressão de Cox estratificado

<sup>b</sup> Valor-p nominal unilateral para análise final com base no teste log-rank estratificado. Na análise interina pré-especificada de OS com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), foi alcançada superioridade estatisticamente significativa para OS comparando a combinação de pembrolizumab e lenvatinib com quimioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,51; 0,75] valor-p < 0,0001)

<sup>B</sup> Na análise interina pré-especificada

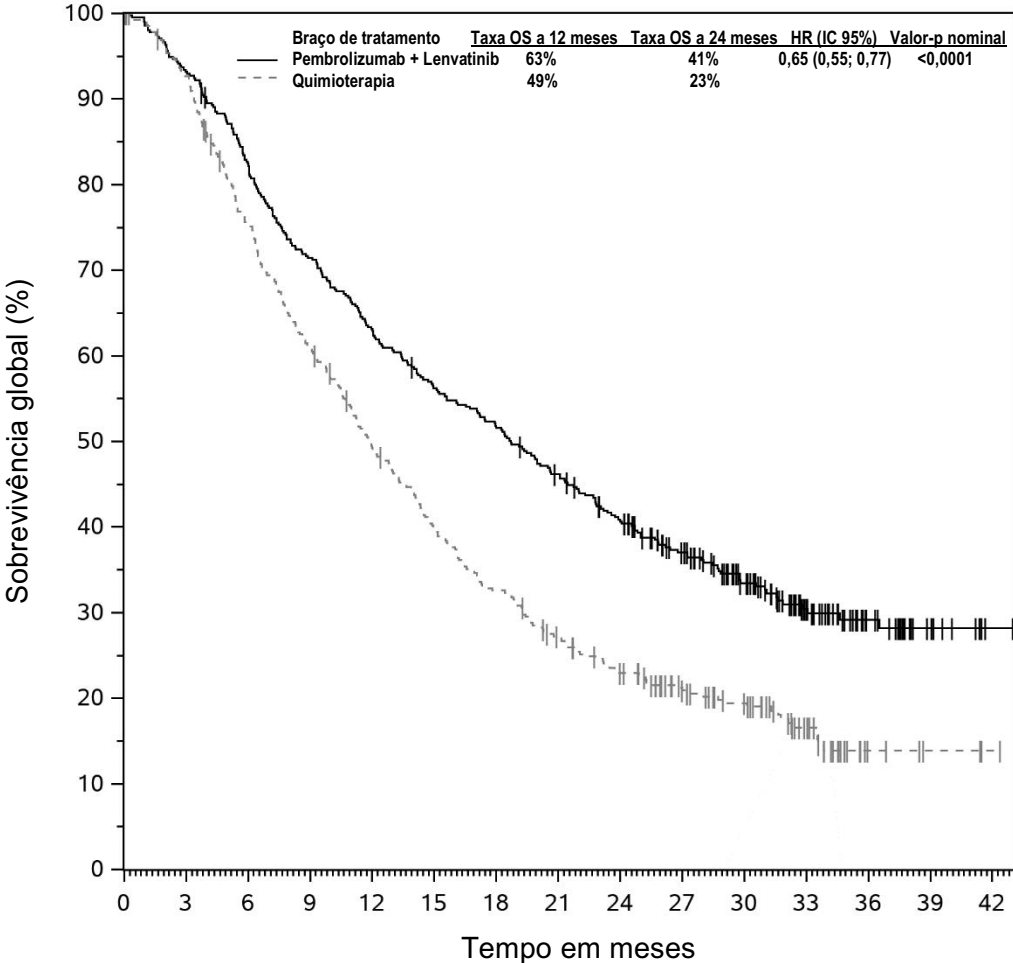
<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial

<sup>¶</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por estado de MMR, estado de performance de ECOG, região geográfica e antecedentes de radiação pélvica

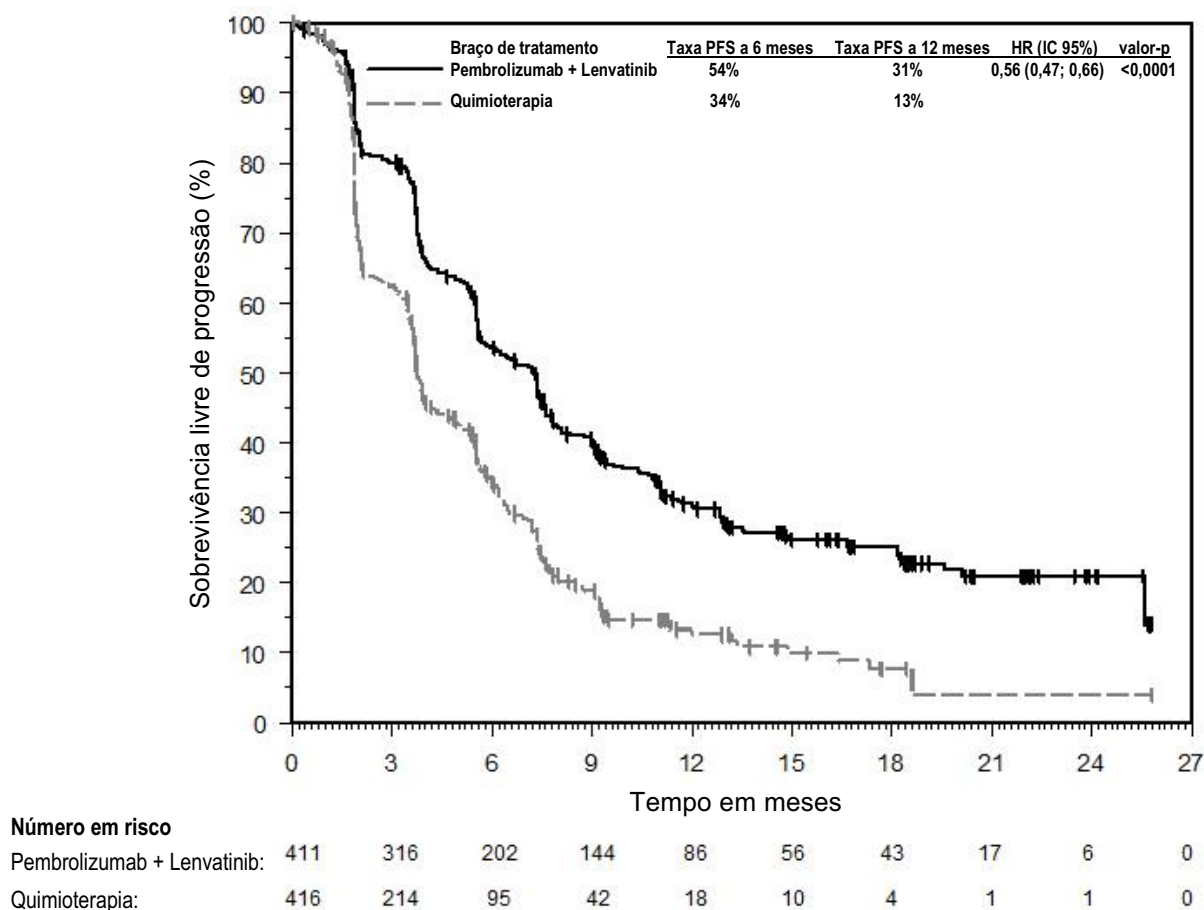
<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 48: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-775 (população com intenção de tratar)**



Número em risco															
Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Quimioterapia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

**Figura 49: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-775 (população com intenção de tratar)**



#### Cancro do colo do útero

##### KEYNOTE-A18: Estudo controlado de terapêutica combinada com QRT em doentes com cancro do colo do útero localmente avançado

A eficácia de pembrolizumab em combinação com cisplatina e radioterapia externa (RTE) seguida por braquiterapia (BT) foi avaliada no KEYNOTE-A18, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1060 doentes com cancro do colo do útero localmente avançado que não tinham recebido previamente qualquer cirurgia definitiva, radioterapia ou terapêutica sistémica para cancro do colo do útero. Destas, 601 doentes tinham estadió FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) 2014 III - IVA (invasão tumoral do terço inferior da vagina com ou sem extensão à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou estende-se aos órgãos pélvicos adjacentes) com ou sem envolvimento ganglionar e 459 doentes tinham estadió FIGO 2014 IB2 - IIB (lesões tumorais >4 cm ou lesões clinicamente visíveis que se desenvolveram para além do útero mas não se estenderam à parede pélvica nem ao terço inferior da vagina) com envolvimento ganglionar. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune com necessidade de terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou com uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por tipo de RTE planeada (radioterapia de intensidade modulada [RTIM] ou arcoterapia volumétrica modulada [ATVM] vs. não-RTIM e não-ATVM), estadió aquando da análise de cancro do colo do útero (estadió FIGO 2014 IB2 - IIB vs. estadió III - IVA) e dose total planeada de radioterapia ([dose RTE + BT] de < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy de acordo com a dose equivalente [EQD2]). As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos dois braços de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitantemente com cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, podia ser administrada uma sexta perfusão opcional de acordo com a prática local) e radioterapia (RTE seguida de BT), seguidos de pembrolizumab 400 mg IV a cada 6 semanas (15 ciclos).
- Placebo IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitantemente com cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, podia ser administrada uma sexta perfusão opcional de acordo com a prática local) e radioterapia (RTE seguida de BT), seguidos de placebo IV a cada 6 semanas (15 ciclos).

O tratamento continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi feita a cada 12 semanas durante os primeiros dois anos, a cada 24 semanas no 3º ano e em seguida anualmente.

As características de base das 601 doentes com doença em estadio FIGO 2014 III - IVA incluídas no KEYNOTE-A18 foram: idade mediana de 51 anos (intervalo: 22 a 87), 16% com 65 anos ou mais; 36% caucasianas, 1% negras, 34% asiáticas, 38% hispânicas ou latinas; 68% com estado de performance ECOG de 0 e 32% com estado de performance ECOG de 1; 93% com CPS  $\geq$  1; 71% tinham gânglio(s) linfático(s) pélvico(s) e/ou para-aórtico(s) positivo(s), 29% não tinham gânglios linfáticos pélvicos nem para-aórticos positivos, 86% com RTE RTIM ou ATVM, 90%  $\geq$  70 Gy (EQD2). Oitenta e quatro por cento tinham carcinoma de células escamosas e 16% tinham histologia não escamosa.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS (conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1 ou confirmação histopatológica) e OS. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS [0,70 (IC 95% 0,55; 0,89; valor-p 0,0020)] da primeira análise interina pré-especificada e na OS [0,67 (IC 95% 0,50; 0,90; valor-p 0,0040)] da segunda análise interina pré-especificada para a população global para doentes aleatorizadas para pembrolizumab com QRT comparativamente a placebo com QRT. A Tabela 50 resume os principais parâmetros de avaliação da segunda análise interina pré-especificada em doentes com doença em estadio FIGO 2014 III - IVA com tempo de seguimento mediano de 26,6 meses (intervalo: 0,9 a 41,7 meses). As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS em doentes com doença em estadio FIGO 2014 III-IVA com base nesta análise são apresentadas nas Figuras 50 e 51, respetivamente.

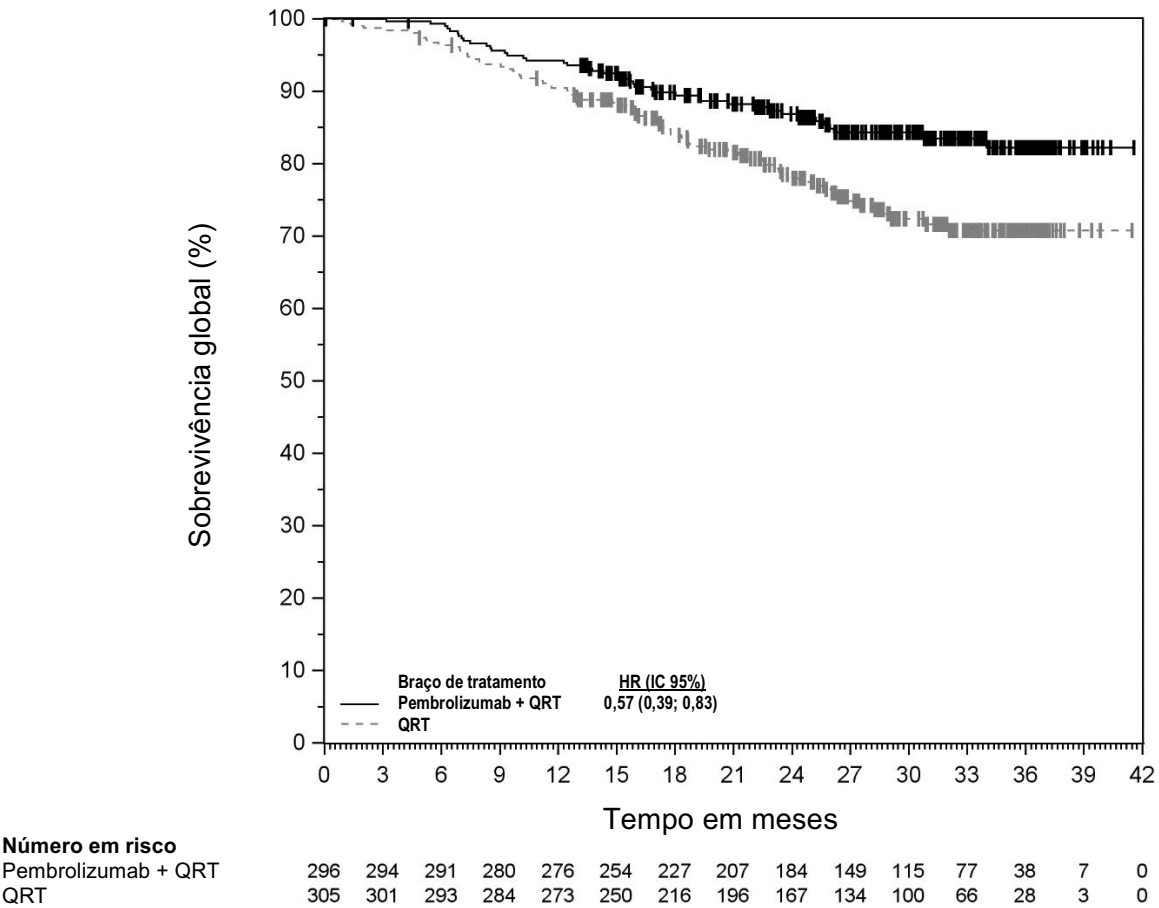
**Tabela 50: Resultados de eficácia no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III - IVA**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas e 400 mg a cada 6 semanas com QRT n=296	Placebo  com QRT n=305
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	43 (15%)	73 (24%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS pelo investigador		
Número (%) de doentes com acontecimento	79 (27%)	125 (41%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (26,3; NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,43; 0,76)	

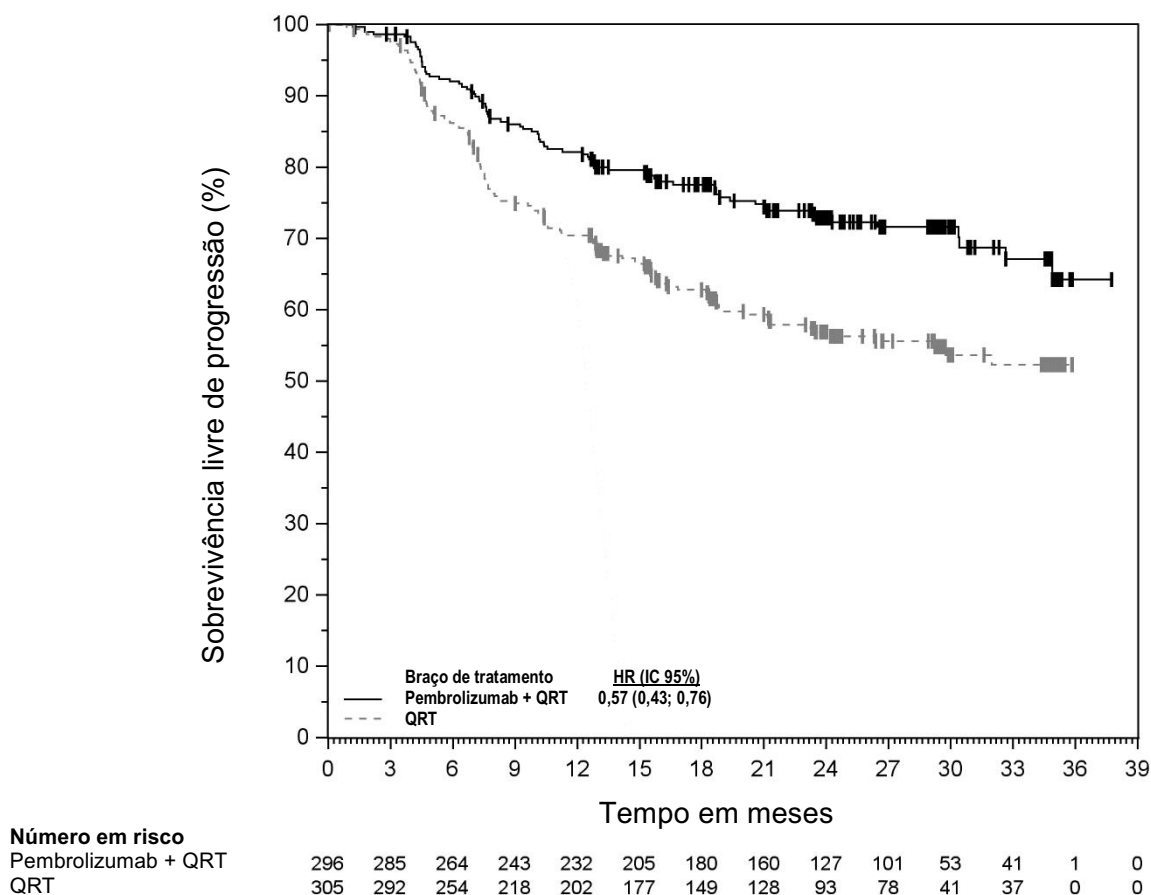
\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado  
 QRT = Quimiorradioterapia  
 NA = não alcançada



**Figura 50: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III - IVA**



**Figura 51: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-A18 para doentes com cancro do colo do útero estadio FIGO 2014 III-IVA**



**KEYNOTE-826: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab, foi avaliada no KEYNOTE-826, em estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático de primeira-linha não tratadas previamente com quimioterapia, exceto quando usada concomitantemente como agente sensibilizador de radioterapia. As doentes foram incluídas independentemente do estado de expressão PD-L1 do tumor. Não foram elegíveis doentes com doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estadio metastático no diagnóstico inicial, decisão do investigador para utilização de bevacizumab e estado PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 a < 10 vs. CPS ≥ 10). As doentes foram aleatorizadas (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo de tratamento 1: Pembrolizumab 200 mg mais quimioterapia com ou sem bevacizumab
- Grupo de tratamento 2: Placebo mais quimioterapia com ou sem bevacizumab

O investigador selecionou um dos seguintes quatro esquemas de tratamento antes da aleatorização:

1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup>

2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatina AUC 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatina AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todas as medicações do estudo foram administradas por perfusão intravenosa. Todos os tratamentos do estudo foram administrados no Dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A cisplatina podia ser administrada no Dia 2 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A opção de utilizar bevacizumab foi por escolha do investigador antes da aleatorização. O tratamento com pembrolizumab continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A administração de pembrolizumab foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST se a doente estivesse clinicamente estável e se considerado pelo investigador que havia benefício clínico. O estado do tumor foi avaliado na Semana 9, a cada 9 semanas durante o primeiro ano e a cada 12 semanas a partir daí.

Das 617 doentes incluídas, 548 doentes (89%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Das 548 doentes incluídas com tumores com expressão de PD-L1, 273 doentes foram aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab e 275 doentes foram aleatorizadas para placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab. As características de base destas 548 doentes foram: idade mediana de 51 anos (intervalo: 22 a 82), 16% com 65 anos ou mais; 59% caucasianas, 18% asiáticas e 1% negras; 37% hispânicas ou latinas; 56% e 43% com estado de performance ECOG de 0 ou 1, respetivamente; 63% receberam bevacizumab como tratamento em estudo; 21% com adenocarcinoma e 5% com histologia adenoescamosa; para doentes com doença persistente ou recorrente com ou sem metástases à distância, 39% tinham recebido apenas quimiorradioterapia prévia e 17% tinham recebido quimiorradioterapia e cirurgia.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS avaliados pelo investigador de acordo com RECIST v1.1. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram ORR e duração da resposta, de acordo com RECIST v1.1, avaliado pelo investigador. Numa análise interina pré-especificada, o estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS (HR 0,64; IC 95% 0,50; 0,81; valor-p = 0,0001) e PFS (HR 0,62; IC 95% 0,50; 0,77; valor-p < 0,0001) para doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  aleatorizadas para pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab. O estudo demonstrou também melhorias estatisticamente significativas na OS e PFS na população global. A Tabela 51 resume os principais parâmetros de eficácia para doentes cujos tumores expressavam PD-L1 com CPS  $\geq 1$  no KEYNOTE-826 na análise final com uma duração mediana de seguimento de 21,3 meses. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS com base na análise final são apresentadas nas Figuras 52 e 53.

**Tabela 51: Resultados de eficácia no KEYNOTE-826 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas mais quimioterapia* com ou sem bevacizumab n=273	Placebo mais quimioterapia* com ou sem bevacizumab n=275
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	153 (56%)	201 (73%)
Mediana em meses (IC 95%)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,74)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	171 (63%)	220 (80%)
Mediana em meses (IC 95%)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazard ratio <sup>†</sup> (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,71)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva		
ORR <sup>¶</sup> % (IC 95%)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Resposta completa	26%	15%
Resposta parcial	43%	36%
Duração da resposta		
Mediana em meses (intervalo)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% com duração ≥ 12 meses <sup>#</sup>	56	45
% com duração > 24 meses <sup>#</sup>	48	30

\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina)

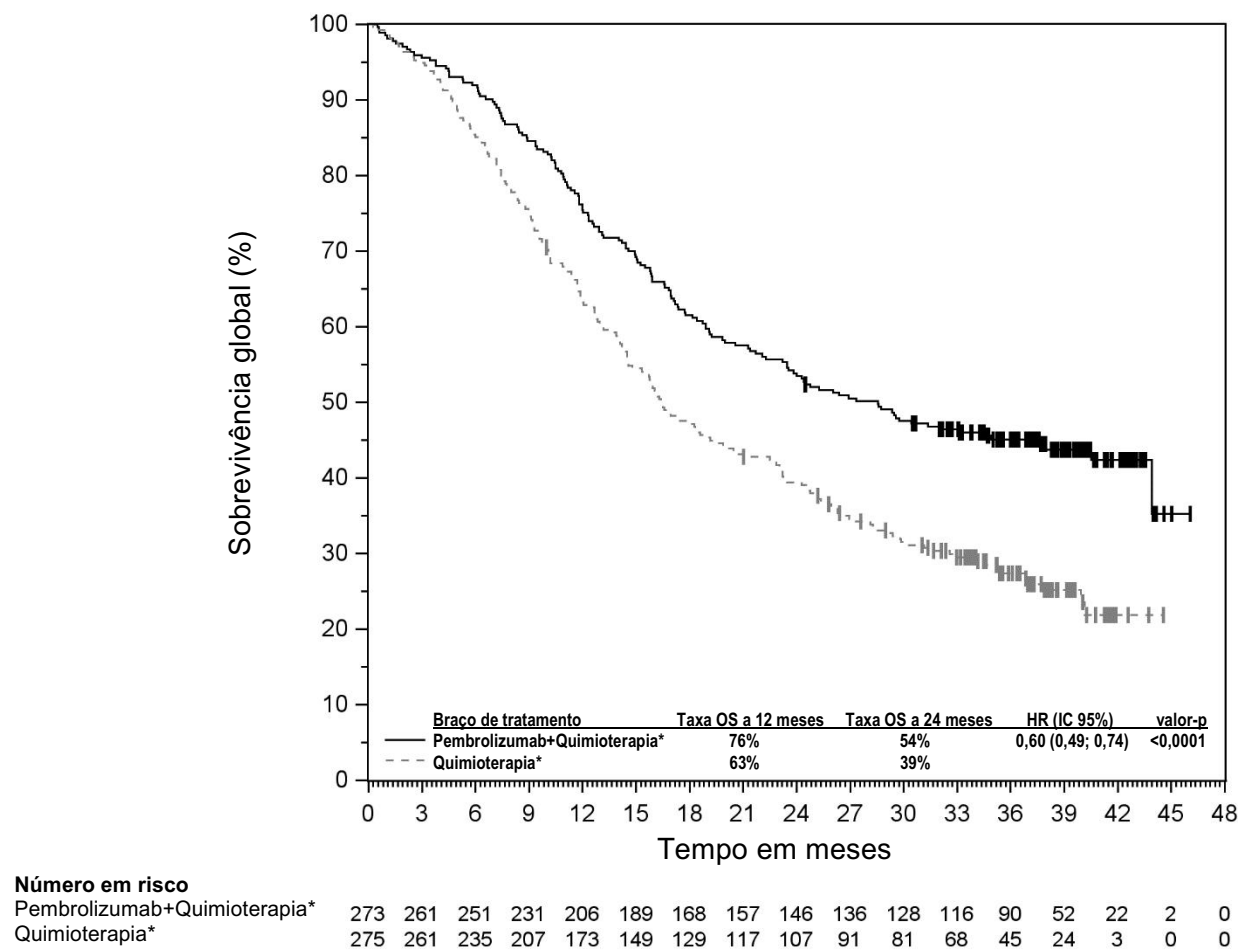
<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Valor-p nominal com base no teste log-rank estratificado

<sup>¶</sup> Resposta: Melhor resposta objetiva com resposta completa ou parcial confirmada

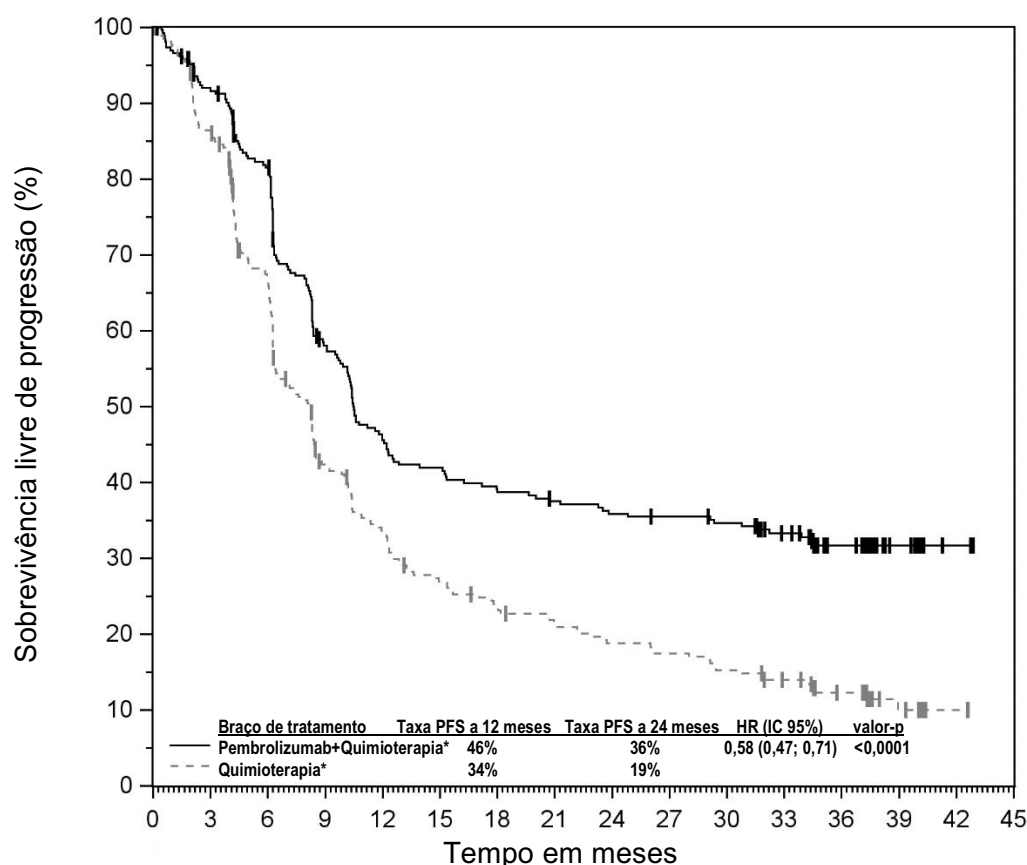
<sup>#</sup> Com base na estimativa de Kaplan-Meier

**Figura 52: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-826 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumab

**Figura 53: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-826 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



**Número em risco**

Pembrolizumab+Quimioterapia*	273	238	208	144	113	104	97	92	88	86	83	70	46	25	6	0
Quimioterapia*	275	229	170	103	81	64	55	49	43	40	35	28	18	7	2	0

\* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumab

*Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE)*

*KEYNOTE-811: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irresssecável ou metastático HER2-positivo sem tratamento prévio*

A eficácia de pembrolizumab em combinação com trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-811, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 698 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE avançado HER2-positivo independentemente da expressão de PD-L1, que não tinham recebido previamente tratamento sistémico para doença metastática. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão.

A aleatorização foi estratificada por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  ou  $< 1$ ), esquema de quimioterapia (5-FU mais cisplatina [FP] ou capecitabina mais oxaliplatina [CAPOX]) e região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália, Ásia ou Resto do Mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo, com exceção da capecitabina oral, foram administrados por perfusão intravenosa nos ciclos de tratamento a cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg na primeira perfusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido da escolha do investigador de uma combinação de quimioterapia de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> durante até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX). Pembrolizumab foi administrado previamente ao trastuzumab e quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg na primeira perfusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido da escolha do investigador de uma combinação de quimioterapia de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> durante até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX). O placebo foi administrado previamente ao trastuzumab e quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.

O tratamento com pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia ou placebo, trastuzumab e quimioterapia continuou até progressão de doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas.

Dos 698 doentes aleatorizados no KEYNOTE-811, 594 (85%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. As características de base dos 594 doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 1$  incluíram: idade mediana de 63 anos (intervalo: 19 a 85), 43% com 65 ou mais anos; 80% sexo masculino; 63% caucasianos, 33% asiáticos e 0,7% negros; 42% com estado de performance ECOG de 0 e 58% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e oito por cento dos doentes tinham doença metastática (estadio IV) e 2% tinham doença localmente avançada irressecável. Noventa e cinco por cento (n=562) tinham tumores não MSI-H, 1% (n=8) tinham tumores MSI-H e em 4% (n=24) este estado não era conhecido. Foi administrado CAPOX a oitenta e cinco por cento dos doentes.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram PFS com base em BICR utilizando RECIST 1.1 e OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram ORR e DoR com base em BICR utilizando RECIST 1.1.

Na segunda análise interina da população global, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS (HR 0,72; IC 95% 0,60; 0,87; valor-p 0,0002) para doentes aleatorizados para o braço de pembrolizumab em combinação com trastuzumab e quimioterapia comparativamente com placebo em combinação com trastuzumab e quimioterapia. Nesta análise interina, não houve diferença estatisticamente significativa na OS. O tempo de seguimento mediano foi de 15,4 meses (intervalo: 0,3 a 41,6 meses). Na primeira análise interina conduzida nos primeiros 264 doentes aleatorizados na população global (133 doentes no braço de pembrolizumab e 131 no braço de placebo), observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na ORR (74,4% vs. 51,9%, representando uma diferença de 22,7% na ORR, [IC 95%: 11,2; 33,7]; valor-p 0,00006).

A Tabela 52 resume os principais resultados de eficácia da segunda análise interina para o sub-grupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e as Figuras 54 e 55 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS.

**Tabela 52: Resultados de eficácia no KEYNOTE-811 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab Trastuzumab e Quimioterapia n=298	Placebo Trastuzumab e Quimioterapia n=296
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	199 (67%)	215 (73%)
Mediana em meses (IC 95%)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,7 (0,58; 0,85)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0001	
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	167 (56%)	183 (62%)
Mediana em meses (IC 95%)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
<i>Hazard ratio</i> * (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor-p <sup>†</sup>	0,0143	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>‡</sup> % (IC 95%)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Resposta completa	14%	10%
Resposta parcial	59%	49%
Valor-p <sup>#</sup>	0,00008	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses (intervalo)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% com duração $\geq$ 6 meses <sup>¶</sup>	75%	67%
% com duração $\geq$ 12 meses <sup>¶</sup>	49%	41%

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado

† Valor-p nominal com base no teste log-rank não estratificado; não foi efetuado teste formal em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)

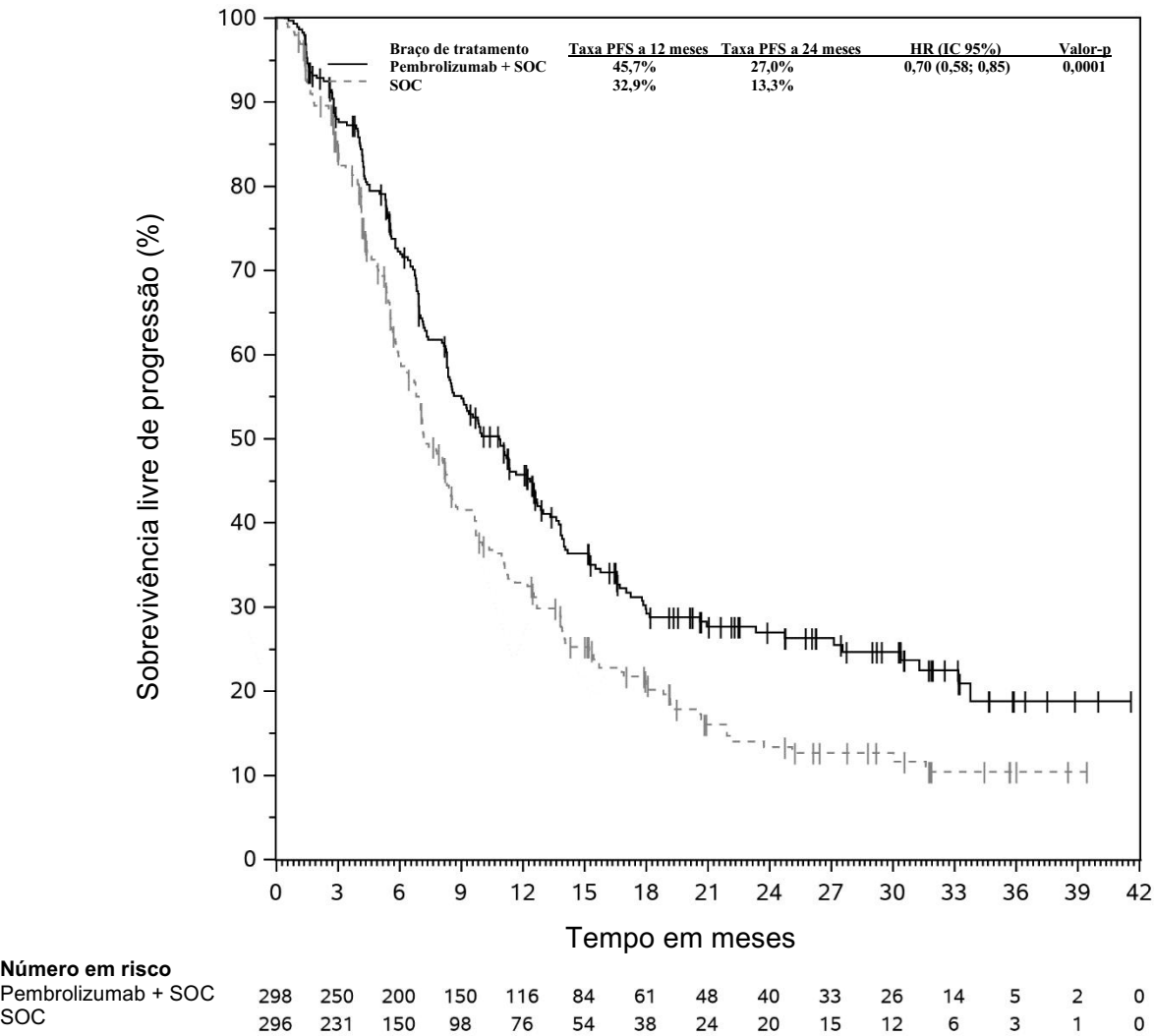
‡ Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

# Valor-p nominal com base no método de Miettinen e Nurminen não estratificado; não foi efetuado teste formal em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)

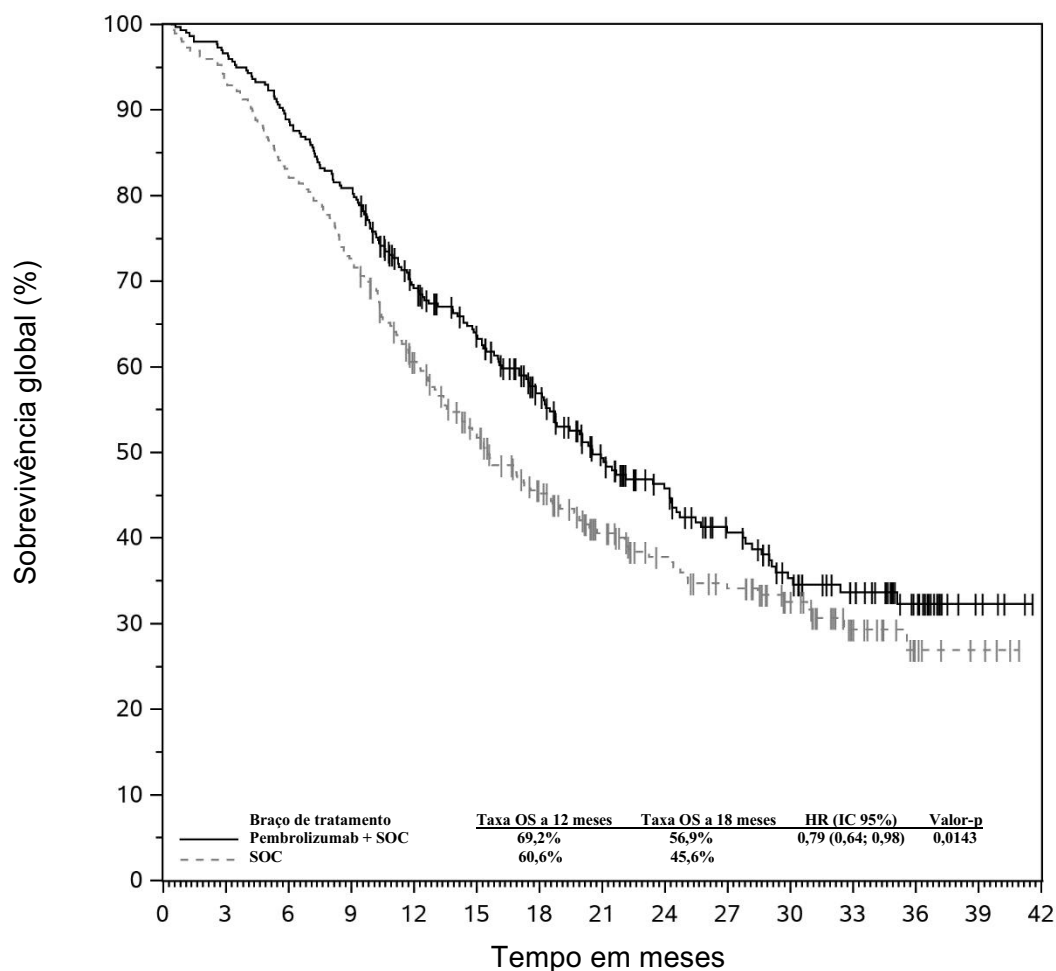
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier



**Figura 54: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-811 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



**Figura 55: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-811 em doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



Número em risco															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

**KEYNOTE-859: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irresssecável ou metastático HER2-negativo sem tratamento prévio**

A eficácia de pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina foi avaliada no KEYNOTE-859, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1579 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE avançado HER2-negativo independentemente da expressão de PD-L1, que não tinham recebido previamente tratamento sistémico para doença metastática. Foi permitido tratamento neoadjuvante e/ou adjuvante prévio caso este tenha terminado pelo menos 6 meses antes da aleatorização. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento, uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão ou doentes que tivessem recebido tratamento prévio com inibidores de checkpoint imunitário.

A aleatorização foi estratificada por expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1 ou  $<$  1), esquema de quimioterapia (5-FU com cisplatina [FP] ou capecitabina com oxaliplatina [CAPOX]) e região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália, Ásia ou Resto do Mundo).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo, com exceção da capecitabina oral, foram administrados por perfusão intravenosa nos ciclos de tratamento a cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, escolha do investigador de quimioterapia em combinação de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX) até 35 ciclos. A duração do tratamento com cisplatina ou oxaliplatina poderia ser limitada a 6 ciclos de acordo com as orientações locais do país. Pembrolizumab foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.
- Placebo, escolha do investigador de quimioterapia em combinação de cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia durante 14 dias (CAPOX) até 35 ciclos. A duração do tratamento com cisplatina ou oxaliplatina poderia ser limitada a 6 ciclos de acordo com as orientações locais do país. O placebo foi administrado antes da quimioterapia no Dia 1 de cada ciclo.

O tratamento com pembrolizumab e quimioterapia ou placebo e quimioterapia continuou até progressão da doença definida por RECIST v1.1 conforme determinado por BICR, toxicidade inaceitável ou um máximo de 24 meses. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 6 semanas.

Dos 1579 doentes no KEYNOTE-859, 1235 (78%) tinham tumores com expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  determinado com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características de base dos 1235 doentes com expressão de PD-L1 do tumor com CPS  $\geq 1$  incluíram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 24 a 86), 40% com 65 ou mais anos; 70,4% do sexo masculino; 55,5% caucasianos; 33,1% asiáticos; 36,5% com estado de performance ECOG de 0 e 63,5% com estado de performance ECOG de 1. Noventa e seis por cento dos doentes tinham doença metastática (estádio IV) e 4% tinham doença localmente avançada irrissecável. Cinco por cento (n=66) tinham tumores MSI-H. Foi administrado CAPOX a oitenta e seis por cento dos doentes.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia adicionais incluíram PFS, ORR e DOR, avaliados por BICR utilizando RECIST 1.1.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS (HR 0,78; IC 95% 0,70; 0,87; valor-p < 0,0001), PFS (HR 0,76; IC 95% 0,67; 0,85; valor-p < 0,0001) e ORR (51% [IC 95% 47,7; 54,8] vs. 42% [IC 95% 38,5; 45,5]; valor-p 0,00009) em doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia na população global. O tempo de seguimento mediano foi de 12 meses (intervalo: 0,1 a 45,9 meses). A Tabela 53 resume os principais resultados de eficácia para o subgrupo pré-especificado de doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS  $\geq 1$  e as Figuras 56 e 57 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS.

**Tabela 53: Resultados de eficácia no KEYNOTE-859 para doentes com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Pembrolizumab Fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina n=618</b>	<b>Placebo Fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina n=617</b>
<b>OS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana em meses* (IC 95%)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,65; 0,84)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Número (%) de doentes com acontecimento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana em meses* (IC 95%)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup> (IC 95%)	0,72 (0,63; 0,82)	
Valor-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Taxa de resposta objetiva</b>		
ORR <sup>§</sup> (IC 95%)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Resposta completa	10%	6%
Resposta parcial	42%	37%
Valor-p <sup>¶</sup>	0,00041	
<b>Duração da resposta</b>		
Mediana em meses* (intervalo)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% com duração $\geq$ 12 meses*	41%	26%

\* Com base na estimativa de Kaplan-Meier

<sup>†</sup> Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado

<sup>§</sup> Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

<sup>¶</sup> Valor-p unilateral com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado

**Figura 56: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-859 com expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

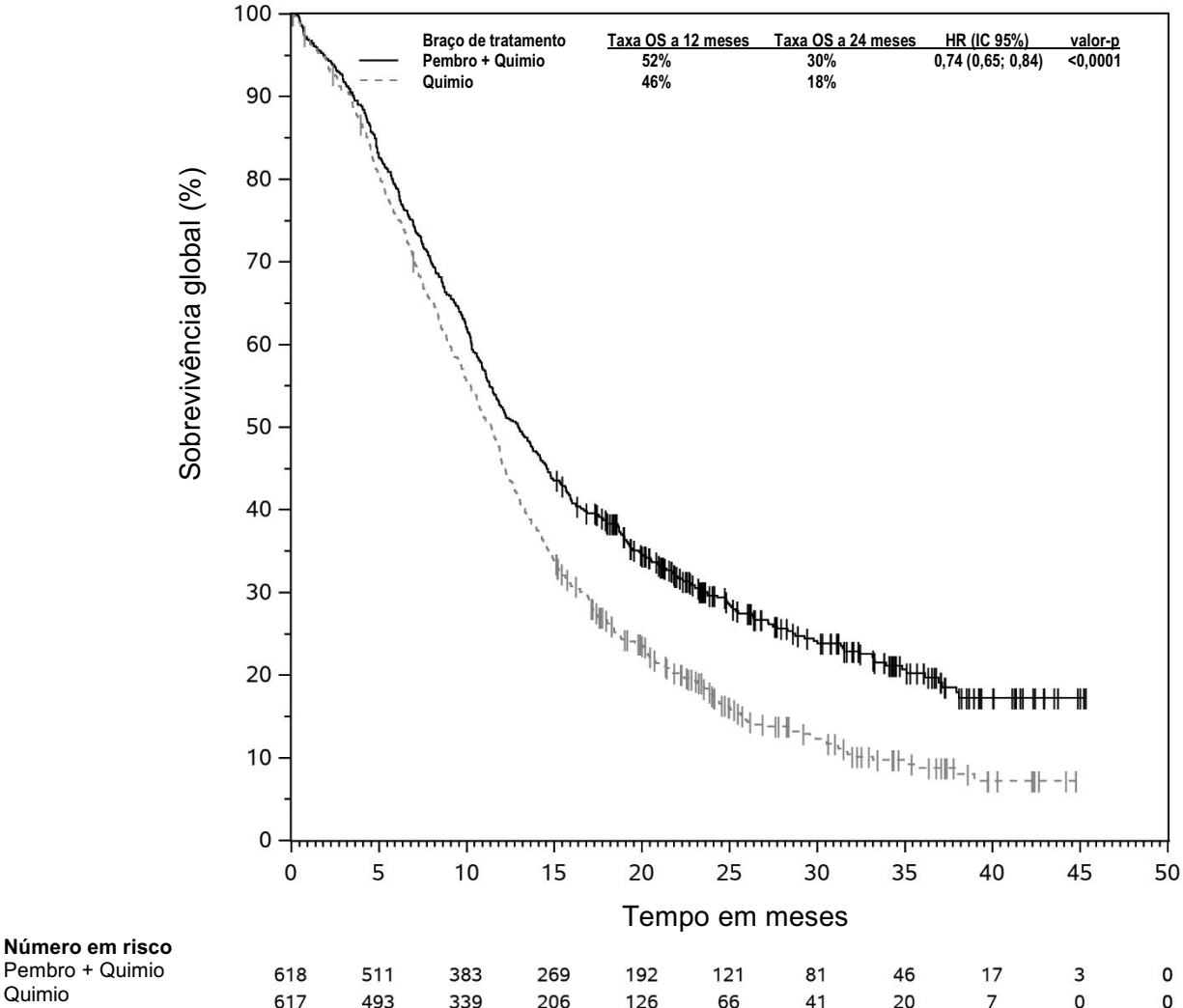
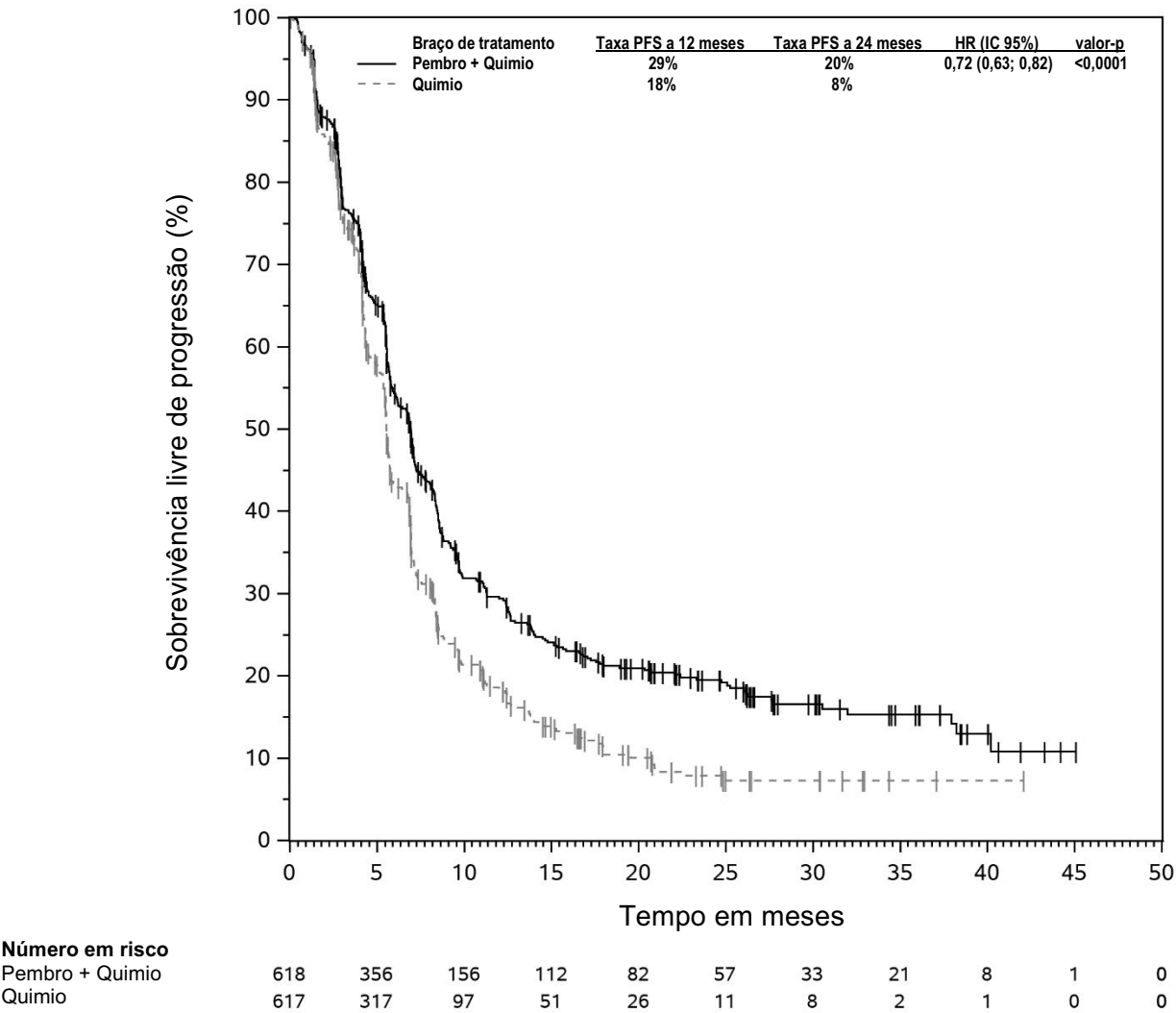


Figura 57: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento em doentes do KEYNOTE-859 com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Foi efetuada uma análise no KEYNOTE-859 em doentes cujos tumores tinham expressão de PD-L1 com CPS ≥ 1 a < 10 ou CPS ≥ 10 em ambos os braços (ver Tabela 54).

**Tabela 54: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no KEYNOTE-859**

Parâmetro de avaliação	Tratamento em combinação com pembrolizumab n=337	Quimioterapia n=345	Tratamento em combinação com pembrolizumab n=279	Quimioterapia n=272
	CPS $\geq 1$ a $< 10$		CPS $\geq 10$	
HR OS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR PFS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (IC 95%)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

\* Hazard ratio (tratamento em combinação com pembrolizumab comparativamente a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado

† Hazard ratio (tratamento em combinação com pembrolizumab comparativamente a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

§ Resposta: melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

### Carcinoma das vias biliares

#### KEYNOTE-966: Estudo controlado de terapêutica combinada em doentes com CVB localmente avançado irresssecável ou metastático

A eficácia de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina foi avaliada no KEYNOTE-966, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 1069 doentes com CVB localmente avançado irresssecável ou metastático, sem tratamento sistémico prévio no contexto de doença avançada. Os doentes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Os doentes tinham de ter níveis de bilirrubina sérica aceitáveis ( $\leq 1,5 \times$  LSN ou bilirrubina direta  $\leq$  LSN para participantes com níveis de bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN) e qualquer obstrução biliar clinicamente significativa tinha de ter sido resolvida antes da aleatorização. Não foram elegíveis doentes com uma doença autoimune para a qual foi necessária terapêutica sistémica nos 2 anos anteriores ao tratamento ou uma condição médica para a qual foi necessária imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Ásia vs. fora da Ásia), localmente avançado *versus* metastático e local de origem (vesícula biliar, colangiocarcinoma intra-hepático ou extra-hepático).

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Pembrolizumab 200 mg no Dia 1 com gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas
- Placebo no Dia 1 com gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por perfusão intravenosa. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Para pembrolizumab, o tratamento continuou por um máximo de 35 ciclos ou aproximadamente 24 meses. Para cisplatina, o tratamento podia ser administrado por um máximo de 8 ciclos e, para gemcitabina, o tratamento podia continuar além dos 8 ciclos. A avaliação do estado do tumor foi efetuada no início do estudo e depois a cada 6 semanas durante 54 semanas, seguida de a cada 12 semanas a partir daí.

As características da população do estudo foram idade mediana de 64 anos (intervalo: 23 a 85), 47% com 65 ou mais anos; 52% de sexo masculino; 49% caucasianos, 46% asiáticos; 46% com PS ECOG de 0 e 54% com PS ECOG de 1; 31% dos doentes tinham antecedentes de hepatite B e 3% tinham antecedentes de hepatite C.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi OS e os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram PFS, ORR e DOR conforme avaliado por BICR utilizando RECIST 1.1. O estudo demonstrou uma

melhoria estatisticamente significativa na OS na análise final de doentes aleatorizados para pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente a placebo em combinação com quimioterapia. A Tabela 55 resume os principais parâmetros de avaliação de eficácia e as Figuras 58 e 59 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para PFS e OS com base na análise final com um tempo de seguimento mediano de 11,6 meses (intervalo: 0,2 a 37,5 meses).

**Tabela 55: Resultados de eficácia no KEYNOTE-966**

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas com gemcitabina/cisplatina n=533	Placebo com gemcitabina/cisplatina  n=536
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,83 (0,72; 0,95)	
Valor-p†	0,0034	
PFS		
Número (%) de doentes com acontecimento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,87 (0,76; 0,99)	
Valor-p‡	0,0171	
Taxa de resposta objetiva		
ORR% (IC 95%)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Resposta completa	2,6%	1,7%
Resposta parcial	26,6%	26,7%
Valor-pª	0,3610	
Duração da resposta §,¶		
Mediana em meses (intervalo)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% com duração ≥ 6 meses¶	65%	55%
% com duração ≥ 12 meses¶	38%	27%

\* Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado. O resultado de OS atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0200

‡ Valor-p unilateral com base no teste log-rank estratificado. O resultado de PFS não atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

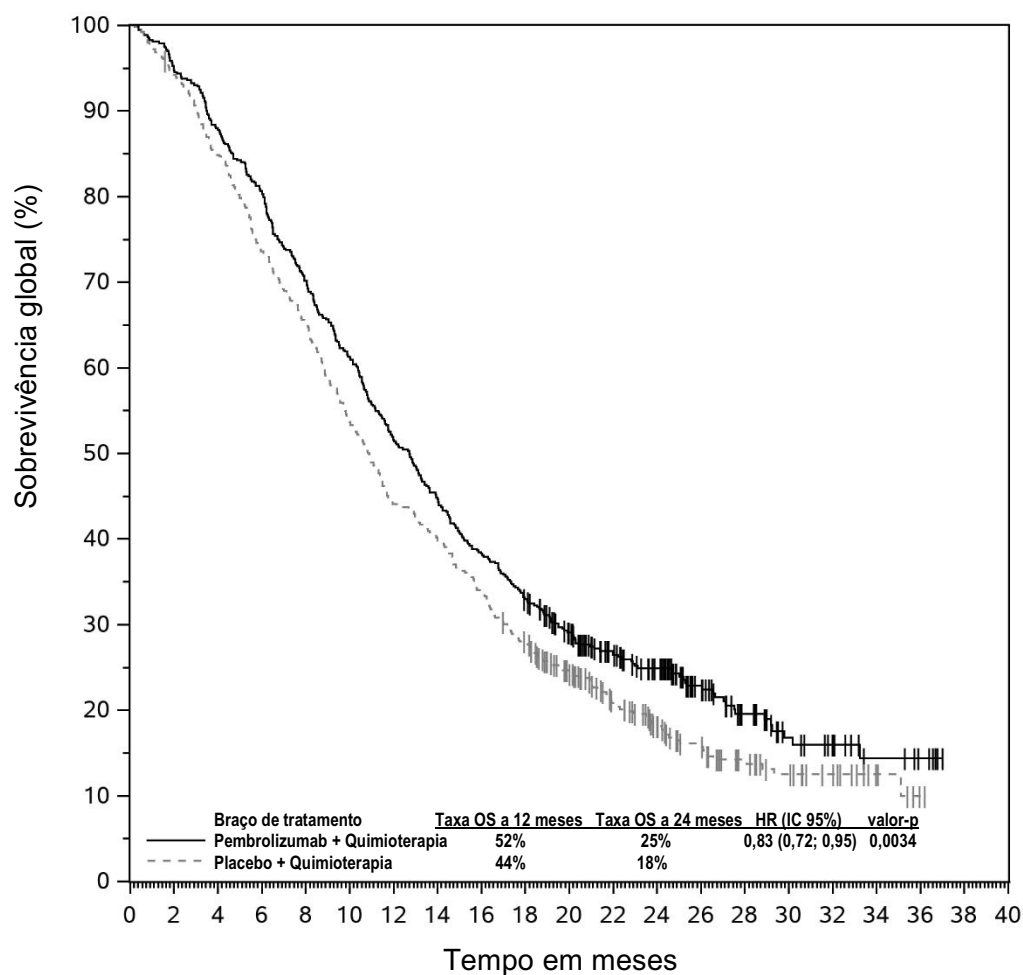
<sup>a</sup> Valor-p unilateral com base no método estratificado de Miettinen e Nurminen. O resultado de ORR não atingiu o nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

§ Com base nos doentes com resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

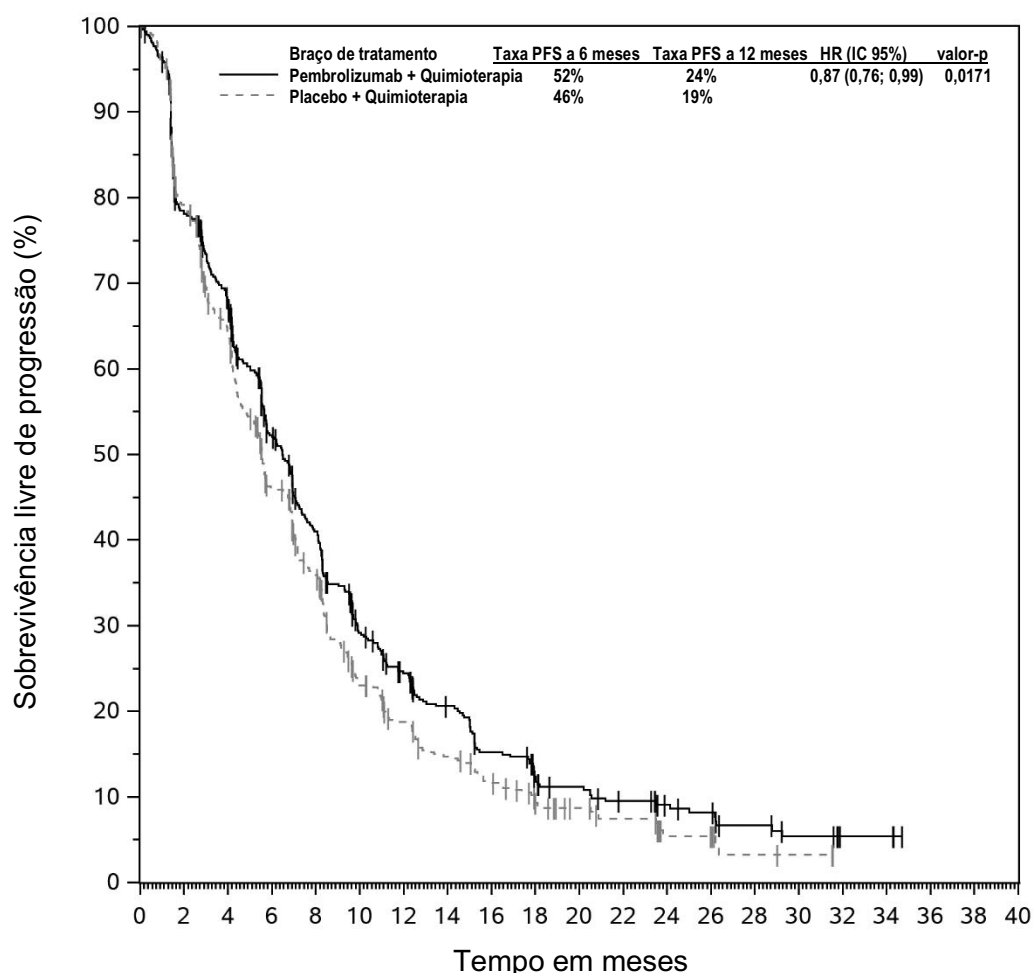


**Figura 58: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no KEYNOTE-966 (população com intenção de tratar)**



<b>Número em risco</b>																					
Pembrolizumab + Quimioterapia	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Quimioterapia	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

**Figura 59: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-966 (população com intenção de tratar)**



#### Número em risco

Pembrolizumab + Quimioterapia	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Quimioterapia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

#### População idosa

Não se observaram diferenças globais na segurança de doentes com  $\geq 75$  anos de idade em comparação com doentes mais jovens que receberam pembrolizumab em monoterapia. Com base nos dados limitados de doentes com  $\geq 75$  anos de idade, pembrolizumab quando administrado em associação com quimioterapia mostrou menor tolerabilidade em doentes com  $\geq 75$  anos de idade em comparação com doentes mais jovens. Para dados de eficácia em doentes com  $\geq 75$  anos de idade por favor ver a secção relevante de cada indicação.

#### População pediátrica

##### *Formulação subcutânea*

Não foram conduzidos estudos dedicados de pembrolizumab solução injetável em doentes pediátricos.

##### *Formulação intravenosa*

No KEYNOTE-051, 161 doentes pediátricos (62 crianças com idade entre 9 meses e menos de 12 anos e 99 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos) com melanoma avançado ou tumores sólidos ou linfoma PD-L1 positivos em estadios avançados, em recaída ou refratários, receberam pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg pc a cada 3 semanas. Todos os doentes receberam uma mediana de 4 doses (intervalo:

1-35 doses) de pembrolizumab, com 138 doentes (85,7%) 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 (13,7%), glioblastoma multiforme (9,3%), neuroblastoma (6,2%), osteossarcoma (6,2%) e melanoma (5,6%). Dos 161 doentes incluídos, 137 tinham tumores sólidos, 22 linfoma de Hodgkin, e 2 outros tipos de linfoma. Em doentes com tumores sólidos e outros linfomas, a ORR foi 5,8%, nenhum doente teve uma resposta completa e 8 doentes (5,8%) tiveram uma resposta parcial. Na população de linfoma de Hodgkin (n=22), em doentes com idades entre os 11 e os 17 anos de idade, as características basais foram idade mediana de 15 anos; 64% sexo masculino; 68% caucasianos; 77% tinham uma escala de Lansky/Karnofsky de 90-100 e 23% tinham uma escala de 70-80. Oitenta e seis por cento tinham duas ou mais linhas prévias de tratamento e 64% tinham Estadio 3 ou superior. Nestes doentes pediátricos com LHc, a ORR avaliada por BICR de acordo com os critérios de 2007 da IWG foi 54,5%, 1 doente (4,5%) teve uma resposta completa e 11 doentes (50,0%) tiveram uma resposta parcial e a ORR avaliada por Lugano de acordo com os critérios de 2014 foi 63,6%, 4 doentes (18,2%) tiveram uma resposta completa e 10 doentes (45,5%) tiveram uma resposta parcial. Os dados de estudos clínicos em doentes adolescentes com melanoma são muito limitados e foram extrapolados dados de adultos para estabelecer a eficácia. Dos 5 adolescentes participantes com melanoma avançado tratado no KEYNOTE-051, nenhum doente teve uma resposta completa ou parcial e 1 doente tinha doença estável.

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 doentes com vários tipos de tumores que receberam pembrolizumab subcutâneo (395 mg a cada 3 semanas ou 790 mg a cada 6 semanas) ou pembrolizumab intravenoso (400 mg a cada 6 semanas) em monoterapia ou em terapêutica combinada. Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de pembrolizumab nas várias indicações e vias de administração.

As concentrações em estado estacionário de pembrolizumab foram atingidas às 16 semanas. A taxa de acumulação sistémica foi de 1,6 vezes após a administração de pembrolizumab subcutâneo 790 mg a cada 6 semanas e de 2,5 vezes após a administração de pembrolizumab subcutâneo 395 mg a cada 3 semanas.

A exposição a pembrolizumab com base em modelos após administração subcutânea a cada 6 semanas foi não-inferior à administração intravenosa a cada 6 semanas, com uma razão média geométrica de (RMG) de 1,14 (IC 96%: 1,06; 1,22) para  $AUC_{0-6sem}$  no Ciclo 1 e 1,67 (IC 94%: 1,52; 1,84) para  $C_{vale}$  no Ciclo 3 (i.e., estado estacionário).

No estado estacionário após administração subcutânea, a média geométrica da  $AUC_{0-6sem}$  de pembrolizumab com base em modelos foi 2798  $\mu g \cdot dia/ml$  para o esquema a cada 6 semanas e a  $AUC_{0-3sem}$  de pembrolizumab com base em modelos foi 1343  $\mu g \cdot dia/ml$  para o esquema a cada 3 semanas. A  $C_{vale}$  de pembrolizumab foi 39,2  $\mu g/ml$  para o esquema a cada 6 semanas e 49,0  $\mu g/ml$  para o esquema a cada 3 semanas.

### Absorção

Após administração subcutânea de pembrolizumab, a biodisponibilidade média (CV %) de pembrolizumab é aproximadamente 60% (14%). O tempo mediano para a concentração sérica máxima ( $T_{max}$ ) de pembrolizumab é aproximadamente 4 dias (intervalo: 1 a 35 dias). Em estado estacionário, a  $C_{max}$  média de pembrolizumab é 99,0  $\mu g/ml$  para pembrolizumab subcutâneo 790 mg a cada 6 semanas e 76,5  $\mu g/ml$  para pembrolizumab subcutâneo 395 mg a cada 3 semanas.

### 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 intravenoso, 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 em vale ( $C_{vale}$ ) no estado estacionário para pembrolizumab intravenoso foi de aproximadamente 22 µg/ml, com uma dose de 2 mg/kg pc a cada 3 semanas e 29 µg/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 ( $AUC_{0-3semanas}$ ) para pembrolizumab intravenoso foi de 794 µg•dia/ml com uma dose de 2 mg/kg pc a cada 3 semanas e de 1053 µg•dia/ml com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas.

Após a administração de pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas em doentes com LHC, a  $C_{vale}$  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 para pembrolizumab intravenoso, 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 absorção de pembrolizumab após administração subcutânea de KEYTRUDA solução injetável: idade, sexo, peso corporal (intervalo: 37 a 144 kg), tipo de tumor, raça e local de injeção (coxa ou abdómen). Com base na análise de farmacocinética de população de pembrolizumab intravenoso, os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração de pembrolizumab: idade (intervalo: 15-94 anos), sexo, raça, compromisso renal ligeiro ou moderado, compromisso hepático ligeiro ou moderado e carga tumoral. A relação entre o peso corporal e depuração suporta a utilização de uma dose fixa.

### 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 (ver secção 4.2).

### 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 e moderado (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 ou moderado e função hepática normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Formulação intravenosa

A segurança do pembrolizumab foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos-cinomolgos administrados com doses intravenosas de 6, 40 ou 200 mg/kg pc 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  $\geq 200$  mg/kg pc, o que produziu múltiplos de exposição de 19 e 94 vezes a exposição em seres humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg pc, 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.

### Formulação subcutânea

Não se identificaram efeitos nefastos relevantes para humanos da bera-hialuronidase alfa recombinante isoladamente em ratos, coelhos e macacos-cinomolgos após administrações subcutâneas repetidas. Administrações subcutâneas repetidas de pembrolizumab (50 mg/kg) com bera-hialuronidase alfa recombinante (574 U/kg) foram bem toleradas num estudo de tolerabilidade local em macacos-cinomolgos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Bera-hialuronidase alfa recombinante  
L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
L-metionina  
Sacarose  
Polissorbato 80 (E433)  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## 6.3 Prazo de validade

### Frasco para injetáveis fechado

2 anos.

### Seringa preparada

Uma vez transferida do frasco para injetáveis para a seringa, a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para KEYTRUDA solução injetável por um período até 30 dias entre 2 °C e 8 °C (protegido da luz) e por um período até 24 horas a temperatura ambiente (sob luz ambiente).

Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente uma vez transferida do frasco para injetáveis para a seringa. Se não for utilizada imediatamente, a duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 8 horas a temperatura ambiente ou 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a preparação tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas. O período de 24 horas pode incluir até 8 horas a temperatura ambiente (temperatura igual ou inferior a 25 °C). Rejeitar se o armazenamento exceder estes limites. Se a seringa cheia estiver refrigerada, é necessário deixar que atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da administração. A seringa cheia não pode ser congelada.

## 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 preparação da seringa, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

### KEYTRUDA 395 mg solução injetável

2,4 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I, com uma rolha cinzenta de clorobutilo e um selo de alumínio com uma cápsula *flip-off* de cor amarela, contendo 395 mg de pembrolizumab.

### KEYTRUDA 790 mg solução injetável

4,8 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I, com rolha cinzenta de clorobutilo e um selo de alumínio com uma cápsula *flip-off* de cor verde-claro, contendo 790 mg de pembrolizumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Preparação e administração

KEYTRUDA solução injetável deve ser administrado apenas por um profissional de saúde.

KEYTRUDA solução injetável está pronto a utilizar. Não diluir KEYTRUDA solução injetável.

Não agitar o frasco para injetáveis.

### Preparação e administração

- Equilibrar o frasco para injetáveis de KEYTRUDA solução injetável até à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos.

- O frasco para injetáveis antes de perfurado pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25 °C) até 24 horas antes da preparação para administração.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA solução injetável é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Rejeite o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- KEYTRUDA solução injetável é compatível com seringas de polipropileno e policarbonato e agulhas de transferência e injeção de aço inoxidável.
- Extrair o volume necessário de 2,4 ml (395 mg) ou 4,8 ml (790 mg) utilizando uma seringa estéril e uma agulha de transferência (recomendado 18-21G), de acordo com a dosagem recomendada. Para evitar entupimento da agulha, mudar a agulha para uma agulha de injeção hipodérmica de 25-30G, de 13 mm, imediatamente antes da injeção subcutânea.

#### Conservação da seringa preparada

- O medicamento não contém conservantes e deve ser utilizado imediatamente após extração do frasco para injetáveis. Se não for utilizado imediatamente, conservar a seringa contendo KEYTRUDA solução injetável com a agulha de transferência e tampa colocadas (ver tempo de conservação da seringa preparada na secção 6.3).
- Se a seringa cheia estiver refrigerada, é necessário deixar que atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de utilizar.
- A seringa cheia não pode ser congelada.

#### Administração

- Injetar KEYTRUDA solução injetável no tecido subcutâneo da coxa ou abdómen, evitando a área de 5 cm à volta do umbigo. Não injetar em pele ferida, dorida, com nódos negros, com cicatrizes, escamosa ou com manchas vermelhas.
  - Injetar uma dose de 2,4 ml de KEYTRUDA solução injetável (395 mg) por via subcutânea a cada 3 semanas durante 1 minuto.
  - Injetar uma dose de 4,8 ml de KEYTRUDA solução injetável (790 mg) por via subcutânea a cada 6 semanas durante 2 minutos.
- Alternar os locais de injeção nas injeções subsequentes.
- Durante o tratamento com KEYTRUDA solução injetável, não administrar outros medicamentos por via subcutânea no mesmo local que KEYTRUDA solução injetável.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.

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/1/15/1024/004  
 EU/1/15/1024/005

**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: <https://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

MSD Biotech B.V.  
Vollenhovermeer 2  
5347 JV Oss  
Países Baixos

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

MSD International GmbH (DUB)  
Drynam Road  
Swords, Dublin K67 P263  
Irlanda

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)  
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, Coreia do Sul 21987

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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 imunomediadas (RAims).

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:**

- Cartão do doente

O cartão do doente deve incluir os seguintes elementos-chave:

- Descrição dos principais sinais e sintomas das RAims 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 do doente e de o mostrar em todas as visitas médicas a todos os outros profissionais de saúde que não o prescriptor (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.

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

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

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
1. 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	4Q 2026
2. 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 ressecção completa de melanoma em Estadio III de alto risco – Relatório Final do Estudo)	4Q 2027
3. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): de forma a melhor caracterizar a eficácia de pembrolizumab como tratamento adjuvante em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC, o titular de AIM deve submeter a análise interina da OS especificada pelo protocolo para o estudo KN716: um ensaio clínico de fase III de pembrolizumab (MK 3475) em indivíduos com ressecção completa de melanoma em estadio II de alto risco – Relatório do estudo clínico	4Q 2028
4. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): de forma a melhor caracterizar a eficácia de KEYTRUDA no tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células com risco elevado de recorrência, o titular de AIM deve submeter os resultados da análise final da OS do estudo KEYNOTE-091. O titular de AIM deve submeter dados atualizados sobre o tratamento após progressão e em particular sobre a administração e atividade de anti-PD(L)1 em doentes anteriormente tratados com pembrolizumab adjuvante – Relatório final do estudo	3Q 2026

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM COM 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS**  
**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM COM 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS**

**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 preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
2 frascos 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 até 7 dias no frigorífico (2 °C – 8 °C).

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

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)

EU/1/15/1024/003 (2 frascos 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



<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

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**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM COM 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEYTRUDA 395 mg solução injetável  
pembrolizumab  
395 mg/2,4 ml

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

Um frasco para injetáveis de 2,4 ml contém 395 mg de pembrolizumab. Cada ml de solução injetável contém 165 mg de pembrolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: bera-hialuronidase alfa recombinante, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização por via subcutânea.  
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

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
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/1/15/1024/004 (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 395 mg solução injetável  
pembrolizumab  
395 mg/2,4 ml  
Via subcutânea  
SC

**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 – EMBALAGEM COM 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEYTRUDA 790 mg solução injetável  
pembrolizumab  
790 mg/4,8 ml

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

Um frasco para injetáveis de 4,8 ml contém 790 mg de pembrolizumab. Cada ml de solução injetável contém 165 mg de pembrolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: bera-hialuronidase alfa recombinante, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização por via subcutânea.  
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

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
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/1/15/1024/005 (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 790 mg solução injetável  
pembrolizumab  
790 mg/4,8 ml  
Via subcutânea  
SC

**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 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 consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 não pequenas células
- um tipo de cancro chamado mesotelioma pleural maligno (MPM) que afeta o revestimento dos pulmões e parede torácica
- 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
- um tipo de cancro caracterizado por ser de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR) no cólon ou reto (chamado cancro colorretal), útero (chamado cancro do endométrio), estômago (chamado cancro gástrico), intestino delgado (chamado cancro do intestino delgado) ou canais biliares ou vesícula biliar (chamado cancro das vias biliares)
- um tipo de cancro chamado carcinoma do esófago
- um tipo de cancro da mama chamado cancro da mama triplo-negativo
- um tipo de cancro uterino chamado carcinoma do endométrio
- um tipo de cancro chamado cancro do colo do útero
- um tipo de cancro do estômago chamado adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica
- um tipo de cancro dos canais biliares ou da vesícula biliar chamado carcinoma das vias biliares

KEYTRUDA é utilizado em crianças e adolescentes:

- com idade igual ou superior a 3 anos para tratar um tipo de cancro chamado linfoma de Hodgkin clássico
- com idade igual ou superior a 12 anos para tratar um tipo de cancro chamado melanoma.

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

KEYTRUDA é utilizado após cirurgia para remoção do melanoma, cancro do pulmão de não pequenas células ou do carcinoma de células renais para prevenir o reaparecimento do cancro (terapêutica adjuvante).

KEYTRUDA é utilizado antes de cirurgia (tratamento neoadjuvante) para tratar cancro do pulmão de não pequenas células, cancro da mama triplo-negativo ou carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço e de seguida KEYTRUDA continua a ser utilizado após cirurgia (tratamento adjuvante) para prevenir o reaparecimento do cancro.

KEYTRUDA pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos contra o cancro com ou sem radioterapia. 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 indesejáveis 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 (allogénico)

KEYTRUDA atua no sistema imunitário. Pode causar inflamação nalgumas partes do corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células). Pode também ter crises frequentes da sua doença autoimune, que são ligeiras na maioria dos casos.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. Estes efeitos indesejáveis podem por vezes tornar-se potencialmente fatais e podem levar à morte. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o seu tratamento ter terminado. Pode ter mais do que um efeito indesejável 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, vômito
- inflamação do fígado, que pode incluir náuseas ou vômito, 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 nódos negros 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 tireoide, 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, incluindo cetoacidose diabética (acidez no sangue em consequência da diabetes), os sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência ou perda de peso, sentir-se cansado ou sentir-se enjoado, dor no estômago, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência fora do normal, hálito adocicado, um sabor adocicado ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou suor
- 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 (miocardite)
- inflamação do pâncreas, que pode incluir dor no abdómen (na zona do estômago), náuseas e vômito
- 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 prisão de ventre (mielite)
- inflamação e cicatrização das vias biliares, que podem incluir dor na parte superior direita do estômago, inchaço do fígado ou baço, fadiga, comichão ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (colangite esclerosante)
- inflamação do estômago (gastrite)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que pode incluir câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza (hipoparatiroidismo)
- inflamação do revestimento do coração, que pode incluir dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite)
- 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 (alogenico).** 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**

Não dê KEYTRUDA a crianças com idade inferior a 18 anos, exceto crianças:

- com linfoma de Hodgkin clássico com idade igual ou superior a 3 anos

- com melanoma com idade igual ou superior a 12 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 indesejáveis 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, vômito, e outros efeitos indesejáveis 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 contraceptivos 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 indesejáveis 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.

### **KEYTRUDA contém polissorbato 80**

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de concentrado. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

## **3. Como lhe é administrado KEYTRUDA**

Ser-lhe-á administrado KEYTRUDA num hospital ou numa clínica sob os cuidados de um médico com experiência em tratamento do cancro.

- A dose recomendada de KEYTRUDA em adultos é
  - 200 mg a cada 3 semanas ou
  - 400 mg a cada 6 semanas.
- A dose recomendada de KEYTRUDA em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 3 anos com linfoma de Hodgkin clássico e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma é 2 mg/kg de peso corporal (até um máximo de 200 mg) a cada 3 semanas.
- KEYTRUDA ser-lhe-á administrado pelo seu médico através de uma perfusão na veia (intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- O seu médico poderá mudar a forma como o seu tratamento é administrado, de KEYTRUDA administrado como perfusão numa veia para KEYTRUDA administrado como uma injeção debaixo da pele.
- 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.

**Cartão do doente**

Vai também encontrar esta informação no cartão do doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão e o mostre ao seu acompanhante ou cuidadores.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. Ver secção 2.

**Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com KEYTRUDA em monoterapia:****Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- diminuição no número de glóbulos vermelhos
- diminuição da atividade da tiroide
- sentir menos fome
- dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vômito; prisão de ventre
- comichão; erupção na pele
- dor nos músculos e nos ossos; dor nas articulações
- 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 nódos negros ou hemorragias); diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos)
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento
- tiroide hiperativa; 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
- inflamação do fígado



- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; manchas na pele que perderam a cor; pele seca 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
- doença tipo gripe; arrepios
- 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 (leucócitos); resposta inflamatória contra plaquetas; aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiroide
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; convulsões
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito (miocardite); inflamação do revestimento do coração, que se pode apresentar como dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; alteração da cor do cabelo
- 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 1000 pessoas)**

- resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; uma doença chamada linfo-histiocitose hemofagocítica, em que o sistema imunitário produz demasiadas células contra infeção chamadas histiócitos e linfócitos, que pode causar vários sintomas; sensação de fraqueza, atordoamento, falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia dos glóbulos vermelhos puros)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré); inflamação do cérebro, que se pode apresentar como 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 prisão de ventre (mielite); inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica); inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode apresentar-se como rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náuseas ou vômito (meningite)
- inflamação dos vasos sanguíneos
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); uma perfuração no intestino delgado; doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- inflamação das vias biliares

- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica); saliências vermelhas sensíveis debaixo da pele
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)
- inflamação da bexiga, que pode apresentar-se como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

**Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados nos estudos clínicos com KEYTRUDA em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimioterapia com radioterapia:**

**Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- diminuição no número de glóbulos vermelhos; diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódos negros ou hemorragias)
- diminuição da atividade da tiroide
- diminuição do potássio no sangue; sentir menos fome
- dificuldade em dormir
- inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; náuseas; vômito; dor de estômago; prisão de ventre
- erupção na pele; perda de cabelo; comichão
- dor nos músculos e nos ossos; dor nas articulações
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; febre; inchaço
- aumento dos valores no sangue da enzima do fígado alanina aminotransferase; aumento dos valores no sangue da enzima do fígado aspartato aminotransferase

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- infeção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre; diminuição do número de glóbulos brancos (leucócitos, linfócitos)
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; tiroide hiperativa; inflamação da tiroide
- diminuição do sódio ou cálcio no sangue
- tonturas; alteração no sentido do paladar
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; inflamação do estômago; boca seca
- inflamação do fígado
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; problema de pele tipo acne; pele seca com comichão
- dor, moimhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas; dor nas articulações com inchaço
- lesão súbita nos rins
- doença tipo gripe; arrepios
- aumento da bilirrubina no sangue; aumento dos valores no sangue da enzima do fígado fosfatase alcalina; teste de função renal anormal; aumento do cálcio no sangue

**Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

- resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- inflamação do cérebro, que pode apresentar-se como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite); convulsões; falta de energia
- inflamação dos olhos; dor, irritação, comichão ou vermelhidão do olho; sensibilidade desconfortável à luz; ver manchas
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento irregular, cansaço ou dor no peito (miocardite); inflamação do revestimento do coração, que se pode apresentar como dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos
- inflamação do pâncreas; uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; manchas na pele que perderam a cor; pequenas saliências, altos ou feridas na pele;
- inflamação da bainha que envolve tendões
- inflamação dos rins; inflamação da bexiga, que se pode apresentar como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

**Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)**

- resposta inflamatória contra plaquetas
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré); 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 prisão de ventre (mielite); inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica); inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode apresentar-se como rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náuseas ou vômito (meningite)
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); uma perfuração no intestino delgado; doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- inflamação das vias biliares
- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (síndrome de Stevens-Johnson); saliências vermelhas sensíveis debaixo da pele; alteração da cor do cabelo
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)

**Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados nos estudos clínicos com KEYTRUDA em combinação com axitinib ou lenvatinib:**

**Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- infeções urinárias (frequência urinária aumentada e dor ao urinar)

- diminuição no número de glóbulos vermelhos
- diminuição da atividade da tireoide
- sentir menos fome
- dor de cabeça; alteração no sentido do paladar
- tensão arterial alta
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vômito; prisão de ventre
- erupção na pele; comichão
- dor nas articulações; dor nos músculos e nos ossos; dor, moimhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre
- níveis aumentados de lipase, uma enzima que decompõe gorduras; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; teste de função renal anormal

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- infecção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos, leucócitos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódos negros ou hemorragias)
- reação relacionada com a perfusão do medicamento
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; tireoide hiperativa; inflamação da tireoide
- 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
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; boca seca
- inflamação do fígado
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; pele seca; problema de pele tipo acne; perda de cabelo
- dor nas articulações com inchaço
- inflamação dos rins
- doença tipo gripe; arrepios
- níveis aumentados de amilase, uma enzima que decompõe o amido; aumento da bilirrubina no sangue; aumento dos níveis no sangue de uma enzima conhecida como fosfatase alcalina; aumento do cálcio no sangue

#### **Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

- aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; inflamação do cérebro, que se pode apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito (miocardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos
- uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado

- pele seca, com comichão; crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; manchas na pele que perderam a cor; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; alteração da cor do cabelo
- inflamação da bainha que envolve tendões

#### **Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)**

- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica)
- uma perfuração no intestino delgado
- 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)
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)
- inflamação da bexiga, que se pode apresentar como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

#### **Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis)**

- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

A erupção na pele é mais frequente com KEYTRUDA administrado em combinação com enfortumab vedotina do que com KEYTRUDA administrado isoladamente.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar KEYTRUDA**

#### Frasco para injetáveis fechado

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.

#### Após preparação da solução para perfusão

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por um período até 42 dias entre 2 °C e 8 °C ou entre 23 °C e 27 °C. 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 duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 7 dias entre 2 °C e 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas. 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 preparações 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 ou dois frascos para injetáveis de vidro.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
Dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.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@msd.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: <https://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 e 10 mg/ml. Cada frasco para injetáveis contém uma quantidade adicional de 0,25 ml (conteúdo total por frasco para injetáveis de 4,25 ml) para assegurar a recolha de 4 ml de concentrado. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por um período até 42 dias entre 2 °C e 8 °C ou entre 23 °C e 27 °C. 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 duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 7 dias entre 2 °C e 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas. 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 para injetáveis.

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

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

**KEYTRUDA 395 mg solução injetável**

**KEYTRUDA 790 mg solução injetável**

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 consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 solução injetável
4. Efeitos indesejáveis 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 não pequenas células
- um tipo de cancro chamado mesotelioma pleural maligno (MPM) que afeta o revestimento dos pulmões e parede torácica
- 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
- um tipo de cancro caracterizado por ser de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR) no cólon ou reto (chamado cancro colorretal), útero (chamado cancro do endométrio), estômago (chamado cancro gástrico), intestino delgado (chamado cancro do intestino delgado) ou canais biliares ou vesícula biliar (chamado cancro das vias biliares)
- um tipo de cancro chamado carcinoma do esófago
- um tipo de cancro da mama chamado cancro da mama triplo-negativo
- um tipo de cancro uterino chamado carcinoma do endométrio
- um tipo de cancro chamado cancro do colo do útero
- um tipo de cancro do estômago chamado adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica
- um tipo de cancro dos canais biliares ou da vesícula biliar chamado carcinoma das vias biliares

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

KEYTRUDA é utilizado após cirurgia para remoção do melanoma, cancro do pulmão de não pequenas células ou do carcinoma de células renais para prevenir o reaparecimento do cancro (terapêutica adjuvante).

KEYTRUDA é utilizado antes de cirurgia (tratamento neoadjuvante) para tratar cancro do pulmão de não pequenas células, cancro da mama triplo-negativo ou carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço e de seguida KEYTRUDA continua a ser utilizado após cirurgia (tratamento adjuvante) para prevenir o reaparecimento do cancro.

KEYTRUDA pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos contra o cancro com ou sem radioterapia. 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 indesejáveis 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 (allogénico)

KEYTRUDA atua no sistema imunitário. Pode causar inflamação nalgumas partes do corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células). Pode também ter crises frequentes da sua doença autoimune, que são ligeiras na maioria dos casos.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. Estes efeitos indesejáveis podem por vezes tornar-se potencialmente fatais e podem levar à morte. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento ou mesmo após o seu tratamento ter terminado. Pode ter mais do que um efeito indesejável 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, vômito
- inflamação do fígado, que pode incluir náuseas ou vômito, 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 nódulos negros 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 tireoide, 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, incluindo cetoacidose diabética (acidez no sangue em consequência da diabetes), os sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência ou perda de peso, sentir-se cansado ou sentir-se enjoado, dor no estômago, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência fora do normal, hálito adocicado, um sabor adocicado ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou suor
- 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 (miocardite)
- inflamação do pâncreas, que pode incluir dor no abdômen (na zona do estômago), náuseas e vômito
- 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, formigamento ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas no intestino ou bexiga incluindo a necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e prisão de ventre (mielite)
- inflamação e cicatrização das vias biliares, que podem incluir dor na parte superior direita do estômago, inchaço do fígado ou baço, fadiga, comichão ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (colangite esclerosante)
- inflamação do estômago (gastrite)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que pode incluir câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza (hipoparatiroidismo)
- inflamação do revestimento do coração, que pode incluir dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite)
- 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 (allogénico).** 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**

Não dê KEYTRUDA solução injetável a crianças com idade inferior a 18 anos. Outras formas deste medicamento poderão ser mais adequadas a crianças; pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **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 indesejáveis 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, vômito, e outros efeitos indesejáveis 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 contraceptivos 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 indesejáveis 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.

### **KEYTRUDA solução injetável contém polissorbato 80**

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada ml de solução. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

### **KEYTRUDA solução injetável contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como lhe é administrado KEYTRUDA solução injetável**

Ser-lhe-á administrado KEYTRUDA num hospital ou numa clínica sob cuidado de um médico com experiência em tratamento do cancro.

- A dose recomendada de KEYTRUDA em adultos é
  - 395 mg a cada 3 semanas ou
  - 790 mg a cada 6 semanas.
- KEYTRUDA ser-lhe-á administrado pelo seu médico como uma injeção debaixo da pele (subcutânea) na zona da barriga (abdómen) ou coxa. Isto demora 1-2 minutos.
- O seu médico ou enfermeiro irá injetar onde a pele não esteja ferida, dorida, com nódoas negras, com cicatrizes, escamosa ou com manchas vermelhas e irá selecionar um novo local para cada injeção.
- O seu médico poderá mudar a forma como o seu tratamento é administrado, de KEYTRUDA administrado como injeção debaixo da pele para KEYTRUDA administrado como perfusão na veia.
- 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.

### **Cartão do doente**

Vai também encontrar esta informação no cartão do doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão e o mostre ao seu acompanhante ou cuidadores.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. Ver secção 2.

Foram notificadas reações locais no local de injeção quando KEYTRUDA é administrado como uma injeção debaixo da pele. A frequência de reações locais no local de injeção é frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas).

Os efeitos indesejáveis com KEYTRUDA administrado como perfusão na veia podem ser os mesmos de KEYTRUDA administrado como uma injeção debaixo da pele.

### **Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com KEYTRUDA administrado como perfusão na veia isoladamente:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- diminuição no número de glóbulos vermelhos
- diminuição da atividade da tiroide
- sentir menos fome
- dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vômito; prisão de ventre
- comichão; erupção na pele
- dor nos músculos e nos ossos; dor nas articulações
- 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 nódos negros ou hemorragias); diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos)
- reações relacionadas com a administração do medicamento
- tiroide hiperativa; 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
- inflamação do fígado
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; manchas na pele que perderam a cor; pele seca 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
- doença tipo gripe; arrepios
- 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 (leucócitos); resposta inflamatória contra plaquetas; aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; inflamação da hipófise situada na base do cérebro; inflamação da tiroide
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; convulsões
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito (miocardite); inflamação do revestimento do coração, que se pode apresentar como dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; alteração da cor do cabelo
- 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 1000 pessoas)**

- resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; uma doença chamada linfo-histiocitose hemofagocítica, em que o sistema imunitário produz demasiadas células contra infeção chamadas histiócitos e linfócitos, que pode causar vários sintomas; sensação de fraqueza, atordoamento, falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia dos glóbulos vermelhos puros)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré); inflamação do cérebro, que se pode apresentar como 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 prisão de ventre (mielite); inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica); inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode apresentar-se como rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náuseas ou vômito (meningite)
- inflamação dos vasos sanguíneos

- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); uma perfuração no intestino delgado; doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- inflamação das vias biliares
- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica); saliências vermelhas sensíveis debaixo da pele
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)
- inflamação da bexiga, que pode apresentar-se como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

**Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados nos estudos clínicos com KEYTRUDA administrado como perfusão na veia em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimioterapia com radioterapia:**

**Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- diminuição no número de glóbulos vermelhos; diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódos negros ou hemorragias)
- diminuição da atividade da tiroide
- diminuição do potássio no sangue; sentir menos fome
- dificuldade em dormir
- inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas; dor de cabeça
- falta de ar; tosse
- diarreia; náuseas; vômito; dor de estômago; prisão de ventre
- erupção na pele; perda de cabelo; comichão
- dor nos músculos e nos ossos; dor nas articulações
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; febre; inchaço
- aumento dos valores no sangue da enzima do fígado alanina aminotransferase; aumento dos valores no sangue da enzima do fígado aspartato aminotransferase

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- infeção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre; diminuição do número de glóbulos brancos (leucócitos, linfócitos)
- reação relacionada com a administração do medicamento
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; tiroide hiperativa; inflamação da tiroide
- diminuição do sódio ou cálcio no sangue
- tonturas; alteração no sentido do paladar
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- tensão arterial alta
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; inflamação do estômago; boca seca
- inflamação do fígado
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; problema de pele tipo acne; pele seca com comichão
- dor, moimhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas; dor nas articulações com inchaço
- lesão súbita nos rins



- doença tipo gripe; arrepios
- aumento da bilirrubina no sangue; aumento dos valores no sangue da enzima do fígado fosfatase alcalina; teste de função renal anormal; aumento do cálcio no sangue

#### **Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

- resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- inflamação do cérebro, que pode apresentar-se como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite); convulsões; falta de energia
- inflamação dos olhos; dor, irritação, comichão ou vermelhidão do olho; sensibilidade desconfortável à luz; ver manchas
- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento irregular, cansaço ou dor no peito (miocardite); inflamação do revestimento do coração, que se pode apresentar como dor no peito, falta de ar ou sensação de cansaço (pericardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos
- inflamação do pâncreas; uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; manchas na pele que perderam a cor; pequenas saliências, altos ou feridas na pele;
- inflamação da bainha que envolve tendões
- inflamação dos rins; inflamação da bexiga, que se pode apresentar como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen
- aumento dos valores de amilase, uma enzima que decompõe o amido

#### **Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)**

- resposta inflamatória contra plaquetas
- uma doença imunitária que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose)
- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré); 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 prisão de ventre (mielite); inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica); inflamação da membrana que reveste a espinal medula e o cérebro, que pode apresentar-se como rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náuseas ou vômito (meningite)
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); uma perfuração no intestino delgado; doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- inflamação das vias biliares
- comichão, formação de bolhas na pele, exfoliação ou feridas e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou zona genital (síndrome de Stevens-Johnson); saliências vermelhas sensíveis debaixo da pele; alteração da cor do cabelo
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)

**Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados nos estudos clínicos com KEYTRUDA administrado como perfusão na veia em combinação com axitinib ou lenvatinib:**

**Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)**

- infecções urinárias (frequência urinária aumentada e dor ao urinar)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos
- diminuição da atividade da tiroide
- sentir menos fome
- dor de cabeça; alteração no sentido do paladar
- tensão arterial alta
- falta de ar; tosse
- diarreia; dor de estômago; náuseas; vômito; prisão de ventre
- erupção na pele; comichão
- dor nas articulações; dor nos músculos e nos ossos; dor, moimhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas
- sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza não habituais; inchaço; febre
- níveis aumentados de lipase, uma enzima que decompõe gorduras; aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue; teste de função renal anormal

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- infecção nos pulmões
- diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos, leucócitos); diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódos negros ou hemorragias)
- reação relacionada com a administração do medicamento
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais; tiroide hiperativa; inflamação da tiroide
- 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
- olho seco
- ritmo cardíaco anormal
- inflamação dos pulmões
- inflamação dos intestinos; inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; boca seca
- inflamação do fígado
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas; inflamação da pele; pele seca; problema de pele tipo acne; perda de cabelo
- dor nas articulações com inchaço
- inflamação dos rins
- doença tipo gripe; arrepios
- níveis aumentados de amilase, uma enzima que decompõe o amido; aumento da bilirrubina no sangue; aumento dos níveis no sangue de uma enzima conhecida como fosfatase alcalina; aumento do cálcio no sangue

**Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

- aumento do número de glóbulos brancos (eosinófilos)
- inflamação da hipófise situada na base do cérebro
- diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética
- uma situação em que os músculos se tornam fracos e se cansam facilmente; inflamação do cérebro, que se pode apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite)
- inflamação dos olhos; dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas

- inflamação do músculo do coração, que se pode apresentar como falta de ar, batimento cardíaco irregular, sensação de cansaço ou dor no peito (miocardite); acumulação de líquido à volta do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos
- uma ferida que se desenvolve no revestimento interno do estômago ou da porção inicial do intestino delgado
- pele seca, com comichão; crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; manchas na pele que perderam a cor; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; alteração da cor do cabelo
- inflamação da bainha que envolve tendões

#### **Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)**

- diminuição da função da glândula paratiroideia, que se pode apresentar como câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza
- inchaço do nervo ótico que pode originar perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor na movimentação do olho e/ou perda de visão de cores (neurite ótica)
- uma perfuração no intestino delgado
- 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)
- doença na qual o sistema imunitário ataca as glândulas que produzem humidade para o organismo, tais como as lágrimas e a saliva (síndrome de Sjogren)
- inflamação da bexiga, que se pode apresentar como micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

#### **Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis)**

- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina); doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

A erupção na pele é mais frequente com KEYTRUDA administrado em combinação com enfortumab vedotina do que com KEYTRUDA administrado isoladamente.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar KEYTRUDA**

#### Frasco para injetáveis fechado

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.

### Seringa preparada

Uma vez transferido do frasco para injetáveis para a seringa, a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para KEYTRUDA solução injetável por um período até 30 dias entre 2 °C e 8 °C (protegido da luz) e durante até 24 horas a temperatura ambiente (sob luz ambiente). Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente uma vez transferida do frasco para injetáveis para a seringa. Se não for utilizada imediatamente, a duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 8 horas a temperatura ambiente ou 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a preparação tenha sido feita em condições asséticas controladas e validadas. O período de 24 horas poderá incluir até 8 horas a temperatura ambiente (temperatura igual ou inferior a 25 °C). Rejeitar se o armazenamento exceder estes limites. Se a seringa cheia estiver refrigerada, é necessário deixar que atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da administração. A seringa cheia não pode ser congelada.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução injetável 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 2,4 ml de solução injetável contém 395 mg de pembrolizumab. Um frasco para injetáveis de 4,8 ml de solução injetável contém 790 mg de pembrolizumab.

Cada ml de solução injetável contém 165 mg de pembrolizumab.

Os outros componentes são bera-hialuronidase alfa recombinante, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, sacarose, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de KEYTRUDA e conteúdo da embalagem**

KEYTRUDA é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, pH 5,3 - 5,9.

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**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.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@msd.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: <https://www.ema.europa.eu>.

## **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

### Preparação e administração

KEYTRUDA solução injetável deve ser administrado apenas por um profissional de saúde.

KEYTRUDA solução injetável está pronto a utilizar. Não diluir KEYTRUDA solução injetável.

Não agitar o frasco para injetáveis.

### Preparação da seringa

- Equilibrar o frasco para injetáveis de KEYTRUDA solução injetável até à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos.
- O frasco para injetáveis não perfurado pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25 °C) até 24 horas antes da preparação para administração.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA solução injetável é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- KEYTRUDA solução injetável é compatível com seringas de polipropileno e policarbonato e seringas de transferência e injeção de aço inoxidável.
- Extrair o volume necessário de 2,4 ml (395 mg) ou 4,8 ml (790 mg) utilizando uma seringa estéril e uma agulha de transferência (recomendado 18-21G), de acordo com a dosagem recomendada. Para evitar entupimento da agulha, mudar a agulha para uma agulha de injeção hipodérmica de 25-30G, de 13 mm, imediatamente antes da injeção subcutânea.

### Conservação da seringa preparada

- O medicamento não contém conservantes e deve ser utilizado imediatamente após extração do frasco para injetáveis. Se não for utilizado imediatamente, conservar a seringa contendo KEYTRUDA solução injetável com a agulha de transferência e tampa colocadas (ver tempo de conservação da seringa preparada na secção 5).
- Se a seringa cheia estiver refrigerada, é necessário deixar que atinja a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de utilizar.
- A seringa cheia não pode ser congelada.

### Administração

- Injetar KEYTRUDA solução injetável no tecido subcutâneo da coxa ou abdómen, evitando a área de 5 cm à volta do umbigo. Não injetar em pele ferida, dorida, com nódos negros, escamosa, com cicatrizes ou com manchas vermelhas. Injetar uma dose de 2,4 ml de KEYTRUDA solução injetável (395 mg) por via subcutânea a cada 3 semanas durante 1 minuto. Injetar uma dose de 4,8 ml de KEYTRUDA solução injetável (790 mg) por via subcutânea a cada 6 semanas durante 2 minutos. Alternar os locais de injeção nas injeções subsequentes. Durante o tratamento com KEYTRUDA solução injetável, não administrar outros medicamentos por via subcutânea no mesmo local que KEYTRUDA solução injetável.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.

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