



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/515149/2023
EMA/H/C/003820

Keytruda (*pembrolizumab*)

Um resumo sobre Keytruda e por que está autorizado na UE

O que é Keytruda e para que é utilizado?

Keytruda é um medicamento contra o cancro utilizado no tratamento de:

- melanoma, um cancro da pele;
- cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), um tipo de cancro do pulmão;
- linfoma de Hodgkin clássico, um cancro dos glóbulos brancos;
- cancro urotelial, um cancro da bexiga e do trato urinário;
- um cancro que afeta a cabeça e o pescoço, denominado carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP);
- carcinoma de células renais (um tipo de cancro dos rins);
- cancro esofágico (cancro da garganta ou do tubo digestivo);
- adenocarcinoma gástrico (estômago) e da junção gastroesofágica (um tipo de cancro na junção entre o esófago e o estômago);
- um tipo de cancro da mama denominado cancro da mama triplo-negativo;
- carcinoma do endométrio (cancro do revestimento do útero);
- cancro do colo do útero;
- cancro do trato biliar (um cancro dos canais biliares — os tubos que transportam a bÍlis do fÍgado e da vesÍcula biliar para o intestino — ou da vesÍcula biliar);
- os seguintes cancros quando descritos como apresentando instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR):
 - cancro colorretal (um cancro do cólon ou do reto, a parte inferior do intestino);
 - carcinoma do endométrio (cancro do revestimento do útero);
 - cancro gástrico (um cancro do estômago), cancro do intestino delgado, cancro biliar.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Keytruda é utilizado sobretudo em adultos para cancros avançados ou que se espalharam ou reapareceram, que não respondem a outros tratamentos ou que não podem ser removidos cirurgicamente. Keytruda também é utilizado em crianças de 3 ou mais anos de idade com linfoma de Hodgkin clássico, e em adolescentes de 12 ou mais anos de idade com melanoma.

Em alguns cancros, é administrado apenas a doentes com tumores que produzem determinados níveis de uma proteína designada PD-L1 ou que são considerados MSI-H ou dMMR.

Keytruda é também utilizado para ajudar a evitar o reaparecimento do cancro em doentes que foram submetidos a cirurgia (tratamento adjuvante) para remoção do melanoma, do CPCNP ou do carcinoma das células renais. Em alguns doentes com cancro da mama triplo-negativo, Keytruda pode ser administrado antes (tratamento neoadjuvante) e após a cirurgia (tratamento adjuvante).

Dependendo do cancro a ser tratado, Keytruda pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos contra o cancro, como lenvatinib ou axitinib, quimioterapia isoladamente ou em associação com trastuzumab ou bevacizumab.

Keytruda contém a substância ativa pembrolizumab.

Como se utiliza Keytruda?

Keytruda é administrado na forma de perfusão (administração gota a gota) numa veia a cada três ou quatro semanas. O médico pode adiar a administração das doses em caso de aparecimento de determinados efeitos secundários, ou interromper definitivamente o tratamento se os efeitos secundários forem graves. Em alguns casos, antes de iniciar o tratamento, são necessárias análises para verificar os níveis de PD-L1 ou o estadió dos tumores MSI-H/dMMR.

O medicamento só pode ser obtido mediante receita médica e o tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do cancro. Para mais informações sobre a utilização de Keytruda, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Como funciona Keytruda?

A substância ativa de Keytruda, o pembrolizumab, é um anticorpo monoclonal, uma proteína que foi concebida para reconhecer e bloquear um recetor (alvo) denominado PD-1. Alguns cancros produzem uma proteína (PD-L1) que se liga ao recetor PD-1 para inibir a atividade de certas células do sistema imunitário (as defesas naturais do organismo), impedindo-as de combater o cancro. Ao bloquear o recetor PD-1, o pembrolizumab impede o cancro de inibir a atividade dessas células imunitárias, aumentando assim a capacidade do sistema imunitário para matar as células cancerosas.

Quais os benefícios demonstrados por Keytruda durante os estudos?

Melanoma (cancro da pele)

Keytruda atenua a progressão do melanoma e melhora a taxa de sobrevivência. Os resultados de um estudo que incluiu 540 doentes que tinham recebido tratamento anterior para o melanoma mostraram que, 2 anos após o início do tratamento, a doença não tinha progredido em 16 % dos doentes tratados com Keytruda, em comparação com menos de 1 % dos doentes tratados com quimioterapia.

Um segundo estudo observou 834 doentes com melanoma que receberam Keytruda ou outro medicamento, o ipilimumab. Os doentes tratados com Keytruda mantiveram-se sem progressão da doença por um período de até 5,6 meses em comparação com 2,8 meses nos doentes tratados com o ipilimumab. Além disso, até 74 % dos doentes tratados com Keytruda viveram, pelo menos, 12 meses após o início do tratamento, em comparação com 59 % dos doentes tratados com ipilimumab.

Um terceiro estudo em 1019 doentes que tinham sido submetidos a cirurgia e apresentavam um risco elevado de reaparecimento do cancro comparou Keytruda com um placebo (tratamento simulado). Após um ano e meio, 72 % dos doentes que receberam Keytruda continuavam livres da doença, em comparação com 54 % dos doentes que receberam o placebo.

Um outro estudo comparou Keytruda com um placebo em 976 doentes que não tinham recebido tratamentos anteriores e que tinham sido submetidos a cirurgia para remoção do cancro. Após 14,3 meses de tratamento, 11 % dos doentes tratados com Keytruda tiveram uma recorrência do cancro ou morreram, em comparação com cerca de 17 % dos doentes que receberam o placebo.

Dado que o melanoma em adolescentes é semelhante à doença nos adultos, espera-se que Keytruda seja tão eficaz nos adolescentes como nos adultos. Por conseguinte, os dados referentes aos adultos aplicam-se igualmente aos adolescentes.

Cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP)

Keytruda é também eficaz na atenuação da progressão da doença e na melhoria da taxa de sobrevivência em doentes com CPCNP.

Num estudo que observou cerca de 1000 doentes anteriormente tratados, os doentes que receberam Keytruda em monoterapia viveram mais tempo (cerca de 11 meses) em comparação com os que receberam docetaxel, outro medicamento contra o cancro (cerca de 8 meses), e a doença não se agravou durante cerca de 4 meses nos dois tratamentos. Keytruda foi mais eficaz nos doentes com tumores com elevada produção de PD-L1; estes doentes viveram uma média de 15 meses, 5 dos quais sem progressão da doença.

Num segundo estudo do cancro do pulmão em 305 doentes não anteriormente tratados, com tumores com elevada produção de PD-L1, os doentes a receber Keytruda viveram cerca de 10 meses sem progressão da doença, em comparação com 6 meses nos doentes a receber quimioterapia à base de platina.

Keytruda é também eficaz no tratamento combinado de um tipo de CPCNP chamado cancro não-escamoso. Num estudo que incluiu 616 doentes com CPCNP não-escamoso que se tinha espalhado, 69 % dos doentes que receberam Keytruda em associação com pemetrexedo e quimioterapia à base de platina tinham sobrevivido ao 11.º mês, em comparação com menos de metade dos doentes que receberam só pemetrexedo e quimioterapia à base de platina. Além disso, os doentes tratados com Keytruda viveram, em média, 8,8 meses sem progressão da doença, em comparação com 4,9 meses nos doentes que não receberam Keytruda.

Num estudo adicional em 559 doentes com CPCNP escamoso que se tinha espalhado, os doentes que receberam Keytruda em associação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel viveram, em média, 15,9 meses, em comparação com 11,3 meses nos doentes que receberam o placebo com caboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel. Os doentes no grupo de Keytruda viveram em média 6 meses sem progressão da doença, em comparação com 4,8 meses nos doentes do grupo do placebo.

Num estudo que incluiu mais de 1000 doentes com CPCNP cujo cancro tinha sido removido cirurgicamente e que tinham recebido quimioterapia após a cirurgia, os doentes que foram tratados até um ano com Keytruda viveram uma média de 54 meses sem recidiva da doença, em comparação com 41 meses para os doentes que receberam placebo.

Linfoma de Hodgkin

Keytruda elimina parcial ou completamente as células cancerosas do linfoma de Hodgkin clássico que não melhorou ou reapareceu após um tratamento anterior.

Num estudo principal que incluiu 210 doentes, Keytruda permitiu uma remissão total ou parcial (eliminação) do cancro em 71 % dos doentes; ocorreu uma remissão total em 28 % dos doentes, o que significa que deixaram de ter sinais da doença. O tempo médio de vida sem nova progressão da doença foi de cerca de 14 meses.

Um outro estudo principal que incluiu 304 adultos demonstrou que Keytruda também foi eficaz em doentes que tinham recebido um transplante de células estaminais e em doentes que tinham sido submetidos a dois outros tratamentos e que não podiam receber um transplante de células estaminais. Neste estudo, os doentes que receberam Keytruda viveram, em média, 13 meses sem agravamento da doença, em comparação com cerca de 8 meses nos doentes tratados com brentuximab vedotina. Os dados de um estudo em crianças indicam que o medicamento poderá também ser eficaz nesse grupo etário.

Carcinoma urotelial

Keytruda melhora a sobrevivência dos doentes com cancro urotelial. Um estudo observou 542 doentes anteriormente tratados com medicamentos à base de platina, que receberam Keytruda ou outro medicamento contra o cancro escolhido pelo médico (paclitaxel, docetaxel ou vinflunina). Os doentes tratados com Keytruda viveram, em média, cerca de 10 meses, em comparação com cerca de 7 meses nos doentes tratados com os outros medicamentos contra o cancro. Keytruda não atenuou a progressão da doença em comparação com os outros medicamentos contra o cancro (o período até à progressão foi, respetivamente, de 2 e 3 meses).

Num estudo principal que incluiu 370 doentes que não podiam ser tratados com medicamentos à base de cisplatina, Keytruda permitiu uma remissão total ou parcial (eliminação) do cancro em 108 doentes (29 %) e uma remissão total em 30 doentes (8 %); a remissão total significa que os doentes deixaram de ter sinais da doença.

Cancro da cabeça e pescoço

Keytruda é também eficaz na melhoria da sobrevivência dos doentes com CCECP que se espalhou ou reapareceu. Num estudo que incluiu 495 doentes, os doentes tratados com Keytruda que tinham níveis elevados de PD-L1 viveram, em média, 11,6 meses, em comparação com 6,6 meses nos doentes que receberam tratamentos padrão contra o cancro.

Outro estudo que incluiu 882 doentes com CCECP demonstrou que Keytruda, em monoterapia ou em associação com platina e 5-fluorouracilo (5-FU), é eficaz no prolongamento da vida dos doentes quando o CCECP tem um determinado nível de PD-L1. Os doentes tratados com a associação de Keytruda viveram, em média, 13,6 meses em comparação com 10,4 meses nos doentes que receberam outros tratamentos padrão. Além disso, os doentes tratados com Keytruda em monoterapia viveram, em média, 12,3 meses em comparação com 10,3 meses nos doentes que receberam outros tratamentos padrão.

Neste estudo, não se registou agravamento da doença durante 5,1 meses, em média, nos doentes tratados com a associação de Keytruda, 3,2 meses nos doentes tratados com Keytruda em monoterapia e 5,0 meses nos doentes tratados com outros tratamentos padrão.

Cancro das células renais

Num estudo que incluiu 861 doentes com carcinoma de células renais, os doentes que receberam Keytruda em associação com um medicamento já autorizado para o carcinoma de células renais, o axitinib, viveram cerca de 15 meses sem agravamento da doença, em comparação com 11 meses nos doentes que receberam tratamento com outro medicamento para o carcinoma de células renais, o

sunitinib. Keytruda é igualmente eficaz na melhoria da sobrevivência dos doentes com carcinoma de células renais. Após 18 meses, 81 % dos doentes que receberam a associação estavam vivos, em comparação com 71 % no grupo do sunitinib.

Um outro estudo, que incluiu 1069 doentes com carcinoma de células renais, comparou os efeitos de Keytruda ou do everolímus em associação com o lenvatinib com os efeitos do sunitinib. Neste estudo, os doentes no grupo de Keytruda em associação com o lenvatinib viveram durante cerca de 24 meses sem agravamento da doença, enquanto os doentes no grupo do sunitinib viveram 9 meses sem agravamento da doença.

Um terceiro estudo analisou o efeito de Keytruda após cirurgia em 994 doentes com maior risco de recidiva do cancro do rim. Após um ano, a probabilidade de sobrevivência sem recidiva da doença foi de 86 % nos doentes que receberam o tratamento com Keytruda, em comparação com 76 % nos doentes que receberam o placebo. Após dois anos, os valores foram de 77 % para Keytruda e de 68 % para os doentes que receberam o placebo.

Cancro esofágico

Um estudo principal que incluiu 749 doentes com cancro esofágico avançado ou que se tinha espalhado comparou Keytruda associado a quimioterapia com um placebo associado a quimioterapia.

O tratamento com Keytruda beneficiou principalmente os doentes cujo cancro produzia níveis elevados de PD-L1. Entre estes doentes, os que receberam Keytruda viveram, em média, cerca de 14 meses, e os que receberam o placebo viveram 9 meses. Além disso, os doentes no grupo de Keytruda viveram 8 meses sem agravamento da doença, em comparação com 6 meses nos do grupo do placebo.

Adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica

Foi realizado um estudo principal em 698 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado ou da junção gastroesofágica HER2-positivo que não tinham sido tratados anteriormente e cujo cancro não podia ser removido por cirurgia. HER2-positivo significa que as células cancerígenas produzem uma proteína chamada HER2 na sua superfície. O estudo comparou Keytruda com um placebo em doentes que também estavam a receber outro medicamento contra o cancro denominado trastuzumab e quimioterapia. O tratamento com Keytruda só mostrou benefícios em doentes cujo cancro produzia um determinado nível de PD-L1. Entre estes doentes, os que receberam Keytruda viveram, em média, 11 meses sem agravamento da doença e cerca de 21 meses no total, em comparação com cerca de 7 meses e 16 meses, respetivamente, para os que receberam placebo.

Um outro estudo principal foi realizado em 1579 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado HER2 negativo ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica que não tinham recebido anteriormente terapêutica sistémica (tratamento que afeta todo o organismo) para a doença metastática. Os doentes receberam Keytruda ou um placebo, em associação com medicamentos de quimioterapia escolhidos pelo médico (5-FU mais cisplatina ou capecitabina mais oxaliplatina). O tratamento com Keytruda demonstrou maiores benefícios nos doentes cujo cancro produziu um certo nível de PD-L1. Entre estes doentes, os que foram tratados com Keytruda viveram, em média, 13 meses, em comparação com 11,4 meses nos que receberam o placebo.

Cancro da mama triplo-negativo

Um estudo principal que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo-negativo em fase precoce com elevado risco de recorrência comparou os efeitos da administração de Keytruda tanto antes da cirurgia (tratamento neoadjuvante) como após (tratamento adjuvante) com os efeitos da administração de um placebo antes e depois da cirurgia. Todos os doentes incluídos no estudo (cujo

cancro se encontrava localmente avançado e apresentava risco de recorrência) também tinham recebido quimioterapia antes da cirurgia. O resultado observado foi que 64 % dos doentes que receberam Keytruda como tratamento neoadjuvante não apresentaram sinais de cancro invasivo no tecido da mama removido durante a cirurgia, em comparação com 55 % dos doentes que receberam o placebo. Além disso, após 24 meses, a probabilidade de sobrevivência sem recidiva da doença foi de 88 % nos doentes tratados com Keytruda como tratamento neoadjuvante e adjuvante, em comparação com 81 % nos doentes que receberam o placebo.

Outro estudo principal comparou Keytruda em associação com quimioterapia com um placebo e quimioterapia em 847 doentes com cancro da mama triplo-negativo não tratado anteriormente, que não podia ser removido cirurgicamente ou que se tinha espalhado. Nos doentes com níveis elevados de PD-L1, os doentes no grupo de Keytruda viveram durante quase 10 meses sem agravamento da doença, enquanto os doentes no grupo do placebo viveram 5 meses sem agravamento da doença. A análise do tempo de sobrevivência revelou que os doentes no grupo de Keytruda viveram mais tempo: 23 meses em comparação com 16 meses.

Carcinoma endometrial

Um estudo que incluiu 827 doentes com carcinoma do endométrio comparou Keytruda associado ao lenvatinib com tratamentos quimioterapêuticos (doxorrubicina ou paclitaxel). Os doentes no grupo de Keytruda viveram cerca de 7 meses sem agravamento da doença, enquanto os doentes no grupo que recebeu quimioterapia viveram quase 4 meses sem agravamento da doença. Além disso, a análise do tempo de sobrevivência revelou que os doentes no grupo de Keytruda viveram, em média, cerca de 18 meses, em comparação com 11 meses nos doentes no grupo que recebeu quimioterapia.

Cancro do colo do útero

Keytruda administrado em associação com outros tratamentos contra o cancro é também eficaz em doentes com cancro do colo do útero que reapareceu após tratamento anterior ou que se espalhou e apresentou um resultado positivo para a presença da proteína PDL-1.

Os doentes que receberam Keytruda em associação com quimioterapia, com ou sem outro medicamento contra o cancro chamado bevacizumab, viveram uma média de 10,4 meses sem agravamento da doença (273 doentes), em comparação com 8,2 meses nos doentes que receberam apenas quimioterapia, com ou sem bevacizumab (275 doentes). Além disso, os dados iniciais do estudo mostram que os doentes que receberam Keytruda viveram mais tempo do que os que não o receberam.

Cancro do trato biliar

Num estudo que incluiu 1069 doentes com cancro do trato biliar localmente avançado não ressecável ou metastático que nunca tinham recebido terapêutica sistémica para a sua doença avançada, os doentes receberam Keytruda ou um placebo, em associação com gemcitabina e cisplatina. Os doentes tratados com Keytruda viveram, em média, 12,7 meses, em comparação com 10,9 meses nos doentes que receberam o placebo.

Cancros MSI-H ou dMMR

Um estudo principal comparou Keytruda com um tratamento padrão, incluindo quimioterapia, em 307 doentes com MSI-H ou cancro colorretal dMMR que se espalhou e que não tinham recebido tratamento anterior para o cancro. Os doentes que receberam Keytruda viveram cerca de 17 meses

sem agravamento da doença, em comparação com 8 meses nos doentes que receberam tratamentos padrão.

Houve mais dois estudos que analisaram o efeito de Keytruda em doentes com outros cancros MSI-H ou dMMR que se espalharam e reapareceram após tratamentos anteriores. Entre os doentes que participaram no estudo, 124 tinham cancro colorretal, 83 tinham carcinoma do endométrio, 51 tinham cancro gástrico, 27 tinham cancro do intestino delgado e 22 tinham cancro biliar.

A percentagem de doentes cujo cancro respondeu ao tratamento com Keytruda foi de cerca de 34 % nos doentes com cancro colorretal, 51 % nos doentes com carcinoma do endométrio, 37 % nos doentes com cancro gástrico, 56 % nos doentes com cancro do intestino delgado e 41 % nos doentes com cancro biliar.

Quais são os riscos associados a Keytruda?

Para a lista completa das restrições de utilização e dos efeitos secundários comunicados relativamente a Keytruda, consulte o Folheto Informativo.

Os efeitos secundários associados a Keytruda estão essencialmente relacionados com a atividade do sistema imunitário, o que pode causar inflamação dos órgãos e tecidos do organismo, podendo ser graves, embora, na sua maioria, se resolvam com tratamento adequado ou com a interrupção da administração de Keytruda. Os efeitos secundários mais frequentes associados a Keytruda em monoterapia (que podem afetar mais de 1 em cada 5 pessoas) são cansaço, náuseas (enjoo) e diarreia. As reações adversas mais graves foram reações imunitárias e reações graves relacionadas com a perfusão.

Podem ocorrer outros efeitos secundários quando Keytruda é utilizado com outros medicamentos contra o cancro.

Por que está Keytruda autorizado na UE?

Keytruda é eficaz na melhoria da sobrevivência ou na atenuação da progressão da doença em doentes com cancros avançados ou que se espalharam ou reapareceram ou que não podem ser removidos cirurgicamente. Em alguns doentes, os tumores têm de produzir um determinado nível de PD-L1 ou têm de ser determinados como sendo MSH-I ou dMMR para que o medicamento seja eficaz.

Keytruda é igualmente eficaz na prevenção da recorrência do melanoma, do CPCNP e do cancro dos rins em doentes submetidos a cirurgia e melhora os resultados nos doentes com cancro da mama triplo-negativo, quando administrado antes e depois da cirurgia.

Os efeitos secundários de Keytruda são geríveis e semelhantes aos observados com vários outros tratamentos contra o cancro.

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios de Keytruda são superiores aos seus riscos e que o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Keytruda?

A empresa que comercializa Keytruda fornecerá aos doentes um cartão de alerta para os informar sobre os riscos de potenciais efeitos imunológicos associados à sua utilização e fornecer instruções sobre quando contactar o médico em caso de aparecimento de sintomas.

Além disso, a empresa fornecerá os resultados dos estudos com Keytruda para confirmar os seus benefícios, incluindo a longo prazo, no tratamento do melanoma em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, bem como no tratamento do linfoma de Hodgkin, do CPCNP e de determinados câncros MSI-H ou dMMR (câncer gástrico, câncer biliar e câncer do intestino delgado) em adultos. Para além disso, a empresa conduzirá análises para compreender melhor o tipo de doentes para os quais o tratamento com Keytruda pode ser mais benéfico.

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Keytruda.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Keytruda são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Keytruda são cuidadosamente avaliados e são tomadas quaisquer ações necessárias para proteger os doentes.

Outras informações sobre Keytruda

A 17 de julho de 2015, Keytruda recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a UE.

Estão disponíveis mais informações sobre Keytruda no sítio Web da Agência:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda.

Este resumo foi atualizado pela última vez em 12-2023.