



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA®
pembrolizumabe

APRESENTAÇÕES

KEYTRUDA®

Solução para Diluição para Infusão de

- 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL).
- 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 2 frascos-ampolas com 4 mL de solução (25 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (veja 1. INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

KEYTRUDA®

Cada frasco-ampola contém 100 mg de pembrolizumabe em 4 mL de solução (25 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monohidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

• Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável.

KEYTRUDA® como monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos e pediátricos (12 anos ou mais) com melanoma em estágio IIB ou IIC que tenham sido submetidos à ressecção cirúrgica completa.

KEYTRUDA® como monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante em adultos com melanoma estágio III com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

• Câncer de pulmão de células não pequenas

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático.

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:

- o em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou
- o metastático

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com KEYTRUDA®.

KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia a base de platina é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes com CPCNP ressecável em estágio II, IIIA ou IIIB (T3-4N2), e então continuado como monoterapia para tratamento adjuvante.*

*Esta indicação foi aprovada com base na análise interina do desfecho sobrevida livre de evento de um estudo clínico de Fase 3 (KEYNOTE-671) cujos os desfechos de eficácia primários foram sobrevida livre de evento e sobrevida global. A manutenção da aprovação para esta indicação depende da verificação e descrição do benefício clínico das próximas análises interinas e final do estudo KEYNOTE-671.

KEYTRUDA® como monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com CPCNP em estágio IB (T2a ≥ 4 cm), II ou IIIA, que tenham sido submetidos à ressecção completa e quimioterapia à base de platina.

• Mesotelioma Pleural Maligno

KEYTRUDA® (pembrolizumabe), em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irressecável avançado ou metastático.

- **Carcinoma urotelial**

KEYTRUDA[®], em combinação com enfortumabe vedotina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático.

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia contendo platina ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina.

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado.

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), com carcinoma *in-situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam ineligíveis ou optaram por não se submeter à cistectomia.

- **Câncer gástrico**

KEYTRUDA[®] (pembrolizumabe), em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE), localmente avançado, irressecável ou metastático, HER2-negativo cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 1 .

KEYTRUDA[®], em combinação com trastuzumabe, quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (GEJ) localmente avançado, irressecável ou metastático, HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1 , conforme determinado por exame validado.

- **Linfoma de Hodgkin Clássico**

KEYTRUDA[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado.

KEYTRUDA[®] é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos, com LHc refratário, ou LHc que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia.

- **Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino**

KEYTRUDA[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino (LCBPM) refratário, ou que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia anteriores.

Limitações de uso: KEYTRUDA[®] não é recomendado para o tratamento de pacientes com LCBPM que precisem de terapia citoredutora urgente.

- **Carcinoma de células renais**

KEYTRUDA[®], em combinação com axitinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático.

KEYTRUDA[®], em combinação com lenvatinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado.

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com RCC com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência após nefrectomia, ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas.

- **Câncer de cabeça e pescoço**

KEYTRUDA[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) localmente avançado, ressecável com expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1), conforme determinado por exame validado, como tratamento neoadjuvante em monoterapia, continuado como tratamento adjuvante em combinação com radioterapia (RT) com ou sem quimioterapia à base de platina e seguindo como monoterapia.

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com HNSCC metastático, irressecável ou recorrente e que possuam expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1).

KEYTRUDA[®], em combinação com quimioterapia a base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), é indicado para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente.

- **Câncer esofágico**

KEYTRUDA[®], em combinação com quimioterapia a base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático, em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 .

KEYTRUDA[®] é indicado para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica.

- **Câncer com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR)**

Câncer Colorretal (CCR)

KEYTRUDA[®], em monoterapia, é indicado para adultos com câncer colorretal MSI-H ou dMMR, conforme determinado por um teste validado, nos seguintes cenários:

- tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático;
- tratamento de câncer colorretal irresssecável ou metastático após terapia prévia combinada a base de fluoropirimidina.

Câncer não-colorretal

KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento dos seguintes tumores MSI-H ou dMMR, conforme determinado por um teste validado, em adultos com:

- carcinoma endometrial avançado ou recorrente, com progressão da doença durante ou após tratamento prévio com terapia contendo platina em qualquer cenário e que não são candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia;
- câncer irresssecável ou metastático gástrico, do intestino delgado ou biliar, com progressão da doença durante ou após pelo menos uma terapia prévia.

• Câncer endometrial

KEYTRUDA®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, seguido por KEYTRUDA® como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma endometrial primário avançado ou recorrente.

KEYTRUDA®, em combinação com lenvatinibe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado, que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior, em qualquer cenário, e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia.

• Câncer de mama triplo-negativo

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia, é indicado para tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo (TNBC) localmente recorrente irresssecável ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática.

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.

• Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero

KEYTRUDA®, em combinação com quimiorradioterapia (CRT), é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, com estágio FIGO 2014 III-IVA.

KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero, persistente, recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 , conforme determinado por exame validado.

• Carcinoma do Trato Biliar

KEYTRUDA®, em combinação com gencitabina e cisplatina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma do trato biliar (CTB) irresssecável localmente avançado ou metastático.

• Carcinoma cutâneo de células escamosas

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC) recorrente ou metastático ou localmente avançado não curável por cirurgia ou radiação.

• Câncer de alta carga mutacional tumoral

KEYTRUDA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos com alta carga mutacional tumoral (TMB-H) ≥ 10 mutações/megabase (mut/Mb)], conforme determinado por um teste validado, que progrediram após o tratamento anterior e que não têm opções de tratamento alternativas satisfatórias.

Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia do Estudo de Fase 2, KEYNOTE-158, com desfechos de taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DR) (ver item 2. Resultados de Eficácia). A manutenção da aprovação para esta indicação depende da verificação e descrição do benefício clínico em estudos confirmatórios.

• Câncer de ovário

KEYTRUDA®, em combinação com paclitaxel, com ou sem bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma epitelial de ovário, tuba uterina ou peritônio primário resistente à platina cujos tumores expressam PD-L1 (PPC ≥ 1), conforme determinado por exame validado, e que receberam pelo menos uma ou duas linhas prévias de tratamento sistêmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Melanoma

KEYNOTE-006: Estudo controlado em pacientes com melanoma sem tratamento prévio com ipilimumabe

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no KEYNOTE-006, um estudo de Fase III, multicêntrico e controlado do tratamento de melanoma metastático ou irresssecável em pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe e que haviam recebido uma ou nenhuma terapia sistêmica prévia. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber KEYTRUDA®, na dose de 10 mg/kg a cada duas (n = 279) ou três (n = 277) semanas, ou ipilimumabe (n = 278). A randomização foi estratificada por linha de terapia, ECOG performance status (PS) e status de expressão de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou que recebiam imunossupressores; com hipersensibilidade grave prévia a outros anticorpos monoclonais; e com infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C. Não se exigiu que os pacientes com melanoma com mutação BRAF V600E tivessem recebido terapia anterior com um inibidor de BRAF.

Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. A avaliação do status do tumor foi realizada em 12 semanas, depois a cada 6 semanas até a semana 48, e, a partir de então, a cada 12 semanas.

Dos 834 pacientes no KEYNOTE-006, 60% eram homens, 44% tinham ≥ 65 anos (a mediana de idade foi de 62 anos [faixa de 18 a 89]) e 98% eram brancos. Sessenta e seis por cento não tinham recebido terapias sistêmicas prévias e, portanto, receberam a terapia do estudo como tratamento de primeira linha, enquanto 34% haviam recebido uma terapia prévia e, portanto, receberam a terapia do estudo como tratamento de segunda linha. Trinta e um por cento tinham um ECOG PS de 1 e 69% tinham um ECOG PS de 0. Oitenta por cento dos pacientes tiveram resultado positivo para PD-L1 (expressão de PD-L1 de membrana por $\geq 1\%$ das células tumorais, conforme avaliado prospectivamente por um ensaio de pesquisa para imuno-histoquímica com o anticorpo anti-PD-L1 22C3) e 18% tiveram resultado negativo para PD-L1. Sessenta e cinco por cento dos pacientes eram estágio M1c, 32% apresentavam LDH elevada e 9% tinham metástases cerebrais. As mutações do BRAF foram relatadas em 302 (36%) dos pacientes. Entre os pacientes com tumor com mutação BRAF, 139 (46%) haviam sido tratados previamente com um inibidor de BRAF. As características basais foram bem equilibradas entre os braços de tratamento.

As medidas do desfecho primário de eficácia foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP; conforme avaliado por revisão da Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) utilizando o Response Evaluation Criteria in Solid Tumor [RECIST 1.1]). As medidas do desfecho secundário de eficácia foram taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta. A Tabela 1 resume as principais medidas de eficácia.

Tabela 1: Resposta a KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada duas ou três semanas em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio com ipilimumabe no KEYNOTE-006

Desfecho	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas n = 277	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 2 semanas n = 279	Ipilimumabe n = 278
SG*			
Número (%) de pacientes com evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor de $p^{\ddagger}$	0,00358	0,00052	---
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (ND; ND)	Não alcançado (ND; ND)	Não alcançado (13; ND)
SLP[§] por IRO[¶]			
Número (%) de pacientes com evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Valor de $p^{\ddagger}$	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediana em meses (IC 95%)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Melhor resposta global[§] por IRO[¶]			
TRO% (IC 95%)	33% (27; 39)	34% (28; 40)	12% (8; 16)
Resposta completa %	6%	5%	1%
Resposta parcial %	27%	29%	10%
Duração da resposta[§] por IRO[¶]			
Mediana em meses (faixa)	Não alcançado (2,0+; 22,8+)	Não alcançado (1,8+; 22,8)	Não alcançado (1,1+; 23,8+)
% em andamento em 12 meses ^b	79%	75%	79%

* Baseada em uma segunda análise interina.

[†] Razão de risco (KEYTRUDA® comparado ao ipilimumabe) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

[‡] Baseado no teste log-rank estratificado.

[§] Baseada em uma primeira análise interina.

[¶] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1.

^a Baseada nos pacientes com uma melhor resposta global, como resposta parcial ou completa confirmada na análise final.

^b Baseada em estimativas de Kaplan-Meier.

ND = não disponível.

A análise final foi realizada após todos os pacientes terem concluído, pelo menos, 21 meses de acompanhamento. A análise final da SG foi realizada após a ocorrência de eventos com 383 pacientes, sendo 119 no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, 122 no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e 142 no do ipilimumabe. A razão de risco (RR) da SG, *versus* a com o ipilimumabe, foi de 0,68 (IC 95%: 0,53, 0,86; $p < 0,001$) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, e de 0,68 (IC 95%: 0,53, 0,87; $p < 0,001$) entre os tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas. As taxas de SG em 18 e 24 meses foram de 62% e 55%, respectivamente, com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas; de 60% e 55%, respectivamente, com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e de 47% e 43%, respectivamente, com o ipilimumabe. Na análise final, realizou-se uma avaliação de longa duração da SLP a partir de eventos com 566 pacientes, sendo 183 no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, 181 no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e 202 no do ipilimumabe. A RR da SLP, *versus* a com o ipilimumabe, foi de 0,61 (IC 95%: 0,50, 0,75) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, e de 0,61 (IC 95%: 0,50, 0,75) entre os tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas (veja as figuras 1 e 2). A porcentagem de respondedores com duração da resposta em 18 meses foi de 68% no grupo de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 3 semanas, de 71% no de KEYTRUDA® 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e de 70% no do ipilimumabe.

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

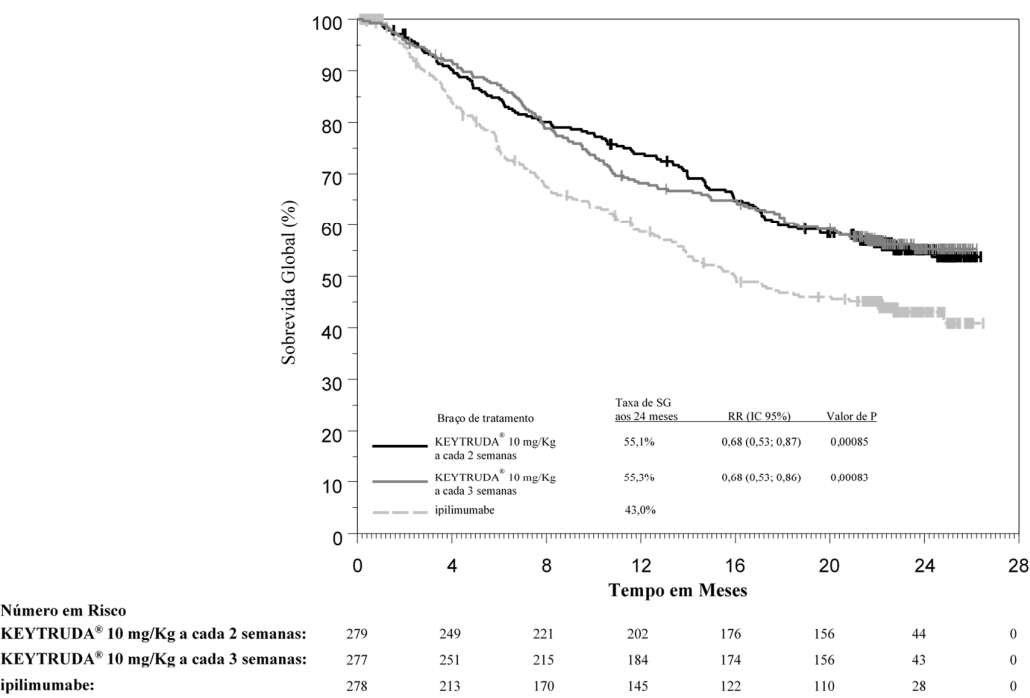
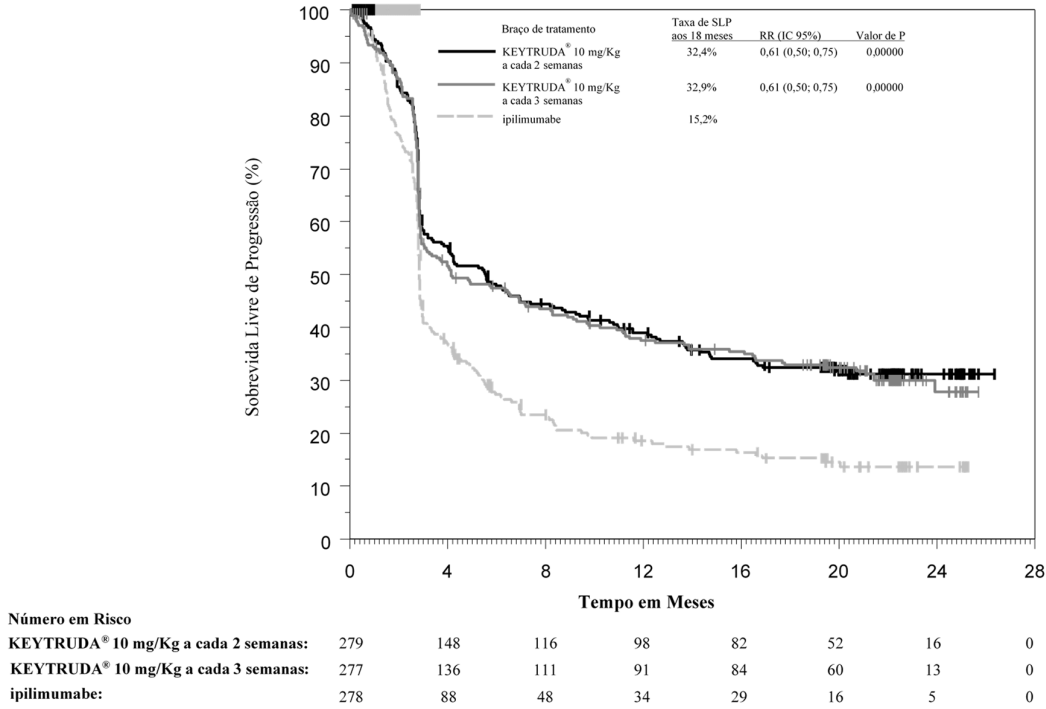


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (baseada no IRO) por braço de tratamento no KEYNOTE-006 (população intenção de tratar)



Análise de subpopulação por status de mutação BRAF

Realizou-se uma análise de subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-006 entre os pacientes com BRAF do tipo selvagem, os com mutação BRAF sem tratamento prévio com um inibidor de BRAF e os com mutação BRAF e tratamento prévio com um inibidor de BRAF. As razões de risco (RRs) de SLP (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/kg a cada duas ou três semanas] *versus* ipilimumabe) foram de 0,61 (IC 95%: 0,49; 0,76) para BRAF do tipo selvagem, 0,52 (IC 95%: 0,35; 0,78) para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 0,76 (IC 95%: 0,51; 1,14) para mutação BRAF com tratamento prévio com um inibidor de BRAF. As RRs de SG com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foram de 0,68 (IC 95%: 0,52; 0,88) para BRAF do tipo selvagem, 0,70 (IC 95%: 0,40; 1,22) para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 0,66 (IC 95%: 0,41; 1,04) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. A TRO com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foi de 38% *versus* 14% para BRAF do tipo selvagem, 41% *versus* 15% para mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor de BRAF e 24% *versus* 10% para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF.

Análise de subpopulação por status PD-L1

Realizou-se uma análise de subgrupo como parte da análise final do KEYNOTE-006 em pacientes que eram PD-L1 positivo *versus* pacientes que eram PD-L1 negativo. As RRs de SLP (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/kg a cada duas ou três semanas] *versus* ipilimumabe) foram de 0,53 (IC 95%: 0,44; 0,65) para pacientes que eram PD-L1 positivo e 0,87 (IC 95%: 0,58; 1,30) para pacientes que eram PD-L1 negativo. As RRs de SG com KEYTRUDA® agrupado *versus* ipilimumabe foram de 0,63 (IC 95%: 0,50; 0,80) para pacientes que eram PD-L1 positivo e 0,76 (IC 95%: 0,48; 1,19) para pacientes que eram PD-L1 negativo.

KEYNOTE-002: Estudo controlado de pacientes com melanoma previamente tratados com ipilimumabe

A eficácia de KEYTRUDA® foi analisada no KEYNOTE-002, um estudo multicêntrico e controlado do tratamento de melanoma metastático ou irrecorrível em pacientes previamente tratados com ipilimumabe e, se houvesse mutação BRAF V600 positiva, com um inibidor de BRAF ou MEK. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg (n = 180) ou 10 mg/kg (n = 181) a cada três semanas ou quimioterapia (n = 179; incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel). O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou que recebiam imunossuppressores; pacientes com histórico de reações adversas imunomediadas graves ou com risco de morte com o tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou Grau 3 que requiera tratamento com corticosteroide (dose superior a 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas; hipersensibilidade grave prévia a outros anticorpos monoclonais; histórico de pneumonia ou doença pulmonar intersticial; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C.

Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. A avaliação do status do tumor foi realizada em 12 semanas, depois a cada 6 semanas até a semana 48, e, a partir de então, a cada 12 semanas. Pacientes em quimioterapia que tiveram progressão da doença verificada independentemente após a primeira avaliação agendada estavam aptos para participar da análise cruzada e receber 2 mg/kg ou 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada 3 semanas de forma duplo-cega.

Dos 540 pacientes no KEYNOTE-002, 61% eram homens, 43% tinham ≥ 65 anos (a mediana de idade foi de 62 anos [faixa de 15 a 89]) e 98% eram brancos. Oitenta e dois por cento dos pacientes eram estágio M1c, 73% tinham recebido, no mínimo, duas e 32% tinham recebido três ou mais terapias sistêmicas prévias para melanoma avançado. Quarenta e cinco por cento tinham um ECOG PS de 1, 40% apresentavam LDH elevada e 23% tinham um tumor com mutação BRAF. As características basais foram bem equilibradas entre os braços de tratamento.

As medidas do desfecho primário de eficácia foram SLP (conforme avaliado por revisão IRO utilizando RECIST 1.1) e SG. As medidas do desfecho secundário de eficácia foram SLP (de acordo com o avaliado pelo pesquisador utilizando RECIST 1.1), TRO e duração da resposta. A Tabela 2 resume as principais medidas de eficácia em pacientes previamente tratados com ipilimumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e a quimioterapia na análise final da SG, que não foi ajustada para potenciais efeitos de confusão da análise cruzada. Dos pacientes distribuídos randomicamente para o braço de quimioterapia, 55% passaram por análise cruzada e receberam tratamento subsequente com KEYTRUDA®.

Tabela 2: Resposta a KEYTRUDA® 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada três semanas em pacientes com melanoma metastático ou irrecorrível no KEYNOTE-002

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas n = 180	KEYTRUDA® 10 mg/kg cada 3 semanas n = 181	Quimioterapia n = 179
SG*			
Número (%) de pacientes com evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor de <i>p</i> [‡]	0,117	0,011 ^e	---
Mediana em meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
SLP[§] por IRO[¶]			
Número (%) de pacientes com evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
Valor de <i>p</i> [‡]	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana em meses (IC 95%)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Média em meses (IC 95%) [#]	5,4 (4,7; 6,0)	5,8 (5,1; 6,4)	3,6 (3,2; 4,1)
SLP[§] por INV[¶]			
Número (%) de pacientes com evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,62)	0,41 (0,32; 0,52)	---
Valor de <i>p</i> [‡]	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,7 (2,9; 5,4)	5,4 (3,8; 6,8)	2,6 (2,4; 2,8)
Média em meses (IC 95%) [#]	5,8 (5,2; 6,4)	6,5 (5,8; 7,1)	3,7 (3,2; 4,1)

Melhor resposta global por IRO*			
TRO% (IC 95%)	21% (15; 28)	25% (19; 32)	4% (2; 9)
Resposta completa %	2%	3%	0%
Resposta parcial %	19%	23%	4%
Duração de resposta [§] por IRO [†]			
Mediana em meses (faixa)	22,8(1,4+; 25,3+)	Não alcançada (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8+; 11,3)
% em andamento em 12 meses [‡]	73%	79%	Não alcançada [§]

*Baseada na análise final

[†] Razão de risco (KEYTRUDA® comparado à quimioterapia) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

[‡] Baseada no teste log-rank estratificado.

[§] Baseada na segunda análise interina [†] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1.

[¶] Tempo médio de sobrevida livre de progressão restrito com base no acompanhamento de 12 meses.

^b INV = avaliação do pesquisador utilizando o RECIST 1.1.

[§] Baseada nos pacientes com uma melhor resposta global, como resposta parcial ou completa confirmada na análise final.

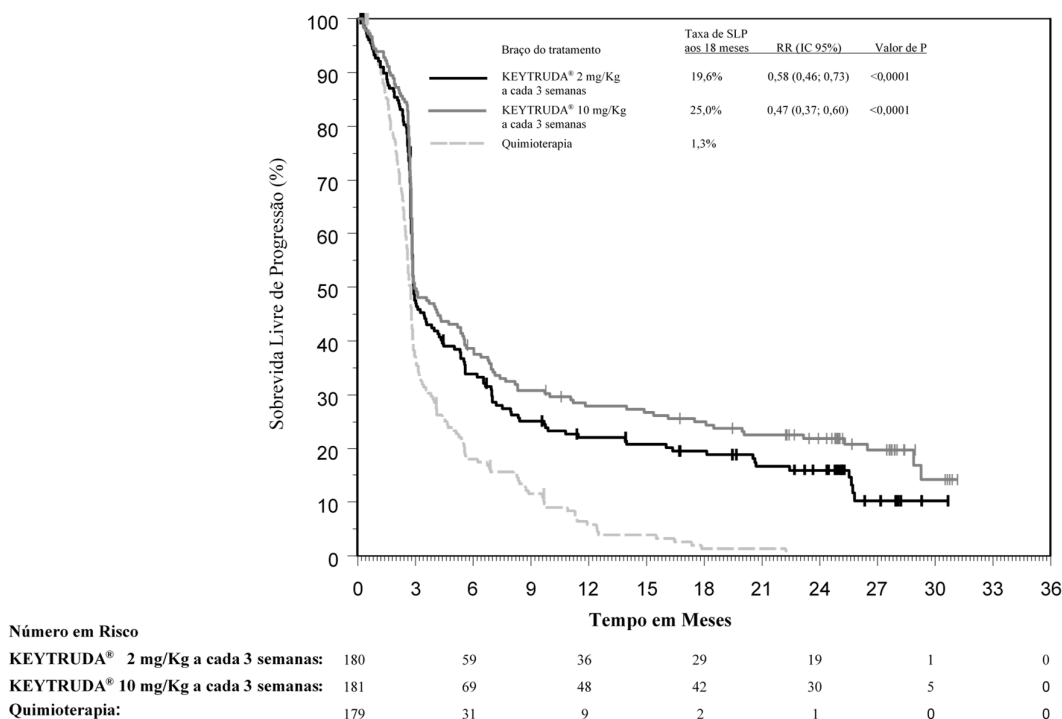
[‡] Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.

[§] Estatisticamente insignificante após o ajuste para multiplicidade

[§] O tempo máximo de acompanhamento dos pacientes que seguiam em tratamento no braço da quimioterapia foi de 11,3 meses; Esses pacientes continuam sob acompanhamento.

Na análise final, realizou-se uma avaliação de longa duração da SLP a partir de 466 eventos, sendo 150 com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas, 144 com KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas e 172 com a quimioterapia. A RR da SLP, *versus* quimioterapia, foi de 0,58 (IC 95%: 0,46, 0,73) entre os pacientes tratados com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas e 0,47 (IC 95%: 0,37, 0,60) para pacientes tratados com KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas (Figura 3).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (baseada no IRO) por braço de tratamento no KEYNOTE-002 (população intenção de tratar)



Status de mutação BRAF

Realizou-se uma análise de subgrupo do KEYNOTE-002 em pacientes com BRAF do tipo selvagem (n = 415; 77%) ou mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF (n = 125; 23%). As razões de risco (RRs) de SLP (pembrolizumabe agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada três semanas] *versus* quimioterapia) foram de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65) para BRAF do tipo selvagem e de 0,56 (IC 95%: 0,37; 0,85) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SLP para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,51 (IC 95%: 0,39; 0,67) para BRAF do tipo selvagem e 0,74 (IC 95%: 0,46; 1,18) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SG para pembrolizumabe agrupado *versus* quimioterapia foram de 0,83 (IC 95%: 0,60; 1,15) para BRAF do tipo selvagem e 0,82 (IC 95%: 0,47; 1,43) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. As RRs de SG para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,80 (IC 95%: 0,55; 1,18) para BRAF do tipo selvagem e 1,03 (IC 95%: 0,55; 1,91) para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF. A TRO para pembrolizumabe agrupado e pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia

foi de 27% e 25% *versus* 6% para BRAF do tipo selvagem e 12% e 9% *versus* 0% para mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor de BRAF.

Status de PD-L1

Realizou-se uma análise de subgrupo do KEYNOTE-002 em pacientes que eram PD-L1 positivo (escore de proporção Allred ≥ 2 , representando expressão de membrana de PD-L1 em $\geq 1\%$ das células tumorais) *versus* pacientes que eram PD-L1 negativo (escore de proporção Allred de 0 ou 1). A expressão de PD-L1 foi testada retrospectivamente por ensaio de pesquisa imuno-histoquímica com o anticorpo 22C3 anti-PD-L1. Entre os pacientes que eram avaliáveis para expressão de PD-L1 (78%), 69% (n = 291) eram PD-L1 positivo e 31% (n = 130) eram PD-L1 negativo. As RRs de SLP (pembrolizumabe agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas] *versus* quimioterapia) foram de 0,52 (IC 95%: 0,39; 0,68) para pacientes PD-L1 positivo e 0,60 (IC 95%: 0,38; 0,94) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SLP para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,54 (IC 95%: 0,39; 0,75) para pacientes PD-L1 positivo e 0,89 (IC 95%: 0,53; 1,50) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SG para pembrolizumabe agrupado *versus* quimioterapia foram de 0,82 (IC 95%: 0,55; 1,23) para pacientes PD-L1 positivo e 0,77 (IC 95%: 0,43; 1,37) para pacientes PD-L1 negativo. As RRs de SG para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 0,93 (IC 95%: 0,58; 1,49) para pacientes PD-L1 positivo e 1,19 (IC 95%: 0,58; 2,46) para pacientes PD-L1 negativo. As TROs para pembrolizumabe agrupado e para pembrolizumabe 2 mg/kg a cada 3 semanas *versus* quimioterapia foram de 26% e 23% *versus* 4% para pacientes PD-L1 positivo e 15% e 11% *versus* 8% para pacientes PD-L1 negativo.

KEYNOTE-001: Estudo aberto em pacientes com melanoma

A eficácia de KEYTRUDA® foi também avaliada em um estudo aberto não controlado do tratamento de melanoma metastático ou irresssecável. A eficácia foi avaliada em 276 pacientes de duas coortes definidas do KEYNOTE-001, uma das quais incluiu pacientes previamente tratados com ipilimumabe (e, se houvesse mutação BRAF V600 positiva, com um inibidor de BRAF ou de MEK) e a outra que incluiu pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada três semanas. Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer sob tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os critérios de exclusão foram semelhantes aos do KEYNOTE-002.

Dos 89 pacientes recebendo 2 mg/kg de KEYTRUDA® que haviam sido previamente tratados com ipilimumabe, 53% eram homens e 33% tinham ≥ 65 anos de idade. A mediana de idade foi de 59 anos (faixa de 18 a 88). Todos, com exceção de dois pacientes, eram brancos. Oitenta e quatro por cento dos pacientes eram estágio M1c e 8% tinham histórico de metástases cerebrais. Setenta e oito por cento dos pacientes haviam recebido, no mínimo, duas e 35% haviam recebido três ou mais terapias sistêmicas prévias para melanoma avançado. As mutações do BRAF foram relatadas em 13% da população do estudo.

Dos 51 pacientes recebendo 2 mg/kg de KEYTRUDA® sem tratamento prévio com ipilimumabe, 63% eram homens e 35% tinham ≥ 65 anos de idade. A mediana de idade foi de 60 anos (faixa de 35 a 80). Todos, com exceção de um paciente, eram brancos. Sessenta e três por cento dos pacientes eram estágio M1c e 2% tinham histórico de metástases cerebrais. Quarenta e cinco por cento não haviam recebido terapias anteriores para melanoma avançado. As mutações do BRAF foram relatadas em 39% da população do estudo.

A medida do desfecho primário de eficácia foi TRO, conforme avaliada por revisão independente que utilizou respostas confirmadas e o RECIST 1.1. As medidas do desfecho secundário de eficácia foram taxa de controle de doença (TCD; incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável), duração da resposta, SLP e SG. A resposta tumoral foi avaliada em intervalos de 12 semanas. A Tabela 3 resume as principais medidas de eficácia em pacientes previamente tratados ou sem tratamento prévio com ipilimumabe que receberam KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg com base em um período mínimo de acompanhamento de 30 meses para todos os pacientes.

Tabela 3: Resposta a KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada três semanas em pacientes com melanoma metastático ou irresssecável no KEYNOTE-001

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes previamente tratados com ipilimumabe n = 89	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe n = 51
Melhor resposta global[†] por IRO[†]		
TRO% (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Taxa de controle da doença [‡]	48%	49%
Resposta completa	7%	12%
Resposta parcial	19%	24%
Doença estável	20%	14%
Duração da resposta[§]		
Mediana em meses (faixa)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% em andamento em 24 meses [¶]	75% [¶]	71% [¶]
SLP		
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Taxa de SLP em 12 meses	34%	38%
SG		
Mediana em meses (IC 95%)	18,9 (11; não disponível)	28,0 (14; não disponível)
Taxa de SG em 24 meses	44%	56%

* Inclui pacientes sem doença mensurável por radiologia independente no período basal

[†] IRO = radiologia independente e revisão de um oncologista utilizando o RECIST 1.1

[‡] Baseada na melhor resposta da doença estável ou em uma resposta superior

[§] Baseada em pacientes com uma resposta confirmada pela revisão independente a partir da data em que houve o primeiro registro de resposta; n = 23 para pacientes previamente tratados com ipilimumabe; n = 18 para pacientes sem tratamento prévio com ipilimumabe.

[†] Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

Os resultados para os pacientes previamente tratados com ipilimumabe (n = 84) e os sem tratamento prévio com ipilimumabe (n = 52) que receberam 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada três semanas foram semelhantes aos observados em pacientes que receberam 2 mg/kg de KEYTRUDA® a cada três semanas.

Melanoma ocular

Existem dados limitados sobre a segurança e a eficácia de KEYTRUDA® em pacientes com melanoma ocular. Em 20 indivíduos com melanoma ocular incluídos no KEYNOTE-001, não foram relatadas respostas objetivas; doença estável foi relatada em 6 pacientes.

KEYNOTE-716: Ensaio controlado por placebo para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma estágio IIB ou IIC completamente ressecado

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-716, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com melanoma em estágio IIB ou IIC completamente ressecado. Um total de 976 pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg ou a dose pediátrica (≥12 anos) de KEYTRUDA® 2 mg/kg por via intravenosa (até no máximo 200 mg) a cada três semanas (n = 487) ou placebo (n = 489) por até um ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo estágio T do American Joint Committee on Cancer 8th edition (AJCC). Os pacientes não devem ter sido tratados anteriormente para melanoma, além da ressecção cirúrgica completa de seu melanoma, antes da entrada no estudo. Pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que exigia imunossupressão ou melanoma de mucosa ou ocular eram inelegíveis. Os pacientes foram submetidos a exames de imagem a cada 6 meses por 1 ano a partir da randomização, a cada 6 meses de 2 a 4 anos e, uma vez no ano a partir do 5º ano da randomização ou até a recorrência, o que ocorrer primeiro.

Entre os 976 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 61 anos (variação: 16 a 87), 39% com 65 anos ou mais; 60% masculino; e 93% ECOG PS de 0 e 7% ECOG PS de 1. Sessenta e quatro por cento tinham estágio IIB e 35% tinham estágio IIC.

O desfecho primário de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de recorrência (SLR) avaliada pelo investigador em toda a população, onde SLR foi definida como o tempo entre a data da randomização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou à distância) ou morte, o que ocorresse primeiro. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de metástases à distância (SLMD) e SG em toda a população. SG não foi formalmente avaliada no momento destas análises.

O estudo demonstrou inicialmente melhora estatisticamente significativa na SLR e SLMD nos pacientes randomizados para o braço com pembrolizumabe em comparação com o placebo. Os resultados relatados da análise interina pré-especificada para SLR com uma mediana de acompanhamento de 14,3 meses estão resumidos na Tabela 4. Os resultados relatados da análise interina pré-especificada para SLMD com uma mediana de acompanhamento de 26,9 meses estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 5.

Tabela 4: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-716

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=487	Placebo n=489
SLR		
Número (%) de pacientes com evento	54 (11%)	82 (17%)
Taxa de SLR em 18 meses	85,8%	77%
Mediana em meses (IC de 95%)	NA (22,6, NA)	NA (NA, NA)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,65 (0,46; 0,92)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,00658	
SLMD		
Número (%) de pacientes com evento	63 (13%)	95 (19%)
Taxa de SLMD em 24 meses	88,1%	82,2%
Mediana em meses (IC de 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,64 (0,47; 0,88)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,00292	

* Baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado
NA=não alcançado

Uma análise de sensibilidade pré-especificada de SLR que incluiu novos melanomas primários foi consistente com a análise de SLR primária, com um RR de 0,64 (IC de 95%: 0,46, 0,88).

Uma análise final pré-especificada de SLR foi realizada com uma mediana de acompanhamento de 20,5 meses (intervalo: 4,6 a 32,7 meses). No momento desta análise, a Razão de Risco em pacientes randomizados para pembrolizumabe versus pacientes randomizados para placebo foi de 0,61 (IC de 95%: 0,45, 0,82) com 72/487 (14,8%) eventos e 115/489 (23,5%), respectivamente. Os resultados atualizados de SLR com uma mediana de acompanhamento de 26,9 meses foram consistentes com a análise final de SLR para pacientes randomizados para o braço de pembrolizumabe em comparação com placebo (RR 0,64; IC de 95% 0,50; 0,84). Esses resultados de eficácia estão resumidos na Figura 4.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Recorrência no Estudo KEYNOTE-716 (população intenção de tratar)

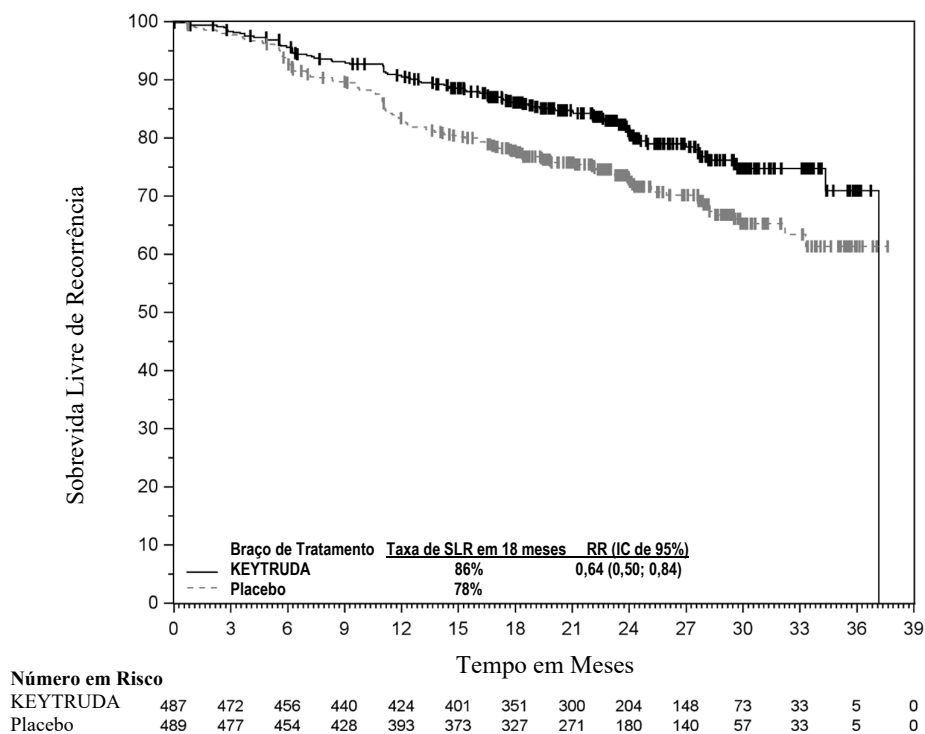
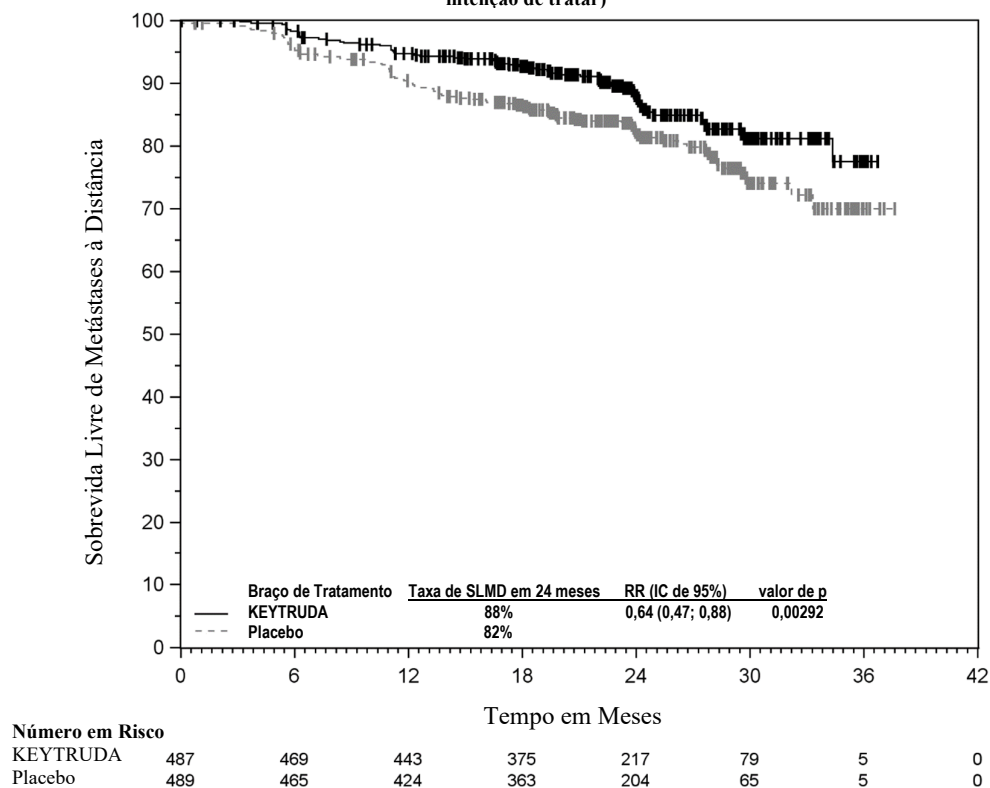


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevida Livre de Metástases à Distância no estudo KEYNOTE-716 (população intenção de tratar)



KEYNOTE-054: Estudo controlado para terapia adjuvante de pacientes com melanoma estágio III completamente ressecado

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-054, um estudo de Fase 3 randomizado, duplo cego, controlado por placebo, internacional, para avaliar prospectivamente a eficácia e segurança da terapia adjuvante (pós-operatória) com pembrolizumabe em pacientes de alto risco, com ressecção completa de melanoma de estágio IIIA (>1mm de metástase no linfonodo), IIIB e IIIC (7ª edição do American Joint Committee on Cancer 7th Edition - AJCC). A ressecção cirúrgica completa da lesão primária do melanoma deveria incluir uma margem de excisão ampla seguida de Dissecção Linfonodal Completa (DLNC) da bacia nodal envolvida (e à discrição do investigador, radioterapia).

A fase de tratamento do estudo consistiu em 2 partes: - Parte 1 (Terapia Adjuvante): pembrolizumabe ou placebo foi administrado Q3W (a cada 3 semanas) para um total de 18 administrações (~1 ano) ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. - Parte 2: Crossover ou Re-challenge: o pembrolizumabe foi administrado em Q3W até progressão ou recidiva por até 2 anos.

Um total de 1019 pacientes foram randomizados em dois grupos de tratamento duplo-cego, de tamanho similar, para receber KEYTRUDA® 200 mg IV a cada 3 semanas (n=514) ou placebo (n=505) por no máximo 1 ano, até a recorrência da doença ou até toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo estágio da doença e região geográfica (América do Norte, países europeus, Austrália e outros países designados). A classificação de estágio da doença seguiu os critérios do AJCC 7th Edition, com estratificação para os estágios – IIIA (metástase linfonodal > 1mm) (limitada a um máximo de 20% da população total), IIIB, IIIC (1-3 LN+) ou IIIC (≥ 4 LN+). Os pacientes deveriam ter sido submetidos a ressecção do linfonodo e, se indicado, radioterapia nas últimas 13 semanas antes do início do tratamento.

Pelos critérios de exclusão deste estudo, foram considerados inelegíveis os pacientes com melanoma mucoso ou ocular e pacientes com doença autoimune ativa ou alguma condição médica que requeresse imunossupressão. Pacientes foram submetidos à exame de imagem a cada 12 semanas após a primeira dose de KEYTRUDA® pelos primeiros dois anos; depois a cada 6 meses do 3º ao 5º ano e em seguida anualmente.

Entre os 1019 pacientes, as características basais foram: idade mediana 54 anos (25% com 65 anos ou mais); 62% homens, ECOG PS de 0 (94%) e 1 (6%). Dezesesseis por cento tinham estágio IIIA; 46% tinham estágio IIIB; 18% tinham estágio IIIC (1-3 linfonodos positivos), e 20% tinham estágio IIIC (> 4 linfonodos positivos); 50% eram positivos para mutação BRAF V600 e 44% eram BRAF do tipo selvagem; 84% tinham melanoma PD-L1 positivo com pontuação de proporção de tumor (PPT > 1%) de acordo com o ensaio para uso apenas investigacional (IUO).

Os desfechos primários de medidas de eficácia foram sobrevida livre de recorrência (SLR) avaliada pelo investigador em toda a população e na população com tumor PD-L1 positivo, onde SLR foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data para a primeira recorrência (local, regional ou metástase distante) ou morte, o que ocorresse primeiro. As medidas de desfechos secundários foram Sobrevida Livre de Metástases à Distância (SLMD) e SG em toda população e na população com tumores PD-L1 positivo. SG não foi avaliada formalmente no momento dessas análises. O tratamento com pembrolizumabe resultou em SLR estatisticamente significativamente mais longa que o placebo (RR = 0,57; 98,4% IC: 0,43, 0,74; p <0,0001) na análise interina pré-especificada. Os resultados da eficácia de SLR com uma mediana de acompanhamento de 16,0 meses estão resumidos na Tabela 5 e na Figura 6. Os resultados de eficácia de SLMD com mediana de acompanhamento de 45,5 meses estão resumidos na Tabela 5 e Figuras 6 e 7.

Tabela 5: Resultados de Eficácia do estudo KEYNOTE-054

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
SLR em 6 meses		
Número (%) de pacientes com evento	135 (26%)	216 (43%)
Taxa de SLR (IC 95%)	82% (78,6; 85,3)	73% (69,2; 77,0)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	20,4 (16,2; NA)
Razão de risco* (IC 98%)	0,57 (0,43; 0,74)	
Valor de p (log-rank estratificado)	<0,0001	
SLR em 12 meses		
Taxa de SLR (IC 95%)	75% (71,3; 78,9)	61% (56,5; 65,1)
SLR em 18 meses		
Taxa de SLR (IC 95%)	71% (66,8; 75,4)	53% (47,9; 58,2)
SLMD		
Número de pacientes com o evento (%)	173 (34%)	245 (49%)
Taxa de SLMD em 42 meses	65%	49%
Mediana em meses (IC 95%)	NR (49,6, NA)	40,0 (27,7; NR)
Razão de risco* (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
Valor de p (log-rank estratificado)	< 0.0001	

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

NA = não atingida

Ambas as curvas de Kaplan-Meier declinaram entre a randomização e o Mês 3 (primeiro ponto de tempo de avaliação de imagem), indicativo de indivíduos que experimentaram recorrência precoce da doença (Figura 6). Após o Mês 3, as curvas separaram-se e permanecem separadas durante o restante do período de avaliação, embora houvesse um número limitado de indivíduos em risco para um evento SLR em > 18 meses.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recorrência no estudo KEYNOTE-054 (população intenção de tratar)

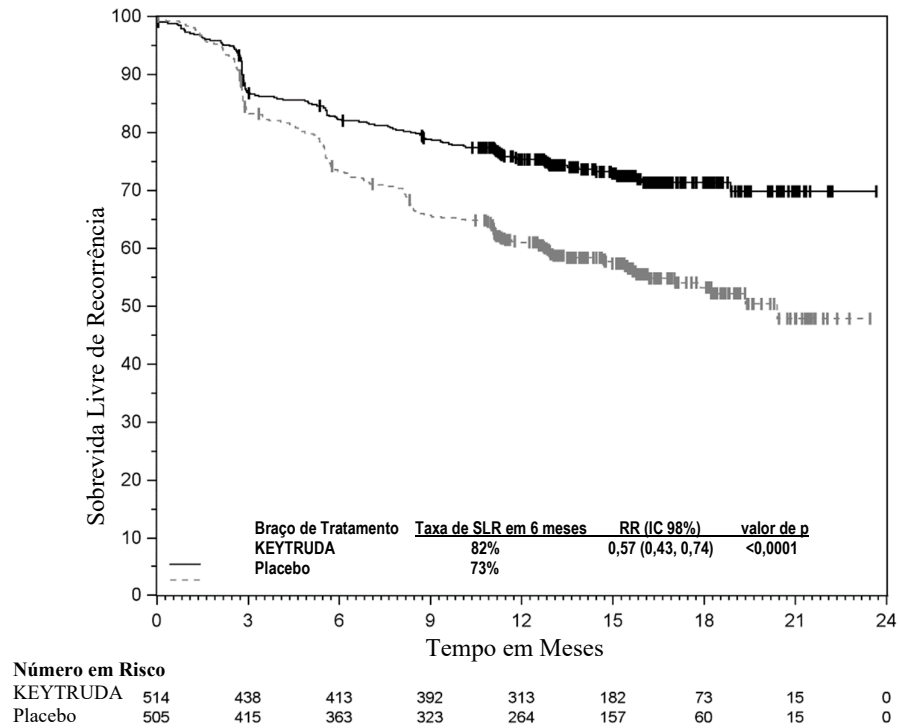
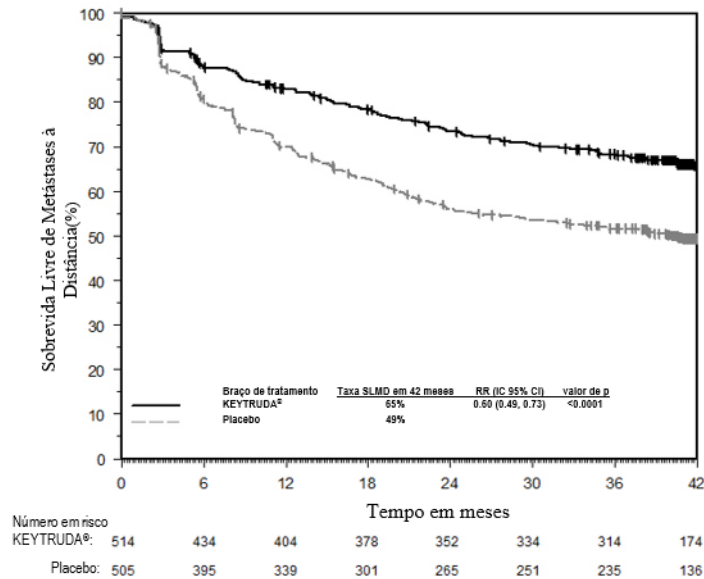


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástases à distância no estudo KEYNOTE-054 (população intenção de tratar)



Para toda a população de pacientes, a taxa de SLR em 42 meses foi 60% no braço de KEYTRUDA® e 41% no braço placebo (RR foi 0,59 [IC 95%: 0,49; 0,70]).

Para os pacientes com tumores PD-L1 positivos, os desfechos foram similares aos da população geral, com a taxa de SLR em 42 meses em 61% para o braço KEYTRUDA® e 44% para o braço placebo [RR foi 0,59 (95% IC: 0,49; 0,73)]. Adicionalmente, uma análise em subgrupo predefinido foi realizada nos pacientes com tumores PD-L1 negativos, mutação para BRAF positiva ou mutação para BRAF negativa. O benefício de SLR comparado ao placebo foi observado independente do *status* de expressão de PD-L1 ou mutação BRAF. A RR da SLR para KEYTRUDA® foi 0,46 (IC 95%: 0,27; 0,77) para pacientes com tumores PD-L1 negativos. A RR da SLR foi 0,52 (IC 95%: 0,40; 0,66) para pacientes com tumores positivos para mutação BRAF, e 0,67 (IC 95%: 0,51; 0,88) para pacientes com tumores negativos para mutação BRAF.

Para pacientes com tumores PD-L1 positivos, a taxa SLMD em 42 meses foi de 67% no braço de KEYTRUDA® e 52% no braço placebo (RR foi 0,61 (IC 95%: 0,49; 0,76); $p < 0.0001$). Adicionalmente, uma análise em subgrupo predefinido foi realizada nos pacientes com tumores PD-L1 negativos, mutação para BRAF positiva, ou mutação para BRAF negativa. O benefício da SLMD para KEYTRUDA® comparado ao placebo foi observada independente do *status* de expressão de PD-L1 ou mutação para BRAF no tumor. A RR da SLMD para KEYTRUDA® foi 0,49 (IC 95%: 0,28; 0,83) para pacientes com tumores PD-L1 negativos. A RR SLMD foi 0,51 (IC 95%: 0,39; 0,68) para pacientes com tumores positivos para mutação BRAF, e 0,73 (IC 95%: 0,55; 0,98) para pacientes com tumores negativos para mutação BRAF.

Câncer de pulmão de células não pequenas

KEYNOTE-189: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com CPCNP não-escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia com platina foi investigada em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego – KEYNOTE-189. O critério de elegibilidade chave era o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP metastático e sem alterações genômicas tumorais EGFR e ALK. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistêmica dentro de dois anos de tratamento, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas eram inelegíveis. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receber um dos seguintes regimes de tratamento:

- KEYTRUDA® 200mg com pemetrexede 500mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75mg/m² ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA® 200mg e pemetrexede 500mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.
- Placebo com pemetrexede 500mg/m² e a escolha do investigador de cisplatina 75mg/m² ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa a cada 3 semanas para 4 ciclos seguidos de placebo e pemetrexede 500mg/m² intravenoso a cada 3 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST pelo BICR ou além da descontinuação do pemetrexede se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. Para os pacientes que completaram 24 meses de terapia ou resposta completa, o tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* do tumor era realizada na semana 6 e semana 12 e, na sequência, a cada 9 semanas. KEYTRUDA® em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia que tiveram progressão da doença independentemente verificada.

Entre os 616 pacientes no KEYNOTE-189 (410 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 206 no braço placebo mais quimioterapia), as características basais eram: idade mediana 64 anos (49% com 65 anos ou mais); 59% homens, 94% brancos e 3% asiáticos; 43% e 56% ECOG *performance status* de 0 e 1, respectivamente; 31% com PD-L1 PPT <1; e 18% com metástase cerebral tratada ou não tratada na linha de base. Um total de 67 pacientes no braço placebo mais quimioterapia fizeram o *cross over* para receber KEYTRUDA® em monoterapia no momento da progressão da doença e 18 pacientes adicionais receberam um inibidor de checkpoint como terapia subsequente.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1). As medidas de desfecho secundárias de eficácia foram TRO e duração da resposta, conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento foi 10,5 meses (faixa: 0,2 – 20,4 meses). A Tabela 6 resume as medidas chave de eficácia.

Tabela 6: Resposta à KEYTRUDA®, pemetrexede e quimioterapia á base de platina em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso no KEYNOTE-189

Desfecho	KEYTRUDA® + pemetrexede + Quimioterapia com Platina n=410	Placebo + pemetrexede + Quimioterapia com Platina n=206
SG		
Número (%) de pacientes com evento	127 (31%)	108 (52%)
Razão de risco* (95% IC)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor de p [†]	<0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançado (ND, ND)	11,3 (8,7; 15,1)
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	245 (60%)	166 (81%)
Razão de risco* (95% IC)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor de p [†]	<0,00001	
Mediana em meses (95% IC)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [‡] % (95% IC)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
% Resposta Completa	0,5%	0,5%
% Resposta Parcial	47%	18%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana em meses (faixa)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)
% com duração ≥6 meses [¶]	81%	63%
% com duração ≥9 meses [¶]	59%	44%

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste log-rank estratificado

‡ Baseado nos pacientes com a melhor resposta geral confirmada completa ou parcial

§ Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por *status* de PD-L1, quimioterapia com platina e *status* de tabagismo

¶ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

ND = Não disponível

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 18,8 meses, após 421 pacientes com evento (258 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 163 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana de SG foi de 22 meses (95% IC: 19,5; 24,5) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 10,6 meses (95% IC: 8,7; 13,6) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,56 (95% IC: 0,46; 0,69; p<0,00001). Na análise final, SLP foi realizada baseada em 534 pacientes com evento (337 para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 197 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana da SLP foi 9 meses (95% IC: 8,1; 10,4) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 4,9 meses (95% IC: 4,7; 5,5) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco da SLP foi 0,49 (95% IC: 0,41; 0,59, p<0,00001). Veja as Figuras 8 e 9.

Na análise final a TRO foi 48% para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 20% no braço placebo mais quimioterapia. A mediana de duração da resposta foi 12,5 meses (faixa 1,1+; 34,9+) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 7,1 meses (faixa 2,4; 27,8+) no braço placebo mais quimioterapia. A porcentagem de pacientes com resposta em andamento baseado na estimativa Kaplan-Meier foi 53% nos 12 meses ou mais, em pacientes que receberam a terapia de combinação com KEYTRUDA®, versus 27% nos paciente que receberam placebo mais quimioterapia.

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

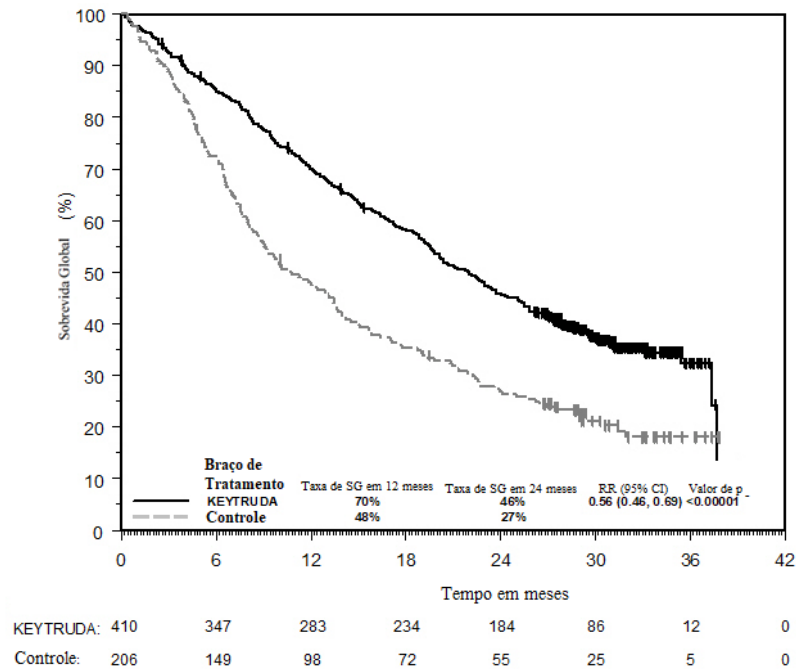
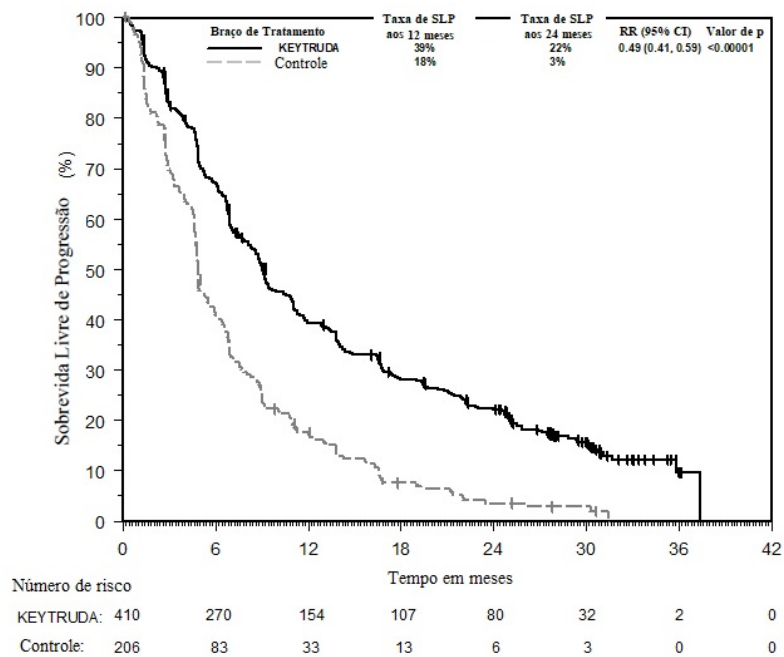


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-189 (população intenção de tratar)



Os desfechos reportados pelos pacientes eram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. Análises exploratórias dos pacientes recebendo a terapia de combinação com pembrolizumabe demonstraram *status* de saúde global estável pelo EORTC QLQ-C30 na semana 12 e semana 21 *versus* declínio nos pacientes recebendo placebo mais quimioterapia. Houve uma tendência no tempo prolongado para deterioração no EORTC QLQ-LC13/QLQ-C30 desfecho de tosse, dispneia ou dores no peito observado em pacientes recebendo terapia combinada com pembrolizumabe.

KEYNOTE-407: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com CPCNP escamoso sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel foi investigada no estudo KEYNOTE-407, um estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico e com controle ativo. Os critérios principais de elegibilidade do estudo foram a presença de CPCNP escamoso e metastático, independente do status de expressão de PD-L1 do tumor, e sem tratamento prévio. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos, condição médica que necessitasse de imunossupressão, ou que receberam mais do que 30Gy de radiação no tórax dentro de 26 semanas foram inelegíveis. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor (PPT <1% [negativo] *versus* PPT ≥ 1%), escolha do investigador para paclitaxel ou nab-paclitaxel, e a região geográfica (Ásia oriental *versus* Ásia não-oriental). Os pacientes foram randomizados (1:1) para receberem um dos seguintes regimes de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados via infusão intravenosa.

- KEYTRUDA® 200 mg e carboplatina AUC 6 mg/mL/min no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas. KEYTRUDA® 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 por 4 ciclos, e paclitaxel 200 mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos ou nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias por 4 ciclos, seguido de placebo a cada 3 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo BICR - Blinded Independent Central Review, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional.

KEYTRUDA® em monoterapia foi oferecido aos pacientes recebendo placebo no momento da progressão da doença.

A avaliação do *status* do tumor foi realizada a cada 6 semanas até a semana 18, a cada 9 semanas até a semana 45 e na sequência, a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SLP e TRO, conforme avaliado pelo BICR com uso do RECIST 1.1 e SG. Uma medida de desfecho adicional de eficácia foi a duração da resposta conforme avaliado pelo BICR com uso do RECIST 1.1.

Um total de 559 pacientes foram randomizados: 278 no braço que recebeu KEYTRUDA® e 281 no braço placebo. As características da população do estudo foram: mediana de idade 65 anos (faixa: 29 à 88); 55% com 65 anos ou mais; 81% homens; 77% brancos; ECOG *status* de 0 (29%) e 1 (71%); e 8% com metástase cerebral tratada na linha de base. Trinta e cinco por cento tinham tumor com expressão de PDL-1 com PPT <1% [negativo]; 19% eram da região da Ásia oriental; e 60% recebeu paclitaxel.

No estudo KEYNOTE-407, houve um aumento estatisticamente significativo na SG, SLP e TRO em pacientes randomizados na combinação de KEYTRUDA® com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel comparado aos pacientes randomizados para receber a combinação de placebo com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel.

Tabela 7: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-407

Desfecho	KEYTRUDA® Carboplatina Paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatina Paclitaxel/nab-paclitaxel n=281
SG		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana em meses (IC 95%)	15,9 (13,2; ND)	11,3 (9,5; 14,8)
Razão de risco* (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor de p (<i>log rank</i> estratificado)	0,0008	
SLP		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana em meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,2; 5,7)
Razão de risco* (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	
Valor de p (<i>log rank</i> estratificado)	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO† (IC 95%)	58% (52; 64)	38% (33; 44)
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	86%	75%
Resposta completa (RC)	1%	2%
Resposta parcial (RP)	56%	36%
Doença estável (DE)	28%	37%
Doença progressiva (DP)	6%	14%
Não avaliável (NA)	2%	2%
Sem avaliação	6%	8%
Duração da Resposta		
Duração mediana da resposta em meses (faixa)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% com duração ≥ 6 meses‡	62%	40%

* baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Na análise interina inicial (n=101 para terapia com KEYTRUDA® em combinação, n=102 para placebo), uma diferença estatisticamente significativa foi observada; TRO foi 58% [IC 95% (48; 68)] e 35% [IC 95% (26; 45)] para placebo, p=0,0004

‡ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

ND = não disponível

NA = avaliação pós-linha basal disponível entretanto não sendo avaliável (isto, é, avaliações após linha de base não avaliável ou RC/RP/DE < 6 semanas da randomização)

Sem avaliação = não há avaliação após a linha de base disponível para análise da resposta

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 14,3 meses, após 365 pacientes com evento (168 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 197 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana de SG foi de 17,1 meses (95% IC: 14,4; 19,9) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 11,6 meses (95% IC: 10,1; 13,7) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,71 (95% IC: 0,58; 0,88; p=0,0006). Na análise final, SLP foi realizada baseada em 469 pacientes com evento (217 para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 252 no braço placebo mais quimioterapia). A mediana da SLP foi 8 meses (95% IC: 6,3; 8,4) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 5,1 meses (95% IC: 4,3; 6,0) para o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco da SLP foi 0,57 (95% IC: 0,47; 0,69, p<0,0001). Veja as Figuras 10 e 11.

Na análise final a TRO foi 63% para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 38% no braço placebo mais quimioterapia. A mediana de duração da resposta foi 8,8 meses (faixa 1,3+; 28,4+) para o braço da combinação com KEYTRUDA® e 4,9 meses (faixa 1,3; 28,3+) no braço placebo mais quimioterapia. A porcentagem de pacientes com resposta em andamento baseado na estimativa Kaplan-Meier foi 64% e 38% em 6 e 12 meses ou mais, em pacientes que receberam a terapia de combinação com KEYTRUDA®, versus 44% e 25% nos paciente que receberam placebo mais quimioterapia.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no estudo KEYNOTE-407

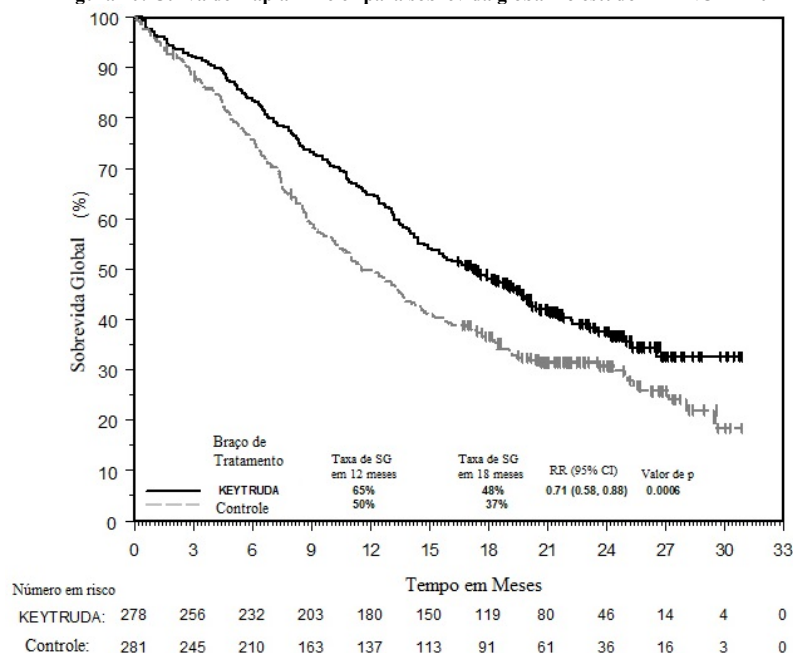
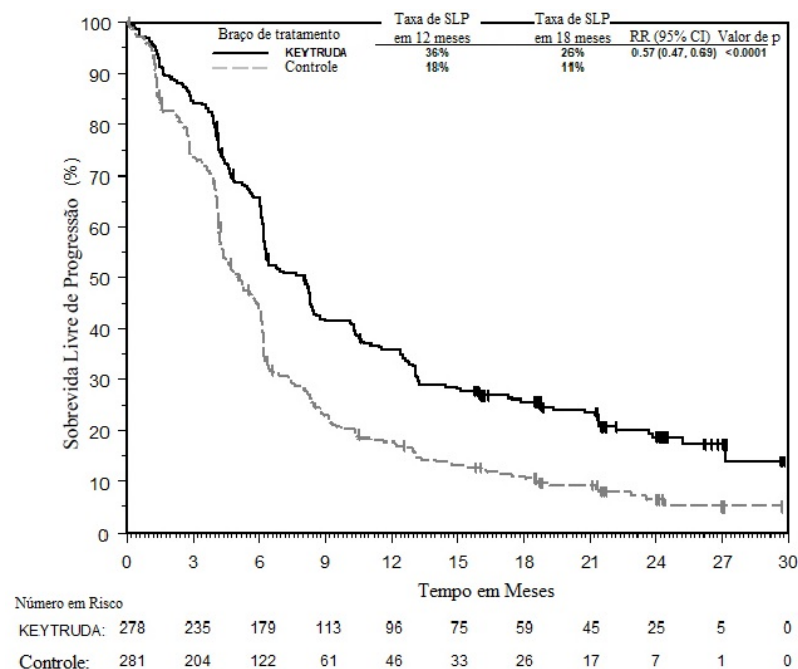


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão no estudo KEYNOTE-407



KEYNOTE-042: Estudo controlado em pacientes com CPCNP sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-042, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, conduzido em 1274 pacientes com CPCNP estágio III que não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradoterapia definitiva, ou pacientes com metástase. Apenas pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com PPT de 1% ou mais, conforme kit de ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ e que não receberam tratamento sistêmico prévio para CPCNP metastático foram elegíveis. Não foram elegíveis para participar do estudo pacientes com: alterações genômicas tumorais EGFR ou ALK; doença autoimune que requeresse terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento; alguma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que haviam recebido mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. Os indivíduos foram estratificados por status de desempenho ECOG (0 vs 1), histologia (escamosa vs não escamosa), região geográfica do local de registro (Ásia Oriental vs não Ásia Oriental) e estado de expressão PD-L1 (PPT ≥50% vs PPT 1-49%), antes da randomização. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg (n=637) a cada três semanas ou a quimioterapia a base de platina escolhida pelo investigador

(n=637; incluindo pemetrexede + carboplatina, paclitaxel + carboplatina. Pacientes com CPCNP de histologia não escamosa poderiam receber doses de manutenção de pemetrexede). Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento poderia continuar além da progressão da doença, caso o paciente se encontrasse clinicamente estável e se o investigador considerasse que o mesmo estava obtendo benefício clínico. Pacientes sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão subsequente da doença e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação da resposta tumoral foi realizada a cada 9 semanas para as primeiras 45 semanas, e a cada 12 semanas a partir de então.

O principal desfecho de eficácia foi a SG nos subgrupos de pacientes com CPCNP PPT $\geq 50\%$, subgrupo de pacientes com CPCNP PPT $\geq 20\%$ e na população total com CPCNP PPT $\geq 1\%$. Medidas de desfechos de eficácia adicionais foram SLP e TRO no subgrupo de pacientes com CPCNP PPT $\geq 50\%$, subgrupo de pacientes com CPCNP PPT $\geq 20\%$ e na população geral com CPCNP PPT $\geq 1\%$ avaliada por BICR de acordo com RECIST v1. 1, modificado para seguir um máximo de 10 lesões-alvo e um máximo de 5 lesões-alvo por órgão.

As características da população do estudo foram: idade mediana 63 anos (faixa: 25 a 90), 45% com 65 anos ou mais; 71% homens; 64% brancos, 30% asiáticos e 2% negros. Dezenove por cento eram hispânicos ou latinos. Sessenta e nove por cento (69%) apresentavam performance status ECOG de 1,39% com histologia escamosa e 61% não-escamosa; 87% em estágio M1; 13% Estágio IIIA (2%) ou Estágio IIIB (11%) e não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva por avaliação do investigador; e 5% apresentavam metástases cerebrais tratadas no início do estudo. Quarenta e sete por cento dos pacientes tinham PPT $\geq 50\%$; e 53% tinham PPT entre 1 e 49%.

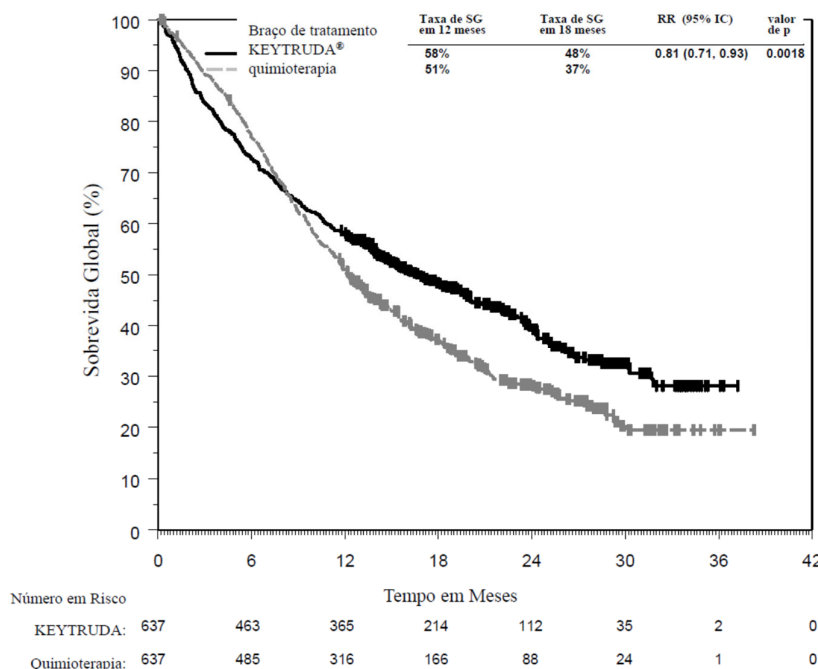
O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG para os pacientes (PD-L1 com PPT $\geq 50\%$, PPT $\geq 20\%$, PPT $\geq 1\%$) randomizados para KEYTRUDA® em comparação com quimioterapia. A tabela 8 e Figura 12 resumem as principais medidas de eficácia no subgrupo com PPT $\geq 50\%$ e em todos os pacientes randomizados com PPT $\geq 1\%$.

Tabela 8: Resultados de Eficácia para todos os pacientes randomizados (PPT $\geq 1\%$ e PPT $\geq 50\%$) do KEYNOTE-042

	PPT ≥1%		PPT ≥ 50%	
Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=637)	Quimioterapia (n=637)	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=299)	Quimioterapia (n=300)
SG				
Número (%) de pacientes com eventos	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,7 (13,9; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	20,0 (15,4; 24,9)	12,2 (10,4; 14,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,81 (0,71; 0,93)		0,69 (0,56; 0,85)	
Valor de p [†]	0,0036		0,0006	
SLP				
Número (%) de pacientes com eventos	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana em meses (IC 95%)	5,4 (4,3; 6,2)	6,5 (6,3; 7,0)	7,1 (5,9; 9,0)	6,4 (6,1; 6,9)
Razão de risco* [‡] (IC 95%)	1,07 (0,94; 1,21)		0,81 (0,67; 0,99)	
Valor de p [†]	‡		NS [§]	
Taxa de resposta objetiva				
TRO % [‡] (IC 95%)	27% (24; 31)	27% (23; 30)	39% (33,9; 45,3)	32% (26,8; 37,6)
Resposta Completa %	0,5%	0,5%	0,7%	0,3%
Resposta Parcial %	27%	26%	39%	32%
Duração da resposta				
% com duração ≥ 12 meses [¶]	47%	16%	42%	17%
% com duração ≥ 18 meses [¶]	26%	6%	25%	5%
* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado				
† Baseado no teste <i>log-rank</i> estratificado; comparado a um valor de p limite de 0,0291				
‡ Não avaliado para significância estatística como um resultado de procedimento de teste sequencial para desfechos secundários				
§ Não significativo comparado a um valor de p limite de 0,0291				
¶ Com base na duração de resposta observada				

Os resultados de todas as medidas de desfecho de eficácia para o subgrupo de pacientes com CPCNP PD-L1 PPT $\geq 20\%$ foram intermediários entre os resultados daqueles com PD-L1 PPT $\geq 1\%$ e aqueles com PD-L1 PPT $\geq 50\%$. Em uma análise de subgrupo exploratória pré-especificada para os pacientes com CPCNP PPT 1-49%, a mediana de SG foi de 13,4 meses (IC 95%: 10,7; 18,2) para o grupo pembrolizumabe e 12,1 meses (IC 95%: 11,0; 14,0) no grupo quimioterapia, com RR de 0,92 (IC 95%: 0,77; 1,11).

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-042 (PPT ≥ 1%, população intenção de tratar)



KEYNOTE-024: Estudo controlado em pacientes com CPCNP sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em pacientes sem tratamento prévio para CPCNP foi também avaliada no estudo KEYNOTE-024, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado. O desenho deste estudo é similar ao estudo KEYNOTE-042 exceto que somente pacientes com CPCNP metastático cuja expressão de PD-L1 PPT de 50% ou mais, conforme kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ eram elegíveis. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1) para receber 200 mg (n=154) de KEYTRUDA® a cada três semanas ou a quimioterapia a base de platina escolhida pelo investigador (n=151; incluindo pemetrexede + carboplatina, pemetrexede + cisplatina, gencitabina + cisplatina, gencitabina + carboplatina, ou paclitaxel + carboplatina. Pacientes com histologia não escamosa poderiam receber doses de manutenção de pemetrexede). À pacientes em quimioterapia que apresentaram progressão da doença, verificada de forma independente, foi permitida a troca para receber KEYTRUDA®. A avaliação da resposta tumoral foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 305 pacientes no KEYNOTE-024, as características basais eram: idade mediana de 65 anos (54% com 65 anos ou mais); 61% do sexo masculino; 82% de caucasianos e 15% de asiáticos; e 35% e 65% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa (18%) e não escamosa (82%); M1 (99%); metástases cerebrais (9%).

As medidas de resultado primário de eficácia foram SLP, conforme avaliado por um comitê independente de revisão (BICR – *Blinded Independent Central Review*), com utilização de RECIST 1.1. As medidas de resultado secundário de eficácia foram SG e TRO (conforme avaliado pelo BICR com utilização do RECIST 1.1). A Tabela 9 resume as principais medidas de eficácia de toda a população intenção de tratar:

Tabela 9: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-024

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n = 154	Quimioterapia n = 151
SLP*		
Número (%) de pacientes com evento	73 (47%)	116 (77%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor de p [‡]	<0,001	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
SG		
Número (%) de pacientes com evento	44 (29%)	64 (42%)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,60 (0,41; 0,89)	
Valor de p [‡]	0,005	
Mediana em meses (IC 95%)	Não alcançado (NA; NA)	Não alcançado (9,4; NA)
Taxa de resposta objetiva*		
TRO % (95% IC)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Resposta completa %	4%	1%
Resposta parcial %	41%	27%
Duração de Resposta[§]		

Mediana em meses (variação)	Não alcançado (1,9+; 14,5+)	6.3 (2,1+; 12,6+)
% com duração ≥ 6 meses	88%	59%

* Avaliado por BICR usando RECIST 1.1
 † Razão de risco (KEYTRUDA® comparado com quimioterapia) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado
 ‡ Baseado no teste Log-Rank estratificado
 § Baseado em pacientes com uma melhor resposta global confirmada como resposta completa ou parcial
 ¶ Baseado em estimativas Kaplan-Meier
 NA = não disponível.

A análise final de SG foi realizada com mediana de acompanhamento de 25 meses, após 169 pacientes com evento (73 para KEYTRUDA® e 96 para quimioterapia). A mediana de SG foi de 30 meses (95% IC: 18,3; NA) para KEYTRUDA® e 14,2 meses (95% IC: 9,8; 19,0) para quimioterapia. A razão de risco de SG foi de 0,63 (95% IC: 0,47; 0,86; p =0,002). Veja Figura 13.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população intenção de tratar)

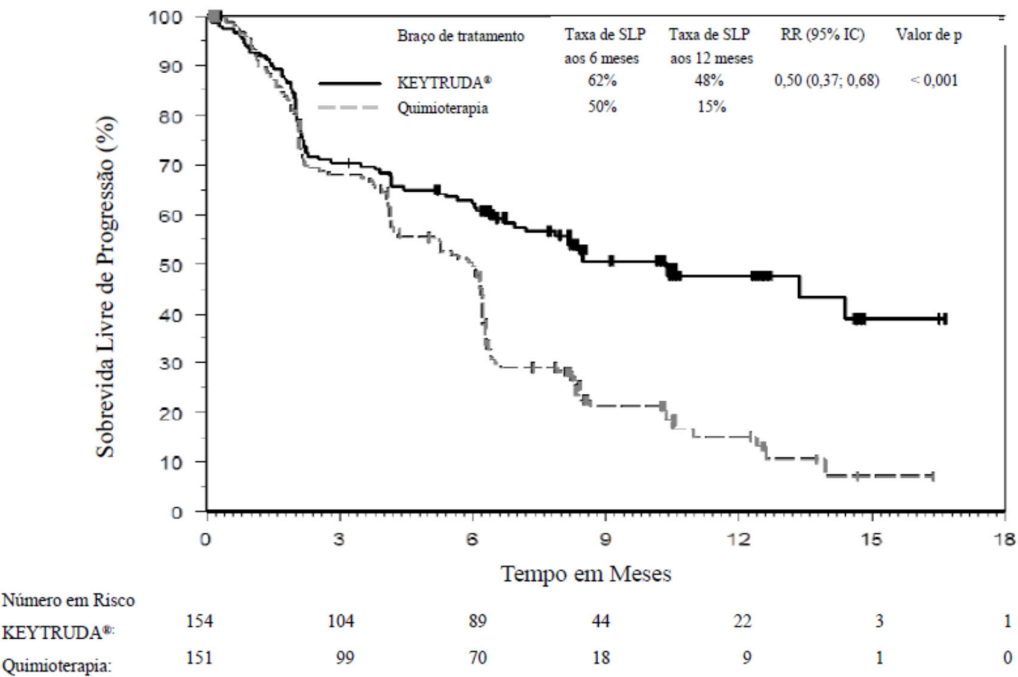
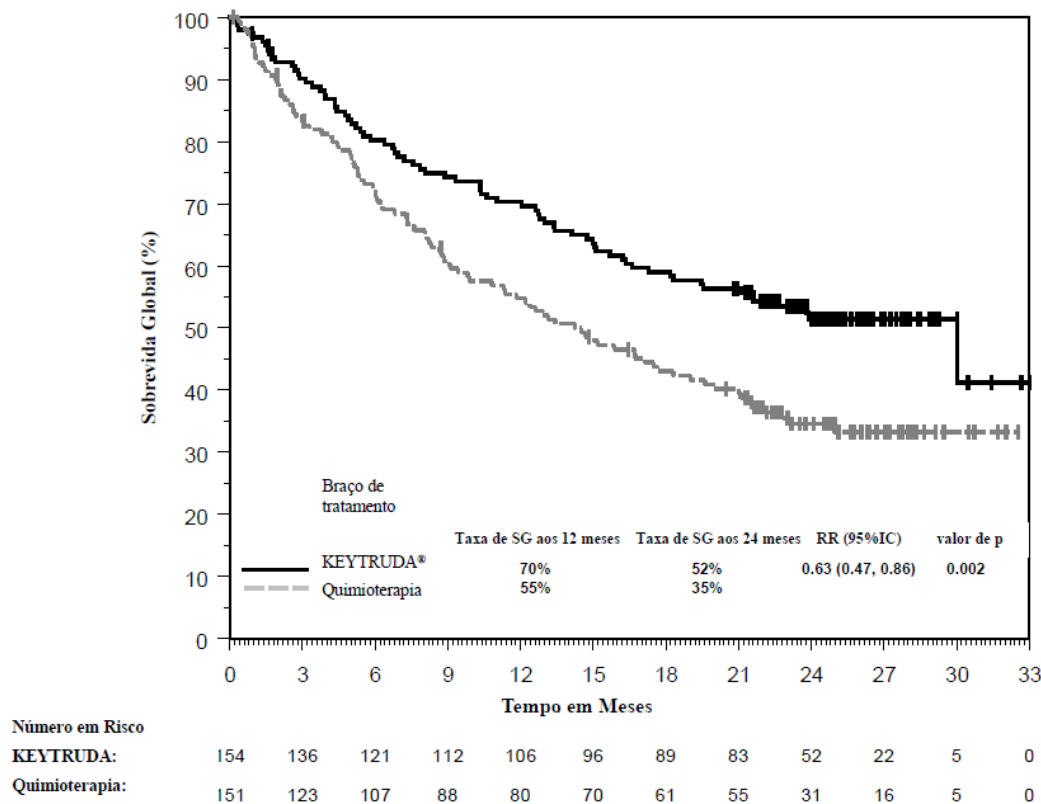


Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-024 (população intenção de tratar)



O benefício de melhora conforme avaliado pela SLP, SG, TRO, e a duração de resposta de KEYTRUDA® quando comparado à quimioterapia na população estudada foi associado a melhoras na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). A mudança do basal para a Semana 15 mostrou uma melhora significativa no Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) pontuação C30 no status de saúde global/QoL para pacientes que receberam KEYTRUDA® comparados à quimioterapia (diferença em LS significa = 7,82; 95% IC; *two sided* p=0,002). O tempo para deterioração no EORTC QLQ-LC13 desfecho composto de tosse, dispneia, e dores no peito foi prolongado para pacientes recebendo KEYTRUDA® comparado a quimioterapia (RR = 0.66; 95% IC: 0.44, 0.97; *two-sided* p=0.029), onde a deterioração é definida como diminuição confirmada de 10 pontos ou mais em relação ao basal em qualquer um destes três sintomas.

KEYNOTE-010: Estudo controlado em pacientes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-010, um estudo multicêntrico, randômico e controlado. Os principais critérios de elegibilidade foram CPCNP avançado com progressão após quimioterapia à base de platina e, se adequado, tratamento direcionado para mutações ALK e EGFR, além de PPT de 1% ou mais, conforme kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacientes com doença autoimune; uma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que haviam recebido mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores não eram elegíveis para participar do estudo. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica (1:1:1) para receber 2 mg/kg (n = 344) ou 10 mg/kg (n = 346) de KEYTRUDA® a cada três semanas ou 75 mg/m² de docetaxel a cada três semanas (n = 343). Os pacientes foram tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A avaliação de *status* do tumor foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 1.033 pacientes no KEYNOTE-010, as características basais eram: idade mediana de 63 anos (42% com 65 anos ou mais); 61% do sexo masculino; 72% de caucasianos e 21% de asiáticos; e 34% e 66% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa (21%) e não escamosa (70%); M1 (91%); metástases cerebrais (15%); e a incidência de alterações genômicas era EGFR (8%) ou ALK (1%). O tratamento prévio incluiu esquema duplo à base de platina (100%); pacientes tratados com uma (69%), ou duas ou mais (29%) terapias prévias.

As medidas de resultado primário de eficácia foram SG e SLP, conforme avaliado por um comitê independente de revisão, com utilização de RECIST 1.1. As medidas de resultado secundário de eficácia foram TRO e duração da resposta. A Tabela 10 resume as principais medidas de eficácia de toda a população intenção de tratar (PPT ≥1%) e do subgrupo de pacientes com PPT ≥50%. As curvas de Kaplan-Meier de SG (PPT ≥1% e PPT ≥50%) são mostradas nas Figuras 15 e 16.

Tabela 10: Resposta a KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes com CPCNP tratados anteriormente no KEYNOTE-010

Desfecho	KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas	KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m ² a cada 3 semanas
PPT ≥ 1%			
Número de pacientes	344	346	343
SG			
Número (%) de pacientes com evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
Valor de $p^{\dagger}$	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes com evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
Valor de $p^{\dagger}$	0,068	0,005	---
Mediana em meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Taxa de resposta objetiva[§]			
TRO % [§] (IC 95%)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duração da resposta^{¶,¶}			
Mediana em meses (variação)	Não atingida (0,7+, 20,1+)	Não atingida (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+, 8,8+)
% em andamento	73%	72%	34%
PPT ≥ 50%			
Número de pacientes	139	151	152
SG			
Número (%) de pacientes com evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
Valor de $p^{\dagger}$	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	14,9 (10,4, NA)	17,3 (11,8, NA)	8,2 (6,4; 10,7)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes com evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
Valor de $p^{\dagger}$	< 0,001	< 0,001	---
Mediana em meses (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Taxa de resposta objetiva[‡]			
TRO % [§] (IC 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duração da resposta^{¶,¶}			
Mediana em meses (variação)	Não atingida (0,7+, 16,8+)	Não atingida (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)
% em andamento	76%	75%	33%

* Razão de risco (KEYTRUDA® em comparação ao docetaxel) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

[†] Baseado no teste *log-rank* estratificado

[‡] Avaliado por BICR com uso de RECIST 1.1

[§] Todas as respostas foram parciais

[¶] Com base em pacientes com a melhor resposta global, conforme confirmação de resposta parcial ou completa

[#] Inclui 30, 31, e 2 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais nos grupos de KEYTRUDA® 2 mg/kg, KEYTRUDA® 10 mg/kg, e docetaxel, respectivamente

[#] Inclui 22, 24, e 1 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais nos grupos de KEYTRUDA® 2 mg/kg, KEYTRUDA® 10 mg/kg, e docetaxel, respectivamente

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-010 (PPT $\geq$ 1%, população intenção de tratar)

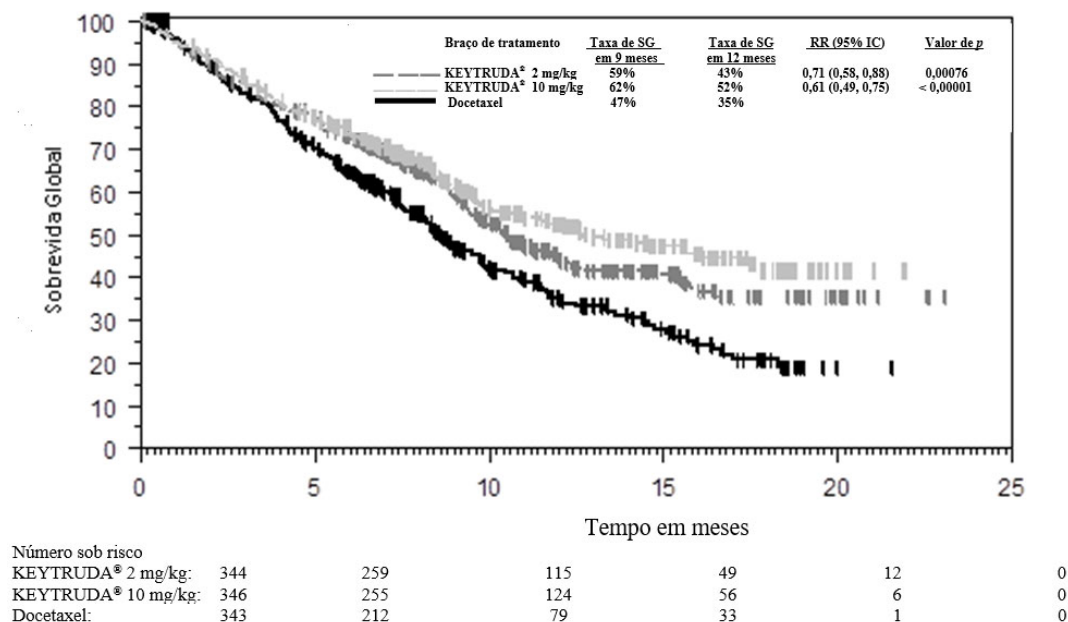
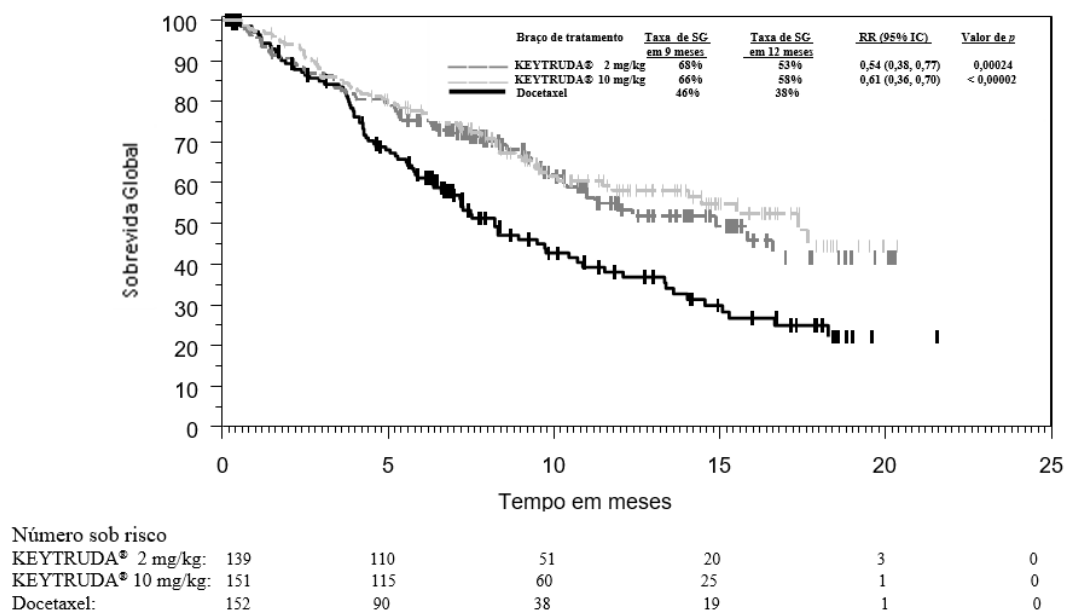


Figura 16: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global por braço de tratamento no KEYNOTE-010 (PPT $\geq$ 50%, população intenção de tratar)



Os resultados de eficácia foram semelhantes nos braços de tratamento com 2 mg/kg e 10 mg/kg de KEYTRUDA®. Os resultados de eficácia para SG foram consistentes, independentemente da idade do espécime de tumor (novo versus de arquivo).

KEYNOTE-001: Estudo aberto em pacientes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® também foi avaliada em um estudo multicêntrico, aberto, randômico, com coorte de comparação de dose do estudo KEYNOTE-001. Os pacientes tinham CPCNP avançado e eram positivos para PD-L1, com progressão da doença após tratamento quimioterápico contendo platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK tinham progressão da doença durante o tratamento aprovado para essas alterações antes de receber KEYTRUDA®. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune; uma condição clínica com necessidade de imunossupressão; ou aqueles que receberam mais que 30 Gy de radiação torácica nas 26 semanas anteriores. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber 10 mg/kg de KEYTRUDA® a cada 2 (n = 69) ou 3 (n = 87) semanas, até que ocorresse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A avaliação do *status* do tumor foi realizada a cada 9 semanas. As medidas de resultado de eficácia principal foram TRO (de acordo com RECIST 1.1, conforme avaliação de revisão central independente e cego) e duração da resposta.

A prevalência de pacientes com PPT de expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%, dentre os pacientes recrutados com CPCNP, conforme apurado de forma retrospectiva pelo teste diagnóstico auxiliar realizado com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, foi de 26%. Dentre os pacientes com amostras de tumor avaliáveis quanto à expressão de PD-L1 distribuídos de forma randômica, 61 tinham PPT maior ou igual a 50%. As características dessa população incluíam: idade mediana de 60 anos (34% com 65 anos ou mais); 61% homens; 79% caucasianos; e 34% e 64% com *status* ECOG 0 e 1, respectivamente. As características da doença eram: escamosa e não escamosa (21% e 75%, respectivamente); M1 (98%); metástases cerebrais (11%); e uma (25%), duas (31%), ou três ou mais (44%) terapias prévias. O *status* de mutação entre pacientes era EGFR (10%), ALK (0%), ou KRAS (16%).

Os resultados de eficácia de pacientes com CPCNP tratados com 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas no estudo KEYNOTE-001 são resumidos na Tabela 11.

Tabela 11: Resposta a KEYTRUDA® 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas em pacientes com CPCNP previamente tratados, com expressão de PD-L1 PPT ≥ 50% (n = 61)

Desfecho	
Melhor resposta global*	
TRO %, (IC 95%)	43% (30, 56)
Resposta completa	2%
Resposta parcial	41%
Duração da resposta†	
Mediana em meses (variação)	Não atingida (2,1+, 13,4+)
% em andamento	65%‡
Tempo até a resposta†	
Mediana em meses (variação)	2,1 (1,4; 6,2)
SLP§	
Mediana em meses (IC 95%)	6,3 (2,1; 10,7)
Taxa de SLP em 6 meses	53%
SG§	
Taxa de SG em 12 meses	60%

* Com base em todos os pacientes tratados (n = 61), com avaliação de revisão independente e RECIST 1.1

† Com base em pacientes (n = 26) com resposta confirmada por revisão independente

‡ Inclui 17 pacientes com respostas em andamento de 6 meses ou mais

§ Com base em todos os pacientes tratados (n = 61)

NA = não disponível

Resultados semelhantes de TRO foram observados em outro grupo de pacientes (n = 25) com PPT maior ou igual a 50% tratado com KEYTRUDA® na dose de 2 mg/kg a cada três semanas no estudo KEYNOTE-001.

KEYNOTE-671: Estudo controlado para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes com CPCNP ressecável

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia a base de platina administrada como tratamento neoadjuvante e continuado como tratamento adjuvante em monoterapia foi investigada no KEYNOTE-671, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade foram CPCNP de estágio II, IIIA ou IIIB (N2) não previamente tratado e ressecável em acordo com a 8ª edição do AJCC, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Pacientes com doença autoimune ativa que exigisse terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que exigisse imunossupressão eram ineligíveis. A randomização foi estratificada por estágio (II vs. III), expressão tumoral PD-L1 (PPT ≥ 50% ou < 50%), histologia (escamosa vs. não escamosa) e região geográfica (Ásia Oriental vs. Ásia não Oriental).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes grupos de tratamento:

- Grupo de tratamento A: KEYTRUDA® 200 mg neoadjuvante no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² no Dia 1 ou gencitabina 1000 mg/m² nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias por até 4 ciclos. Após a cirurgia, KEYTRUDA® 200 mg foi administrado a cada 3 semanas por até 13 ciclos.
- Grupo de tratamento B: placebo neoadjuvante no Dia 1 em combinação com cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² no Dia 1 ou gencitabina 1000 mg/m² nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias por até 4 ciclos. Após a cirurgia, o placebo foi administrado a cada 3 semanas por até 13 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por infusão intravenosa. O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a conclusão do tratamento (17 ciclos), progressão da doença que impediu a cirurgia definitiva, recorrência da doença na fase adjuvante, progressão da doença para aqueles que não foram submetidos à cirurgia ou tiveram ressecção incompleta e entraram na fase adjuvante, ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi realizada na linha de base, Semana 7 e Semana 13 na

fase neoadjuvante e dentro de 4 semanas antes do início da fase adjuvante. Após o início da fase adjuvante, a avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 16 semanas até o final do ano 3 e, posteriormente, a cada 6 meses.

Os desfechos primários de resultado de eficácia foram SG e sobrevida livre de evento (SLE) avaliada pelo investigador. Os desfechos secundários de resultados de eficácia foram taxa de resposta patológica completa (RPC) e taxa de resposta patológica maior (mPR), avaliadas por revisão cega independente de patologia (BIPR).

Um total de 797 pacientes no KEYNOTE-671 foram randomizados: 397 pacientes para o braço KEYTRUDA® e 400 para o braço placebo. As características iniciais foram: idade mediana de 64 anos (intervalo: 26 a 83), 45% com 65 anos ou mais; 71% masculino; 61% brancos, 31% asiáticos e 2,0% negros. Sessenta e três por cento e 37% tiveram desempenho ECOG de 0 ou 1, respectivamente; 30% tinham estágio II e 70% tinham doença em estágio III; 33% PPT ≥50% e 67% PPT <50%; 43% tinham tumores com histologia escamosa e 57% tinham tumores com histologia não escamosa; 31% eram da região do Leste Asiático.

Oitenta e um por cento dos pacientes no braço de quimioterapia contendo KEYTRUDA® em combinação com platina tiveram cirurgia definitiva em comparação com 76% dos pacientes no braço de quimioterapia contendo platina.

O estudo demonstrou melhoras estatisticamente significativas na SG e SLE para pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de monoterapia com KEYTRUDA® em comparação com pacientes randomizados para placebo em combinação com quimioterapia contendo platina seguida de placebo sozinho. Resultados de eficácia da SG com mediana do tempo de acompanhamento de 29,8 meses (intervalo: 0,4 a 62,0 meses) estão resumidos na Tabela 12 e Figura 17. Resultados de eficácia da SLE, RPC e mPR com mediana do tempo de acompanhamento de 21,4 meses (intervalo: 0,4 a 50,6 meses) estão resumidos na Tabela 12.

Tabela 12: Resultados de Eficácia no KEYNOTE-671

Desfecho	KEYTRUDA® com quimioterapia/KEYTRUDA® n=397	Placebo com quimioterapia/Placebo n=400
SG		
Número de pacientes com evento (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediana em meses* (IC de 95%)	NA (NA; NA)	52,4 (45,7; NA)
Razão de Risco† (IC de 95%)	0,72 (0,56; 0,93)	
Valor de p‡	0,00517	
SLE		
Número de pacientes com evento (%)	139 (35%)	205 (51%)
Mediana em meses* (IC de 95%)	NA (34,1; NA)	17,0 (14,3; 22,0)
Razão de Risco† (IC de 95%)	0,58 (0,46; 0,72)	
Valor de p‡	< 0,0001	
RPC		
Número de pacientes com RPC	72	16
Taxa de RPC (%), (IC de 95%)	18,1 (14,5; 22,3)	4,0 (2,3; 6,4)
Estimativa da diferença de tratamento (%), (IC de 95%)§	14,2 (10,1; 18,7)	
Valor de p	< 0,0001	
mPR		
Número de pacientes com mPR	120	44
Taxa de mPR (%), (IC de 95%)	30,2 (25,7; 35,0)	11,0 (8,1; 14,5)
Estimativa da diferença de tratamento (%), (IC de 95%)§	19,2 (13,9; 24,7)	
Valor de p	< 0,0001	

* Baseado na estimativa de *Kaplan-Meier*

† Baseado no modelo de regressão de Cox com tratamento como uma covariável estratificada por estágio, expressão tumoral PD-L1, histologia e região geográfica

‡ Baseado no teste de *log-rank* estratificado

§ Baseado no método de *Miettinen e Nurminen* estratificado por estágio, expressão de PD-L1 do tumor, histologia e região geográfica

NA = não alcançado

A análise final da SLE foi realizada com uma mediana de duração de acompanhamento de 29,8 meses após 422 eventos em pacientes (174 para o braço de KEYTRUDA® e 248 para o braço placebo). A mediana da SLE foi de 47,2 meses (IC de 95%: 32,9; NA) para o braço de KEYTRUDA® e 18,3 meses (IC de 95%: 14,8; 22,1) para o braço placebo. A RR da SLE foi de 0,59 (IC de 95%: 0,48; 0,72). Veja a Figura 18.

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no KEYNOTE 671 (População Intenção de Tratar)

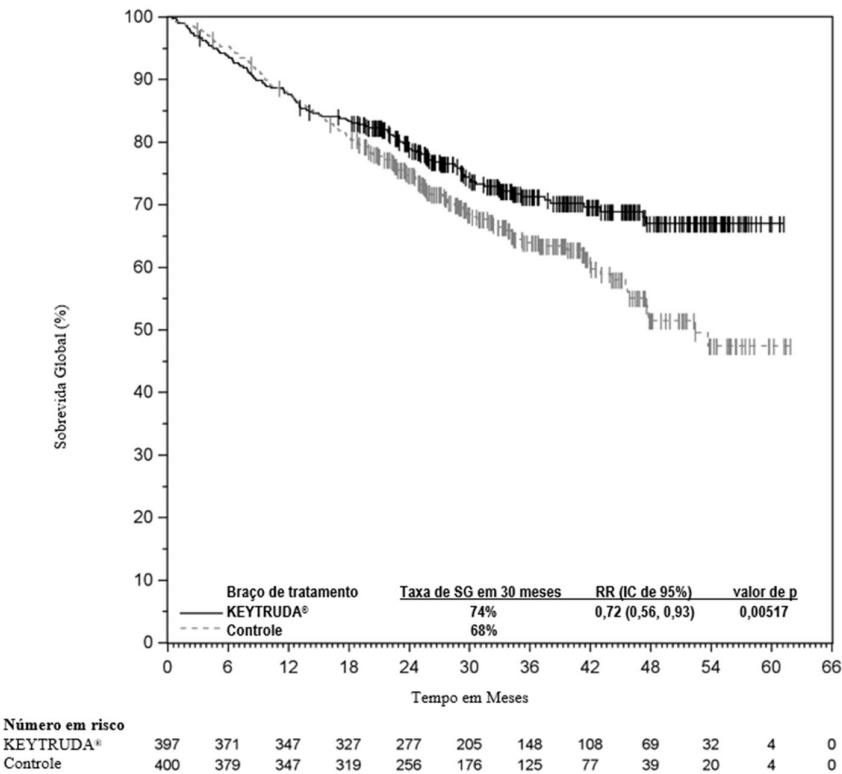
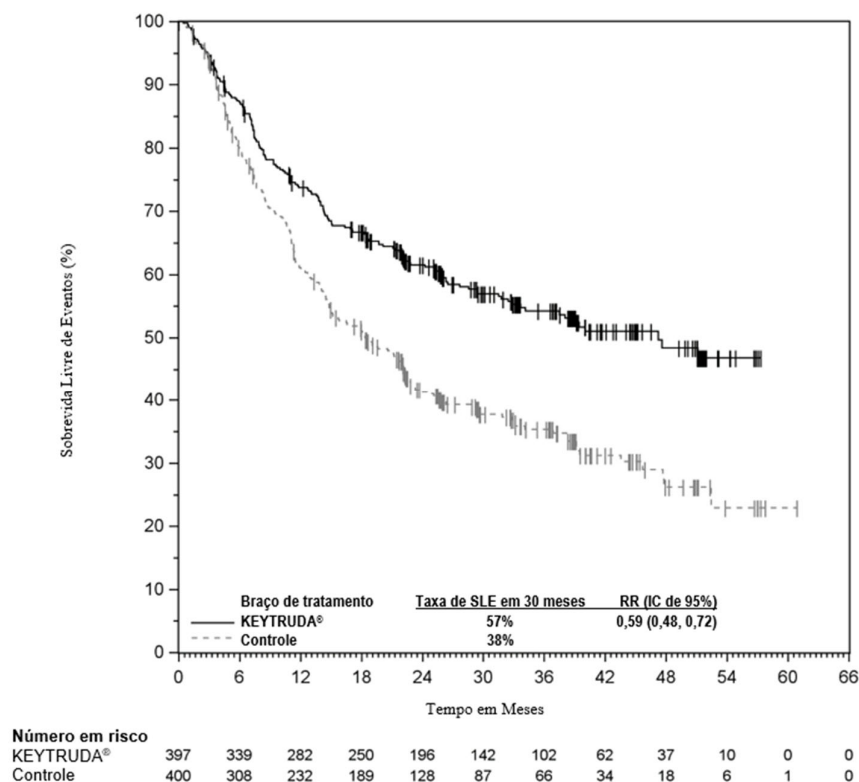


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Eventos por Braço de Tratamento no KEYNOTE 671 (População Intenção de Tratar)



KEYNOTE-091: Estudo controlado para o tratamento adjuvante de pacientes com CPCNP ressecado

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-091, um estudo multicêntrico, randomizado, triplo-cego e controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade, de acordo com a 7ª edição do AJCC, foram CPCNP estágio IB (T2a ≥ 4 cm), II ou IIIA totalmente ressecado, independentemente do status de expressão de PD-L1 do tumor, sem radioterapia neoadjuvante prévia e/ou quimioterapia neoadjuvante, e sem radioterapia adjuvante prévia ou planejada para a malignidade atual. Os pacientes podem ou não ter recebido quimioterapia adjuvante. Pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica em até 2 anos de tratamento; uma condição médica que exigia imunossupressão; ou que receberam mais de 4 ciclos de quimioterapia adjuvante foram inelegíveis. A randomização foi estratificada por estágio (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adjuvante (sem quimioterapia adjuvante vs. quimioterapia adjuvante), status de PD-L1 (PPT < 1% [negativo] vs. PPT 1-49% vs. TPS ≥ 50%) e região geográfica (Europa Ocidental vs. Europa Oriental vs. Ásia vs. Resto do Mundo). Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg ou placebo por via intravenosa a cada 3 semanas.

O tratamento continuou até recorrência da doença definida pelo RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou por aproximadamente um ano (18 doses). Os pacientes foram submetidos a exames de imagem a cada 12 semanas após a primeira dose de KEYTRUDA® no primeiro ano, depois a cada 6 meses nos anos 2 a 3 e, em seguida, anualmente até o final do ano 5. Após o ano 5, os exames de imagem são realizados de acordo com o padrão local de cuidado.

Dos 1.177 pacientes randomizados, 1.010 (86%) receberam quimioterapia adjuvante a base de platina após ressecção. Entre estes 1.010 pacientes, a idade mediana foi de 64 anos (intervalo: 35 a 84), 49% com 65 anos ou mais; 68% do sexo masculino; 77% brancos, 18% asiáticos; 86% fumantes atuais ou ex-fumantes e 39% com status de performance no ECOG de 1. Onze por cento tinham doença em estágio IB, 57% em estágio II e 31% em estágio IIIA. Trinta e nove por cento tinham PD-L1 com PPT < 1% [negativo], 33% tinham PPT 1-49%, e 28% tinham PPT ≥ 50%. Cinquenta e dois por cento eram da Europa Ocidental, 20% da Europa Oriental, 17% da Ásia e 11% do Resto do Mundo.

As medidas dos desfechos primários de eficácia foram a sobrevida livre de doença (SLD) avaliada pelo investigador na população geral e na população com expressão tumoral de PD-L1 com PPT ≥ 50%, onde SLD foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data da primeira recorrência (recorrência local/regional, metástase à distância), uma segunda malignidade, ou morte, o que ocorresse primeiro. As medidas dos desfechos secundários de eficácia foram SLD avaliada pelo investigador na população com expressão tumoral de PD-L1 com PPT ≥ 1% e SG na população geral e nas populações com expressão tumoral de PD-L1 com PPT ≥ 50% e PPT ≥ 1%.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa de SLD na população geral em uma análise interina pré-especificada [RR=0,76 (IC de 95%: 0,63, 0,91; p=0,0014)] para pacientes randomizados para o braço KEYTRUDA® em comparação com pacientes randomizados para o braço placebo. Em uma análise exploratória de subgrupo de 167 pacientes (14%) que não receberam quimioterapia adjuvante, a RR da SLD foi de 1,25 (IC de 95%: 0,76, 2,05). No momento da análise, os resultados de SG não estavam

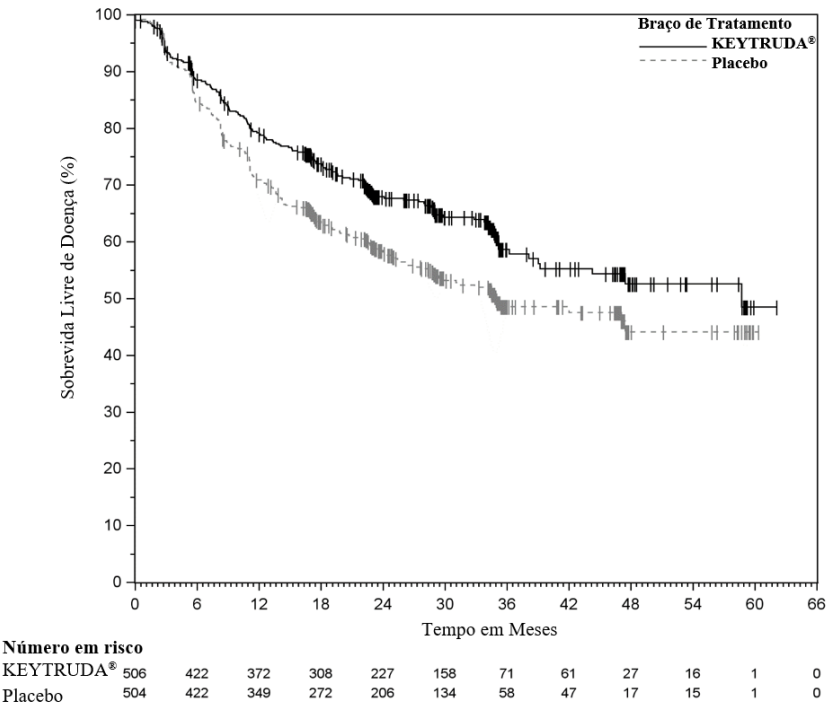
maduros (18% com eventos na população geral). O tempo médio de acompanhamento foi de 32,4 meses (intervalo: 0,6 a 68 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 13 e na Figura 19.

Tabela 13: Resultados de Eficácia no KEYNOTE-091 para pacientes que receberam quimioterapia adjuvante

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=506	Placebo n=504
SLD		
Número (%) de pacientes com evento	177 (35%)	231 (46%)
Mediana em meses (IC de 95%)	58,7 (39,2, NA)	34,9 (28,6, NA)
Razão de risco* (IC de 95%)	0,73 (0,60, 0,89)	

* Baseado no modelo de regressão de Cox univariado não estratificado
NA = não alcançado

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Doença no KEYNOTE-091 para pacientes que receberam quimioterapia adjuvante



Mesotelioma Pleural Maligno

KEYNOTE-483: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com MPM irresssecável avançado ou metastático não tratado

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia à base de platina foi investigada no KEYNOTE-483, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, com controle ativo. O critério de elegibilidade chave era MPM irresssecável avançado ou metastático sem terapia sistêmica prévia para doença avançada/metastática. Os pacientes foram elegíveis independentemente da expressão tumoral de PD-L1. Pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica dentro de 3 anos de tratamento ou uma condição médica que exigiu de imunossupressão eram inelegíveis. Randomização foi estratificada pelo subtipo histológico (epiteloide versus não epiteloide). Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todas as medicações do estudo foram administradas por infusão intravenosa:

- KEYTRUDA® 200 mg com pemetrexede 500 mg/m² e cisplatina 75mg/m² ou carboplatina ASC 5-6 mg/mL/min no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por até 6 ciclos, seguido de KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas. KEYTRUDA® foi administrado antes da quimioterapia no dia 1.
- Pemetrexede 500 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina ASC 5-6 mg/mL/min no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por até 6 ciclos.

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença como determinado pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 modificado para mesotelioma (mRECIST), toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. Avaliação do status do tumor foi realizada a cada 6 semanas por 18 semanas, seguida de cada 12 semanas a partir de então.

Entre os 440 pacientes no KEYNOTE-483 (222 pacientes para o braço de KEYTRUDA® em combinação e 218 para o braço de quimioterapia), as características de base eram: idade mediana de 70 anos (77% com idade de 65 anos ou mais); 76% homens; 79% brancos, 21% não reportaram ou desconhecido; 2% hispânicos ou latinos; e 47% e 53% com status de performance ECOG de 0 e 1, respectivamente. Setenta e oito por cento tinham histologia epitelioide e 22% tinham histologia não epitelioide.

A medida de desfecho primário de eficácia foi SG. As medidas adicionais de desfecho de eficácia foram SLP, TRO e DR, conforme avaliado pelo BICR usando mRECIST. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG, SLP e TRO nos pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia comparado aos pacientes randomizados para quimioterapia apenas. A mediana do tempo de acompanhamento foi 17 meses (intervalo: 0,8 – 60,3 meses). A Tabela 14 e Figuras 20 e 21 resumem os resultados de eficácia principais para o KEYNOTE-483.

Tabela 14: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-483

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a casa 3 semanas + pemetrexede + quimioterapia à base de platina (n=222)	Pemetrexede + quimioterapia à base de platina (n=218)
SG*		
Número de pacientes com evento (%)	167 (75%)	175 (80%)
Razão de risco† (IC de 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor de p‡	0,0162	
Mediana em meses (IC de 95%)	17,3 (14,4; 21,3)	16,1 (13,1; 18,2)
SLP*.§		
Número de pacientes com evento (%)	190 (86%)	166 (76%)
Razão de risco† (IC de 95%)	0,80 (0,65; 0,99)	
Valor de p‡	0,0194	
Mediana em meses (IC de 95%)	7,1 (6,9; 8,1)	7,1 (6,8; 7,7)
Taxa de Resposta Objetiva§,¶		
TRO % (IC de 95%)	52% (45,5; 59,0)	29% (23,0; 35,4)
Número de resposta completa (%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Número de resposta parcial (%)	115 (52%)	63 (29%)
Valor de p#	<0,00001	
Duração de Resposta*.§,¶		
Mediana em meses (intervalo)	6,9 (1,2+; 38,9+)	6,8 (1,4+; 25,1+)
% com duração ≥ 12 meses ^ß	23%	13%

* Com base na análise final

† Com base no modelo de regressão de Cox com método de Efron de manipulação de vínculos com tratamento como uma covariável estratificada por subtipo histológico na randomização (epitelioide vs outros subtipos)

‡ Com base no teste log-rank estratificado

§ Avaliado pelo BICR usando mRECIST

¶ Com base na análise interina

Com base no método de Miettinen & Nurminen estratificado por subtipo histológico na randomização (epitelioide vs outros subtipos)

¶ Com base nos pacientes com uma melhor resposta geral conforme confirmado por resposta completa ou parcial; n=117 para pacientes no braço de KEYTRUDA® em combinação; n=64 para pacientes no braço de quimioterapia

β Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global em KEYNOTE-483

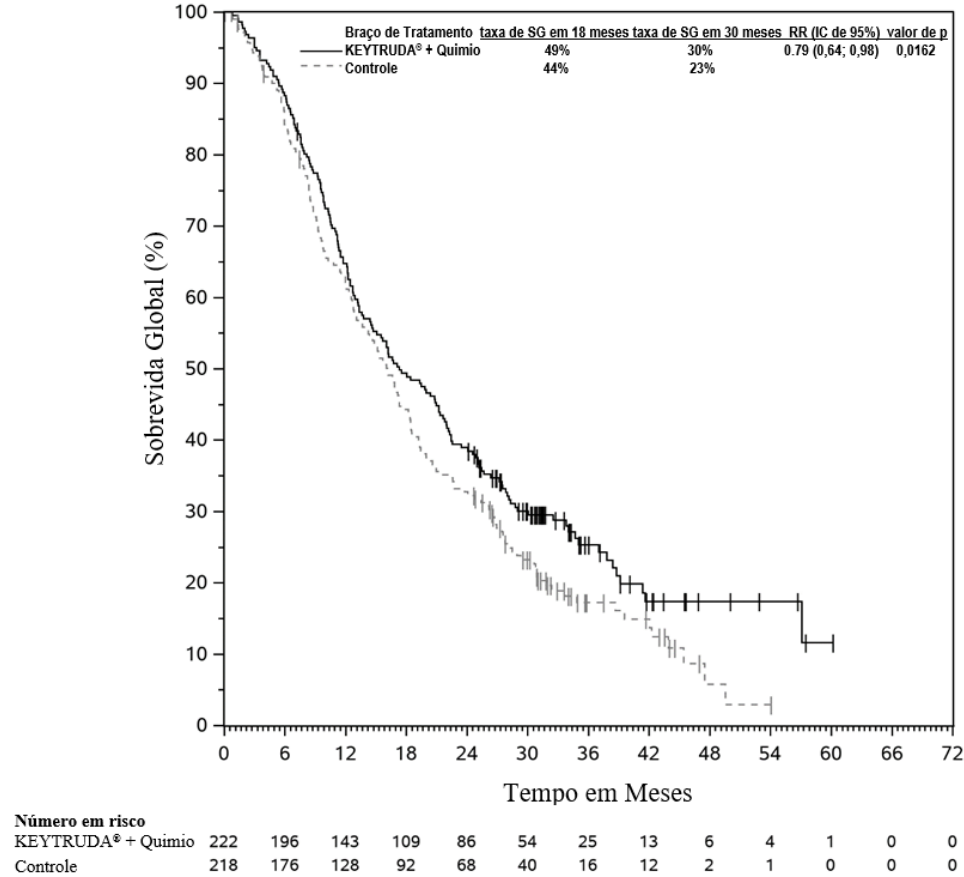
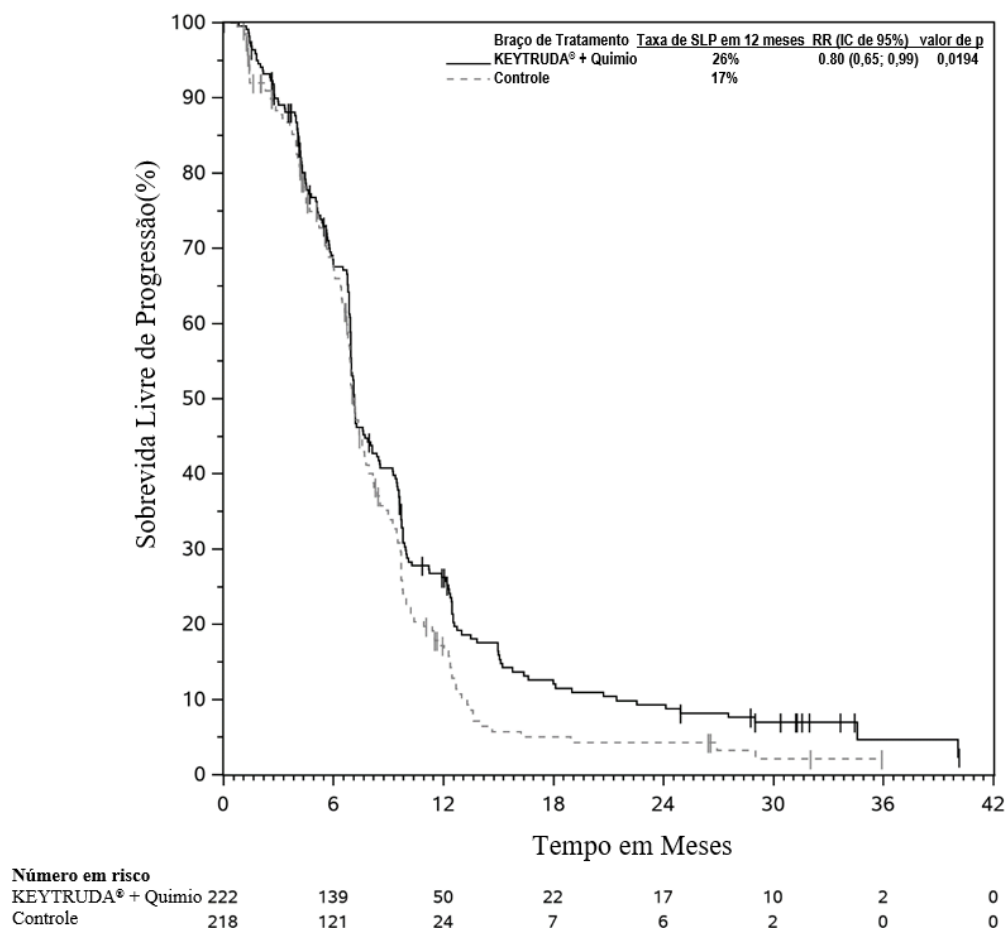


Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-483



Em uma análise exploratória pré-especificada com base na histologia, no subgrupo de pacientes com histologia epitelióide ($n = 345$), a razão de risco (RR) para SG foi de 0,89 (IC de 95%: 0,70, 1,13), com SG mediana de 19,8 meses em KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia e 18,2 meses em quimioterapia isolada. No subgrupo de pacientes com histologia não epitelióide ($n = 95$), a RR para SG foi de 0,57 (IC de 95%: 0,36, 0,89), com SG mediana de 12,3 meses em KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia e 8,2 meses em quimioterapia isolada.

Carcinoma urotelial

KEYNOTE-A39: Estudo controlado de terapia combinada com enfortumabe vedotina em pacientes com carcinoma urotelial

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina foi investigada no KEYNOTE A39, um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, controle ativo que incluiu 886 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático elegíveis à platina. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão, metástases ativas no SNC, neuropatia sensorial ou motora contínua Grau ≥ 2 , ou diabetes descompensada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ ou HbA1c $\geq 7\%$ com sintomas de diabetes associados. Pacientes foram considerados inelegíveis à cisplatina se eles tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: taxa de filtração glomerular 30-59 mL/min, ECOG PS ≥ 2 , perda de audição Grau ≥ 2 ou insuficiência cardíaca classe III da NYHA. Os pacientes randomizados para o braço de gencitabina e quimioterapia à base de platina foram autorizados a receber imunoterapia de manutenção. A randomização foi estratificada pela elegibilidade de cisplatina (elegível ou inelegível), expressão de PD-L1 [alto (PPC ≥ 10) ou baixo (PPC <10)] e metástases hepáticas (presentes ou ausentes). Pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todas medicações do estudo foram administradas por infusão intravenosa.

- KEYTRUDA® 200 mg por 30 minutos no dia 1 e enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. KEYTRUDA® foi administrado aproximadamente 30 minutos após o enfortumabe vedotina.
- Gencitabina 1000 mg/m² nos dias 1 e 8 e a escolha do investigador de cisplatina 70 mg/m² ou carboplatina (AUC 4,5 ou 5 mg/mL/min de acordo com os guias locais) no dia 1 de cada ciclo de 21 dias.

O tratamento com KEYTRUDA® e enfortumabe vedotina continuou até a progressão da doença definida no RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou, para KEYTRUDA®, um máximo de 35 ciclos (até aproximadamente 2 anos). O tratamento foi permitido além da progressão da doença definida no RECIST v1.1, caso o investigador do tratamento considerasse que o paciente estava obtendo benefício clínico e o tratamento era tolerado. No braço controle o tratamento com gencitabina e cisplatina ou carboplatina foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável por até 6 ciclos. Avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas por 18 meses e posteriormente a cada 12 semanas. As principais medidas de resultado de eficácia foram SLP conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST v1.1 e SG. As medidas de resultado adicionais foram TRO e DR conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST v1.1 e tempo para progressão da dor (TPD).

As características da população do estudo eram: idade mediana de 69 anos (intervalo: 22 a 91), 77% homens e 67% brancos, 22% eram asiáticos, 1% eram negros ou afro-americanos, e 9% eram desconhecidos ou de outra raça; 12% hispânicos ou latinos. 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% dos pacientes tinham um tumor primário no trato superior. Cinquenta e quatro por cento foram elegíveis à cisplatina, 58% eram alto expressores de PD-L1, e 72% dos pacientes tinham metástase visceral, incluindo 22% com metástase hepática. Vinte por cento tinham função renal normal, e 37%, 41% e 2% foram caracterizados com insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Os pacientes tinham um status de performance basal do ECOG de 0 (49%), 1 (47%) ou 2 (3%). Oitenta e cinco por cento dos pacientes tinham histologia do carcinoma de células transicionais (CCT), 2% tinham CCT com outra histologia e 6% tinham CCT com diferenciação escamosa.

Trinta e dois por cento dos pacientes recebendo KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina passou a receber terapias subsequentes relacionadas ao câncer, comparado a 70% do braço de gencitabina e quimioterapia à base de platina. Trinta e dois por cento dos pacientes no braço de gencitabina e quimioterapia à base de platina recebeu imunoterapia de manutenção, e 26% recebeu imunoterapia como primeira terapia subsequente após progressão da doença.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG, SLP e TRO nos pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina comparado com pacientes randomizados para gencitabina e quimioterapia à base de platina. Os resultados de eficácia foram consistentes entre todos os subgrupos de pacientes pre-especificados.

A mediana do tempo de acompanhamento para os 442 pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina foi 17,3 meses (intervalo: 0,3 a 37,2 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 15 e Figuras 22 e 23.

Tabela 15: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-A39

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas em combinação com enfortumabe vedotina n=442	Gencitabina + quimioterapia à base de platina com ou sem imunoterapia de manutenção n=444
SG		
Número de pacientes com eventos (%)	133 (30%)	226 (51%)
Mediana em meses (IC de 95%)	31,5 (25,4; NA)	16,1 (13,9; 18,3)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
Valor de p†	<0,0001	
SLP		
Número de pacientes com eventos (%)	223 (50%)	307 (69%)
Mediana em meses (IC de 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
Valor de p†	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva‡		
TRO§ % (IC de 95%)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
Valor de p¶	<0,0001	
Resposta Completa	29%	12%
Resposta Parcial	39%	32%
Doença Estável	19%	34%
Taxa de Controle da Doença#	86%	78%
Duração de resposta		
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)
% com duração ≥6 meses ^b	86%	61%
% com duração ≥12 meses ^b	67%	35%
% com duração ≥18 meses ^b	60%	19%

* Baseado no modelo de regressão de risco proporcionais de Cox estratificado

† Valor de p bilateral baseado no teste *log-rank* estratificado

‡ Inclui apenas pacientes com doença mensurável na linha de base

§ Baseado em pacientes com melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou parcial

¶ Valor de p bilateral com base no teste de *Cochran-Mantel-Haenszel* estratificado pela expressão de

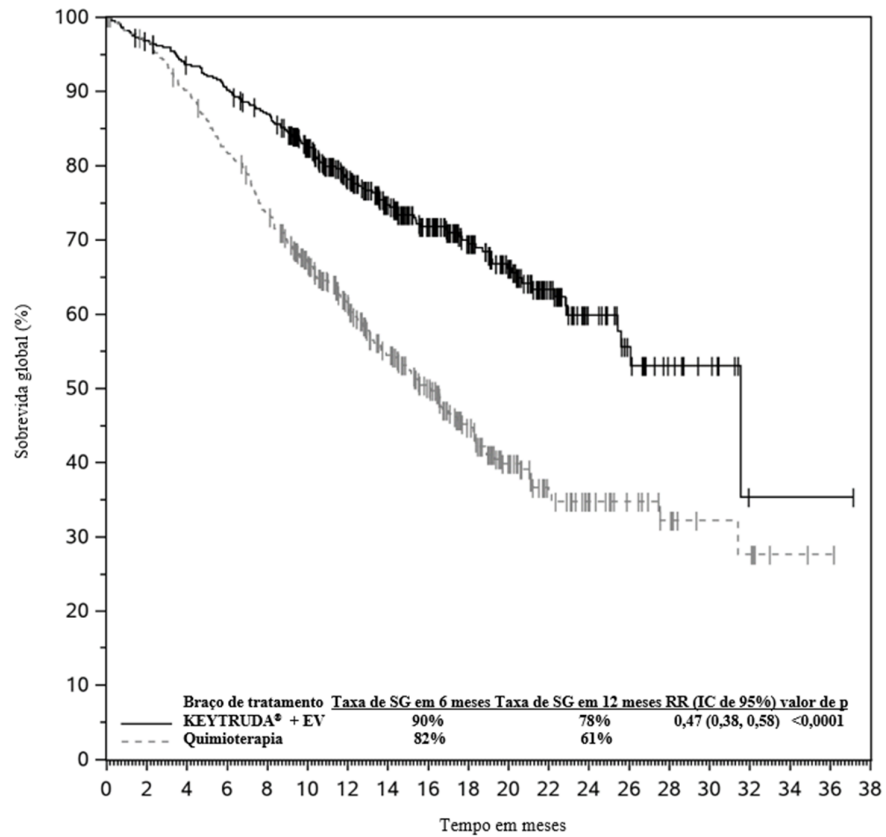
PD-L1, elegibilidade à cisplatina e metástases hepáticas

Baseado na melhor resposta de doença estável ou melhor

^b Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

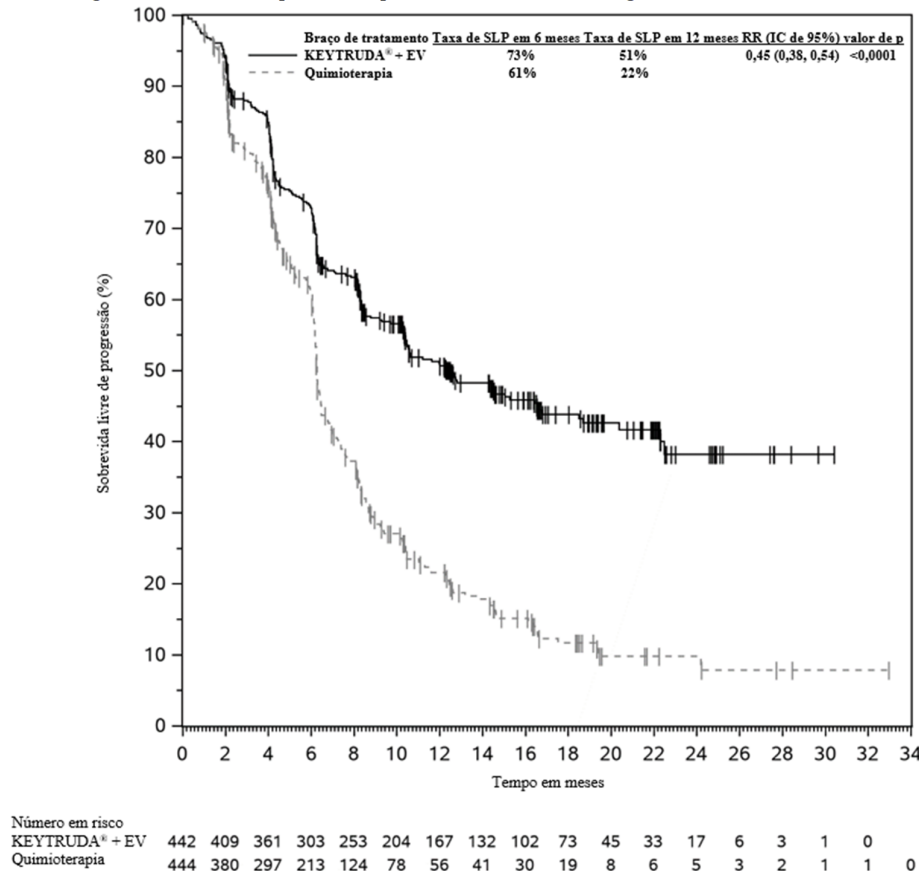
NA = Não Atingida

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global no KEYNOTE-A39



Número em risco	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
KEYTRUDA® + EV																				
Quimioterapia	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-A39



KEYNOTE-869: Estudo aberto de terapia combinada com enfortumabe vedotina em pacientes com carcinoma urotelial ineligíveis à quimioterapia contendo cisplatina

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina foi investigado no KEYNOTE-869, um estudo de fase 1b/2, multicorte, multicêntrico que incluiu 121 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, que foram ineligíveis à cisplatina e não receberam terapia contendo platina no cenário de localmente avançado ou metastático. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão, metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora contínua $\geq$ Grau 2 ou diabetes descompensada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq$ 8% ou HbA1c $\geq$ 7% com sintomas de diabetes associados. A ineligibilidade à cisplatina para pacientes na coorte de escalonamento de dose foi determinada pelo investigador. Pacientes na coorte A foram considerados ineligíveis à cisplatina se eles tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: depuração de creatinina basal 30-59 mL/min, ECOG PS $\geq$ 2, perda/disfunção auditiva, idade ou alergia à cisplatina. Pacientes na coorte K foram considerados ineligíveis à cisplatina se eles tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: taxa de filtração glomerular 30-59 mL/min, ECOG PS $\geq$ 2, perda de audição Grau $\geq$ 2 ou insuficiência cardíaca classe III da NYHA.

Os pacientes foram tratados na coorte de escalonamento de dose (n=5) e na coorte A (n=40) com KEYTRUDA® 200 mg por 30 minutos no dia 1 e enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias, ou na coorte K (n = 76) onde pacientes foram estratificados pela ausência ou presença de metástases hepáticas e ECOG performance status e, em seguida, randomizados (1:1) para KEYTRUDA® 200 mg por 30 minutos no dia 1 e enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias, ou enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias em monoterapia (n=73).

O tratamento com KEYTRUDA® e enfortumabe vedotina continuou até a progressão da doença definida no RECIST v1.1, toxicidade inaceitável ou para um máximo de 35 ciclos de KEYTRUDA® (aproximadamente 2 anos). O tratamento foi permitido além da progressão da doença definida no RECIST v1.1, se o investigador do tratamento considerasse que o paciente estivesse obtendo benefício clínico e o tratamento fosse tolerado. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas por um ano e posteriormente a cada 12 semanas. As medidas de resultado de eficácia principais foram TRO e DR conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST v1.1.

As características da população do estudo eram: idade mediana de 71 anos, 74% homens e 85% brancos. Noventa e oito por cento tinham doença M1 e 3% tinham doença M0. Sessenta e três por cento tinham um tumor primário no trato inferior e 37% dos pacientes tinham um tumor primário no trato superior. Oitenta e quatro por cento dos pacientes tinham metástase visceral, incluindo 22% com metástase hepática. Entre os 121 pacientes, 108 pacientes foram avaliados para expressão de PPC, dos quais 57% eram PPC < 10 e 43% eram PPC $\geq$ 10. Sessenta por cento dos pacientes tinham depuração de creatinina basal < 60 mL/min e $\geq$ 30 mL/min, 85% tinham ECOG PS de 0-1 e 15% ECOG PS de 2. Trinta e nove por cento dos pacientes tinham histologia do carcinoma de células transicionais (CCT), 13% tinham CCT com diferenciação escamosa e 48% tinham CCT com outras variantes histológicas.

A mediana do tempo de acompanhamento para os pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina no coorte K foi de 14,8 meses (intervalo: 0,6 a 26,2 meses) e para a coorte de escalonamento de dose e coorte A foi 44,7 meses (intervalo: 0,7 a 52,4 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 16.

Tabela 16: Resultados de eficácia do KEYNOTE-869

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas em combinação com enfortumabe vedotina Coorte K n=76	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas em combinação com enfortumabe vedotina Escalonamento de dose e coorte A n=45
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO (95% IC)	65% (53; 75)	73% (58; 85)
Taxa de resposta completa	11%	16%
Taxa de resposta parcial	54%	58%
Duração da Resposta		
Mediana em meses (intervalo)	NA (1,2; 24,2+)	22,1 (1,0+; 46,3+)
% com duração ≥ 6 meses*	84%	74%
Tempo para resposta		
Mediana em meses (faixa)	2,1 (1,1; 6,6)	1,9 (1,1; 13,2)

* Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

NA = não alcançado

Na análise de eficácia combinada de escalonamento de dose/coorte A e coorte K (n = 121), TRO foi 68% (95% IC: 59, 76) com taxas de resposta completa e parcial de 12% e 55%, respectivamente. Entre os pacientes respondentes, 80% tinham respostas de 6 meses ou mais (baseado na estimativa de Kaplan-Meier).

No coorte K, pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina mantiveram sua qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), conforme avaliado pelo European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core QoL Assessment (EORTC QLQ-C30), Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) e o European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L).

KEYNOTE-045: Estudo controlado em pacientes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia à base de platina

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-045, um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), com controle ativo, que incluiu pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de compostos de platina. Pacientes com doença autoimune ou qualquer condição clínica com necessidade de imunossupressão não foram considerados elegíveis para este estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber KEYTRUDA® na dose de 200 mg a cada 3 semanas (n=270) ou, conforme o critério do pesquisador, uma das seguintes opções de esquema de quimioterapia, todas administradas por via intravenosa a cada 3 semanas (n=272): paclitaxel em dose de 175 mg/m² (n=84), docetaxel em dose de 75 mg/m² (n=84), ou vinflunina em dose de 320 mg/m² (n=87). Os pacientes receberam KEYTRUDA® até a ocorrência de toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença poderiam ser tratados por até 24 meses. A avaliação de *status* do tumor foi realizada 9 semanas após a randomização e, a partir de então, a cada 6 semanas ao longo do primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas. Os principais resultados de eficácia foram SG e SLP, conforme avaliado por BICR, conforme RECIST v1.1. As medidas adicionais de resultado de eficácia foram TRO, conforme avaliado via BICR, de acordo com RECIST v1.1, além da duração da resposta.

Dentre os 542 pacientes distribuídos de forma randômica, as características da população do estudo eram: idade mediana de 66 anos (variação: 26 a 88), 58% com idade a partir de 65 anos; 74% do sexo masculino; 72% brancos, 23% asiáticos; 42% com performance status no ECOG de 0 e 56% com performance status no ECOG de 1; e 96% com doença em M1 e 4% com doença em M0. Oitenta e sete por cento dos pacientes apresentavam metástases viscerais, incluindo 34% com metástase hepática. Oitenta e seis por cento apresentavam tumor primário do trato inferior e 14% apresentavam tumor primário do trato superior. Quinze por cento dos pacientes apresentaram progressão da doença após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à base de platina, como linha de tratamento mais recente. Vinte e um por cento deles receberam 2 ou mais esquemas sistêmicos no contexto metastático. Setenta e seis por cento dos pacientes receberam cisplatina previamente, 23% receberam anteriormente carboplatina e 1% foi tratado com outros esquemas à base de platina.

A Tabela 17 resume as principais medidas de eficácia. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa de SG e TRO em pacientes distribuídos de forma randômica para receber KEYTRUDA®, em comparação à quimioterapia (veja Tabela 17). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao SLP entre KEYTRUDA® e quimioterapia. Na análise interina pré-especificada, o período mediano de acompanhamento deste estudo foi de 9,0 meses (intervalo: 0,2 a 20,8 meses).

Tabela 17: Resultados de Eficácia em Pacientes com Carcinoma Urotelial Previamente Tratados com Quimioterapia

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
SG		
Número (%) de pacientes com o evento (mortes)	155 (57%)	179 (66%)
Razão de risco* (IC 95%)	0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p [†]	0,002	
Mediana em meses (IC 95%)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
SLP [‡]		
Número (%) de pacientes com o evento	218 (81%)	219 (81%)
Razão de risco (IC 95%)	0,98 (0,81; 1,19)	
Valor de p [†]	0,416	
Mediana em meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Taxa de Resposta Objetiva [‡]		
TRO % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
Resposta Completa	7%	3%
Resposta Parcial	14%	8%
Valor de p [§]	0,001	
Duração da resposta ^{†*§}		
Mediana da duração da resposta em meses (variação)	Não atingida (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Número (%) de pacientes com duração ≥6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%) de pacientes com duração ≥12 meses	14 (68%)	3 (35%)

* Razão de risco (KEYTRUDA® em comparação à quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

† Com base no teste de *Log rank* estratificado

‡ Avaliado por BICR com uso de RECIST 1.1

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen

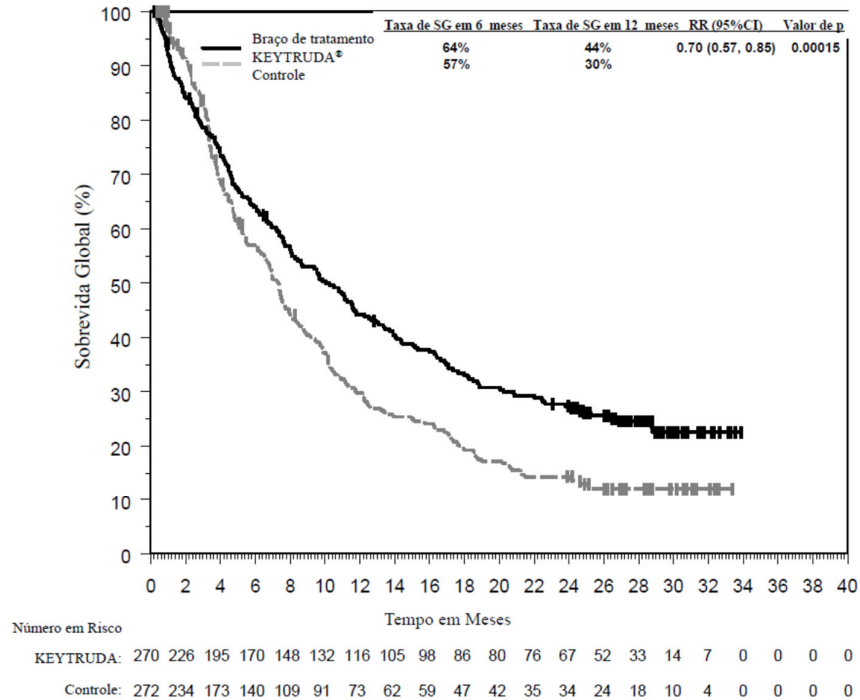
¶ Com base em pacientes com uma resposta global melhor, conforme resposta parcial ou completa

Com base na estimativa de Kaplan-Meier

A análise final de SG foi realizada 13,6 meses após a análise interina com eventos de 419 pacientes (200 para KEYTRUDA® e 219 para quimioterapia). A mediana de SG foi de 10,1 meses (IC 95%: 8,0; 12,3) para KEYTRUDA® e 7,3 meses (IC 95%: 6,1; 8,1) para quimioterapia. A RR da SG foi de 0,70 (IC 95%: 0,57; 0,85; p<0.001). Vide Figura 24. Na análise final não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e quimioterapia em relação a SLP.

Na análise final, entre os 57 pacientes com resposta e que receberam KEYTRUDA® versus 30 pacientes com resposta e que receberam quimioterapia, a duração de resposta mediana não foi atingida (faixa 1,6+ a 30,0+ meses) em pacientes que receberam KEYTRUDA® versus 4,4 meses (faixa 1,4+ à 29,9+ meses) em pacientes que receberam quimioterapia. Em pacientes que receberam KEYTRUDA®, 84 % tiveram resposta de 6 meses ou mais e 68% tiveram respostas de 12 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) versus 47% que tiveram resposta de 6 meses ou mais e 35% que tiveram resposta de 12 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) em pacientes que receberam quimioterapia. As taxas de resposta completa e parcial foram 9% e 12%, respectivamente em pacientes que receberam KEYTRUDA® versus 3% e 8%, respectivamente em pacientes que receberam quimioterapia.

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no Estudo KEYNOTE-045 (População de Intenção de Tratar)



Os resultados relatados por pacientes (PROs) foram avaliados utilizando o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30). Um tempo prolongado até deterioração status de saúde global no EORTC QLQ-C30/score QoL foi observado em pacientes tratados com pembrolizumabe comparados à quimioterapia de escolha do investigador (RR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Durante 15 semanas de acompanhamento, pacientes tratados com pembrolizumabe tiveram um status de saúde global/QoL estável enquanto aqueles tratados com a quimioterapia de escolha do investigador tiveram um declínio no status de saúde global/QoL. Esses resultados devem ser interpretados no contexto de um desenho de estudo aberto e portanto, levados cautelosamente.

KEYNOTE-052: Estudo aberto em pacientes com carcinoma urotelial ineligíveis à quimioterapia à base de cisplatina

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no estudo KEYNOTE-052, um estudo multicêntrico, aberto, que incluiu pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina. Este estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou qualquer condição clínica com necessidade de imunossupressão.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® na dose de 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com pembrolizumabe poderia ser reiniciado para progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação de *status* do tumor foi realizada 9 semanas após a primeira dose e, a partir de então, a cada 6 semanas ao longo do primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas. O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi TRO avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1. As medidas secundárias de eficácia foram duração de resposta, SLP e SG.

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 tiveram doença em M1, 12% com doença em M0. Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais, incluindo 21% com metástases hepáticas. As razões para ineligibilidade da cisplatina incluíram: depuração de creatinina basal <60 mL/min (50%), performance status no ECOG de 2 (32%), performance status no ECOG de 2 e depuração de creatinina basal <60 mL/min (9%), e outros (insuficiência cardíaca Classe III, neuropatia periférica Grau 2 ou superior, perda auditiva Grau 2 ou superior; 9%). Noventa por cento dos pacientes não tiveram tratamento prévio, e 10% receberam tratamento prévio adjuvante ou neoadjuvante com quimioterapia à base de platina. Oitenta e um por cento tiveram tumor primário no trato inferior e 19% dos pacientes tiveram tumor primário no trato superior.

Entre os 370 pacientes, 30% (n=110) apresentaram tumores que expressaram PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) maior ou igual a 10. O status de PD-L1 foi determinado pelo kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais destes 110 pacientes foram: idade mediana 73 anos, 68% homens e 87% brancos. Oitenta e dois por cento apresentaram doença em M1, e 18% apresentaram doença em M0. Oitenta e um por cento apresentaram tumor primário no trato inferior, e 18% dos pacientes apresentaram tumor primário no trato superior. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais, incluindo 11% com metástase hepática. As razões para ineligibilidade da cisplatina incluíram: depuração de creatinina basal <60 mL/min (45%), performance status no ECOG de 2 (37%), performance status no ECOG de 2 e depuração de creatinina basal <60 mL/min (10%), e 8% devido outras razões (insuficiência cardíaca Classe III, neuropatia periférica Grau 2 ou superior, perda auditiva Grau 2 ou superior).

Noventa por cento dos pacientes não tiveram tratamento prévio, e 10% receberam tratamento prévio adjuvante ou neoadjuvante com quimioterapia à base de platina.

Em uma análise interina pré-especificada, o período mediano de acompanhamento para 370 pacientes tratados com KEYTRUDA® foi de 11,5 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 18 abaixo. Os dados apresentados para pacientes com PD-L1 PPC ≥10 são baseados em uma análise de subgrupo de um estudo de braço único. Um estudo clínico controlado, randomizado confirmatório está em andamento.

Tabela 18: Resultados de Eficácia em Pacientes com Carcinoma Urotelial Inelegíveis à Quimioterapia à Base de Cisplatina

Desfecho	Todos os indivíduos n=370	PD-L1 PPC ≥10 N=110
Taxa de Resposta Objetiva*		
TRO %, (IC 95%)	29% (24; 34)	47% (38; 57)
Taxa de controle da doença†	47%	67%
Resposta completa	8%	19%
Resposta parcial	21%	28%
Doença estável	18%	20%
Duração da Resposta		
Mediana em meses (variação)	Não atingida (1,4+; 27,9+)	Não atingida (1,4+; 26,5+)
% com duração ≥ 6 meses	82%‡	82%
Tempo até a resposta		
Mediana em meses (variação)	2,1 (1,3;9,0)	2.1 (1,3; 4,7)
SLP*		
Mediana em meses (IC 95%)	2,3 (2,1; 3,4)	4.9 (3,8;10,8)
Taxa de SLP em 6 meses	34%	49%
SG*		
Mediana em meses (IC 95%)	11,5 (10,0; 13,3)	18.5 (12,2; ND§)
Taxa de SG em 6 meses	67%	76%

* Avaliado por BICR usando RECIST 1.1

† Baseada na melhor resposta da doença estável ou em uma resposta superior

‡ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier; inclui 85 pacientes com respostas a partir de 6 meses

§ ND = Não disponível

Uma análise foi realizada no estudo KEYNOTE-052 em pacientes que apresentaram PPC PD-L1 < 10 (n=251; 68%) ou ≥ 10 (n=110; 30%). Vide tabela 19 abaixo.

Tabela 19: TRO por expressão de PD-L1

Expressão de PD-L1	% TRO por expressão de PD-L1* (IC 95%)
<10	21 (16,2; 26,7)
≥10	47 (37,7; 57,0)

* BICR – RECIST 1.1

A análise final de TRO foi realizada 9,9 meses após a análise interina com 106 eventos de TRO para todos os pacientes [mediana de acompanhamento de 11,4 meses (intervalo: 0,1, 41,2 meses)]. TRO foi de 29% (IC 95%: 24, 34) e 47% (IC 95%: 38, 57), respectivamente, para todos os indivíduos e indivíduos com PPC ≥10. As taxas de resposta completa e parcial foram 9% e 20%, respectivamente, em todos os indivíduos e 20% e 27%, respectivamente, em indivíduos com PPC ≥10. Na análise final entre os pacientes que responderam, a mediana de duração da resposta foi de 30,1 meses (intervalo 1,4+ a 35,9+ meses) em todos os indivíduos (n = 106) e não atingidos (intervalo 1,4+ a 35,4+ meses) em indivíduos com PPC ≥ 10 (n = 52). As respostas de 6 meses ou mais (com base na estimativa de Kaplan-Meier) foram de 81% e 82%, respectivamente, para todos os indivíduos e indivíduos com PPC ≥10.

KEYNOTE-057: Câncer de bexiga não músculo-invasivo, não responsivo ao BCG e de alto risco

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada no KEYNOTE-057, um estudo multicêntrico, aberto, de braço único em 96 pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), com carcinoma *in-situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam inelegíveis ou optaram por não se submeter à cistectomia. O CBNMI de alto risco e não responsivo ao BCG é definido como a persistência da doença apesar da terapia adequada com BCG, recorrência da doença após um estado inicial livre de tumor após a terapia adequada com BCG, ou doença T1 após curso único de indução de BCG. Antes do tratamento, todos os pacientes receberam terapia adequada de BCG, submeteram-se ao(s) procedimento(s) recente(s) de cistoscopia e ressecção trans-uretral do tumor da bexiga (TURBT) para remover toda doença ressecável (Ta e componentes T1) e assegurar a ausência de doença músculo-invasiva. O CIS residual (componentes Tis) não passível de ressecção completa era aceitável. O estudo excluiu pacientes com doença músculo-invasiva (isto é, T2, T3 e T4) localmente avançada e não ressecável ou carcinoma urotelial metastático, carcinoma de células transicionais não-músculo invasivo do urotelio extra-vesical concomitante (isto é, uretra, ureter ou pélvis renal), doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável, persistência ou recorrência do CBNMI, ou progressão da doença. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 12 semanas, e pacientes sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. As principais medidas de desfecho de eficácia foram Resposta Completa (definido como resultado negativo para cistoscopia [com TURBT/biopsias se aplicável], citologia de urina, e uro-tomografia computadorizada (uro-TC) e duração da resposta.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 73 anos (69% com 65 anos ou mais); 84% homens; 67% brancos; e 73% e 27% com ECOG PS de 0 ou 1, respectivamente. O padrão do tumor no início do estudo foi CIS com T1 (13%), CIS com TA de alto grau (25%) e CIS (63%). O *status* na linha de base da doença CBNMI de alto risco foi de 27% persistente e 73% recorrente. O número mediano de instilações anteriores de BCG foi de 12.

A mediana de acompanhamento foi de 28 meses (faixa: 4,6 a 40,5 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 20.

Tabela 20: Resultados de Eficácia para pacientes com CBNMI de alto risco e não responsivo a BCG

Desfecho	n=96
Taxa de Resposta Completa*	41%
Duração da Resposta†	
Mediana em meses (faixa)	16,2 (0,0+; 30,4+)
% com duração ≥ 6 meses	78%‡
% com duração ≥ 12 meses	57%§

* Baseado em cistoscopia negativa (com TURBT/biopsias se aplicável), citologia de urina e uro-tomografia computadorizada (uro-TC).

† A duração reflete o período a partir do momento em que resposta completa foi atingida.

‡ Baseado em estimativas Kaplan-Meier; inclui 27 pacientes com respostas de 6 meses ou mais.

§ Baseado em estimativas Kaplan-Meier; inclui 12 pacientes com respostas de 12 meses ou mais.

No momento da análise, entre os 96 pacientes, não houve ocorrência de progressão para doença músculo-invasiva (T2) ou câncer de bexiga metastático enquanto tratados com KEYTRUDA®.

Pacientes que tiveram resposta completa ao pembrolizumabe no KEYNOTE-057 mantiveram a sua saúde relacionada à qualidade de vida (HRQoL), conforme avaliado pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer* (FACT-BI), o *Core Lower Urinary Tract Symptom Score* (CLSS), e o *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire* (EQ-5D).

Câncer gástrico

KEYNOTE-859: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com câncer gástrico HER2-negativo sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia à base de platina foi investigada no KEYNOTE-859, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que incluiu 1.579 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) avançado HER2-negativo independente do status da expressão de PD-L1, que não tenham recebido previamente terapia sistêmica para doença metastática. Terapia neoadjuvante e/ou adjuvante prévia foi permitida, desde que concluída pelo menos 6 meses antes da randomização. Pacientes com doença autoimune que requeressem terapia sistêmica dentro de 2 anos do tratamento, ou uma condição médica que requeresse imunossupressão, ou pacientes que haviam recebido tratamento prévio com inibidores do checkpoint imunológico foram inelegíveis. A randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1 ou <1), regime 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 pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo, exceto capecitabina oral, foram administrados via infusão intravenosa a cada ciclo de 3 semanas:

- KEYTRUDA® 200 mg em combinação com quimioterapia de cisplatina 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/dia por 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m² e capecitabina 1000 mg/m² duas vezes ao dia por 14 dias (CAPOX), à escolha do investigador, em até 35 ciclos. KEYTRUDA® foi administrado previamente à quimioterapia no dia 01 de cada ciclo.
- Placebo em combinação com quimioterapia de cisplatina 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/dia por 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m² e capecitabina 1000 mg/m² duas vezes ao dia por 14 dias (CAPOX), à escolha do investigador, em até 35 ciclos. Placebo foi administrado previamente à quimioterapia no dia 01 de cada ciclo.

O tratamento com KEYTRUDA® e quimioterapia ou placebo e quimioterapia continuou até a progressão da doença definida no RECIST v1.1 como determinado pelo BICR, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses. Avaliação do status do tumor foi realizada a cada 6 semanas. A medida do desfecho primário de eficácia foi SG. Medidas dos desfechos secundário de eficácia adicionais incluíram SLP, TRO e DR conforme avaliado por BICR usando RECIST V1.1.

Entre os 1.579 pacientes do estudo KEYNOTE-859, 1.235 (78%) apresentavam tumores que expressavam PD-L1 com PPC ≥ 1, com base no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais dos 1.235 pacientes com expressão tumoral de PD-L1 PPC ≥ 1 incluíam: idade mediana de 62 anos (intervalo: 24 a 86), 40% com 65 anos ou mais; 70,4% homens; 55,5% brancos e 33,1% asiáticos; 36,5% ECOG PS de 0 e 63,5% ECOG PS de 1. Noventa e seis por cento dos pacientes tinham doença metastática (estádio IV) e 4% tinham doença irresssecável localmente avançada. Cinco por cento (n = 66) dos pacientes tinham tumores que eram MSI-H. Oitenta e seis por cento dos pacientes receberam CAPOX.

Uma melhora estatisticamente significativa da SG (RR de 0,78; IC de 95%: 0,70, 0,87; valor de p < 0,0001), SLP (RR de 0,76; IC de 95%: 0,67, 0,85; valor de p < 0,0001) e TRO [51% (IC de 95%: 47,7, 54,8) versus 42% (IC de 95%: 38,5, 45,5); valor de p 0,00009] foi demonstrada nos pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia comparado com placebo em combinação com quimioterapia na população geral. O tempo mediano de acompanhamento foi de 12 meses (intervalo: 0,1 a 45,9

meses). A Tabela 21 resume os principais resultados de eficácia para o subgrupo pré-especificado de pacientes cujos tumores expressavam PD-L1 com PPC ≥ 1 , e as Figuras 25 e 26 mostram as curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP.

Tabela 21: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-859 em pacientes com expressão PD-L1 (PPC ≥ 1)

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas FP ou CAPOX n=618	Placebo FP ou CAPOX n=617
SG		
Número (%) de pacientes com evento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana em meses* (IC de 95%)	13,0 (11,6, 14,2)	11,4 (10,5, 12,0)
Razão de Risco† (IC de 95%)	0,75 (0,65, 0,84)	
Valor de p (log-rank estratificado)‡	<0,0001	
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	443 (72%)	483 (75%)
Mediana em meses* (IC de 95%)	6,9 (6,0, 7,2)	5,6 (5,4, 5,7)
Razão de Risco† (IC de 95%)	0,73 (0,63, 0,82)	
Valor de p (log-rank estratificado)‡	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO§ (IC de 95%)	52% (48,1, 56,1)	43% (38,7, 46,6)
Taxa de resposta completa	10%	6%
Taxa de resposta parcial	42%	37%
Valor de p¶	0,00041	
Duração da Resposta		
Mediana em meses (intervalo)	8,3 (1,2+ - 41,5+)	5,7 (1,3+ - 34,2+)
% com duração ≥ 12 meses*	41%	26%

* Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

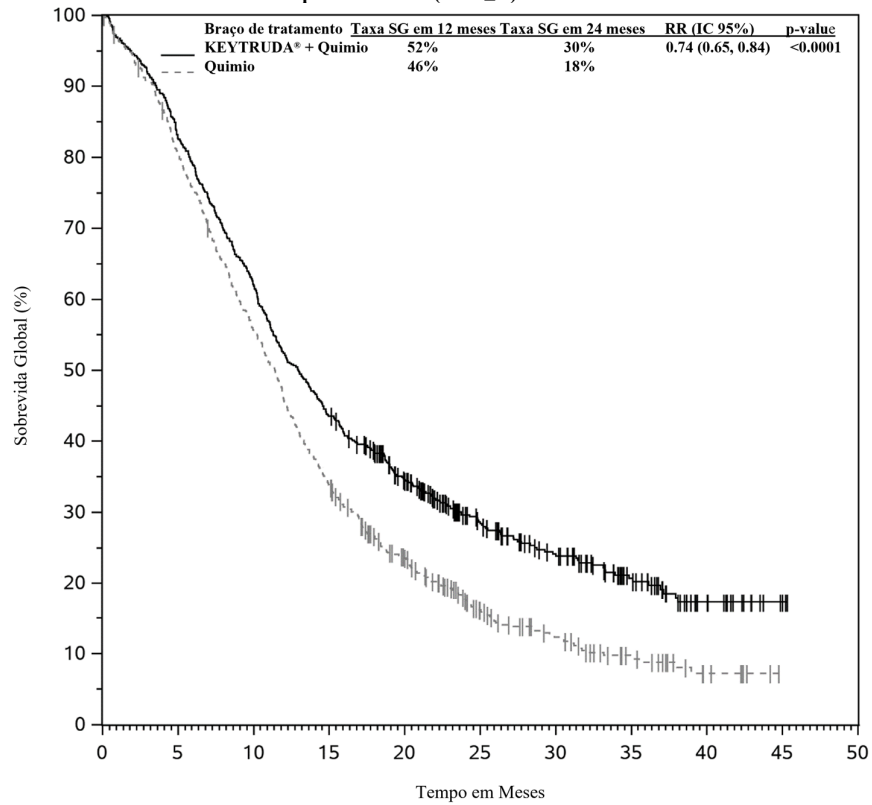
† Baseado no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

‡ Valor de p unilateral baseado no teste log-rank estratificado

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

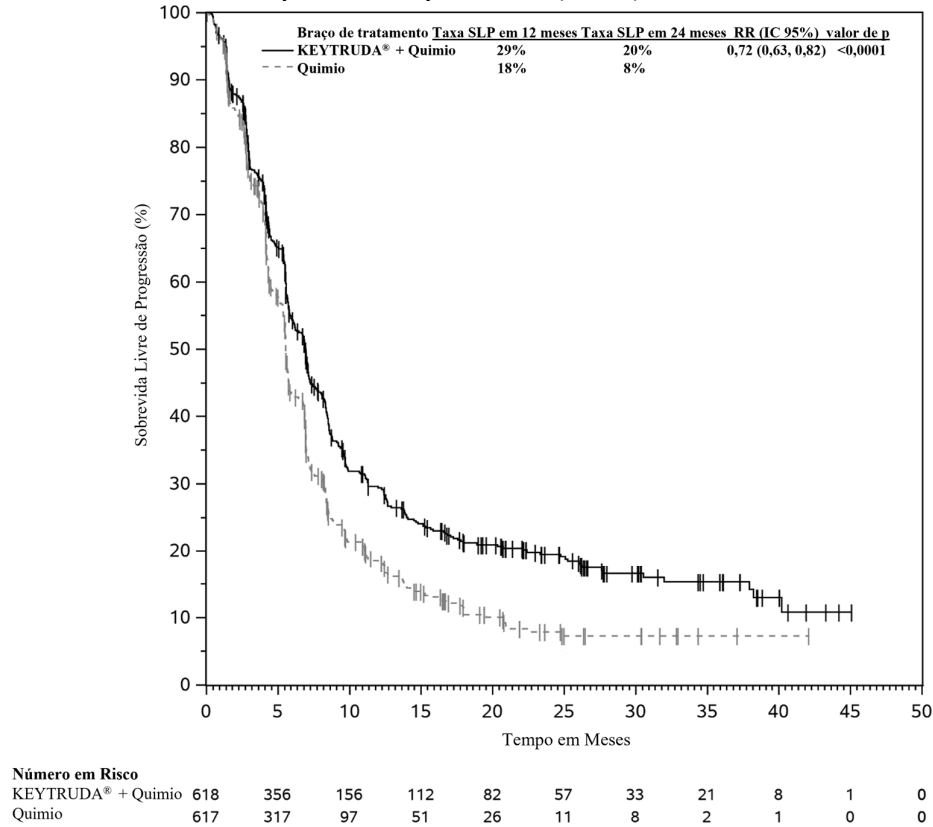
¶ Valor de p unilateral baseado no método Miettinen e Nurminen estratificado

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global para o braço de tratamento no KEYNOTE-859 em pacientes com expressão PD-L1 (PPC ≥ 1)



Número em Risco											
KEYTRUDA® + Quimio	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Quimio	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão para o braço de tratamento no KEYNOTE-859 em pacientes com expressão PD-L1 (PPC ≥ 1)



Uma análise foi realizada no KEYNOTE-859 em pacientes cujos tumores expressavam PD-L1 com PPC ≥ 1 até < 10 ou PPC ≥ 10 em ambos os braços (veja Tabela 22).

Tabela 22: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-859

Desfecho	Terapia combinada com KEYTRUDA® n=337	Quimioterapia n=345	Terapia combinada com KEYTRUDA® n=279	Quimioterapia n=272
	PPC ≥ 1 até < 10		PPC ≥ 10	
SG RR (IC de 95%)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
SLP RR (IC de 95%)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
TRO§ (IC de 95%)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Razão de risco (terapia combinada de KEYTRUDA® comparada a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox não estratificado

† Razão de risco (terapia combinada de KEYTRUDA® comparada a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

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

KEYNOTE-811: Tratamento de primeira linha para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado irresssecável ou metastático HER2-positivo

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com trastuzumabe mais quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina foi investigada no KEYNOTE-811, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por grupo placebo que incluiu 698 pacientes com câncer gástrico avançado ou junção gastroesofágica (GEJ) HER2-positivo, de histologia adenocarcinomas independente da expressão de PD-L1, que não tivesse recebido terapia sistêmica prévia para doença metastática. Foram inelegíveis pacientes com doença autoimune em que fosse requerida terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica na qual imunossupressão fosse requerida. Randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1 ou < 1), regime quimioterápico (5-FU mais cisplatina [FP] ou capecitabina mais oxaliplatina [CAPOX]), e região geográfica (Europa, Israel, América do Norte, Austrália, Ásia ou restante do mundo). Pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todas as medicações do estudo, excepto a capecitabina oral, foram administradas como um infusão intravenosa a cada ciclo de três-semanas:

- KEYTRUDA® 200 mg, trastuzumabe 8 mg/kg na primeira infusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido pela escolha do investigador da combinação quimioterápica de cisplatina 80 mg/m2 por até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m2/dia por 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m2 por até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m2, duas vezes ao dia, por 14 dias (CAPOX). KEYTRUDA® foi administrado anteriormente ao trastuzumabe e a quimioterapia no primeiro dia de cada ciclo.

- Placebo, trastuzumabe 8 mg/kg na primeira infusão e 6 mg/kg nos ciclos subsequentes, seguido pela escolha do investigador da combinação quimioterápica de cisplatina 80 mg/m² por até 6 ciclos e 5-FU 800 mg/m²/dia por 5 dias (FP) ou oxaliplatina 130 mg/m² por até 6-8 ciclos e capecitabina 1000 mg/m², duas vezes ao dia, por 14 dias (CAPOX). Placebo foi administrado anteriormente ao trastuzumabe e a quimioterapia no primeiro dia de cada ciclo.

Tratamento com KEYTRUDA®, trastuzumabe e quimioterapia ou placebo, trastuzumabe e quimioterapia continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo BICR, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. Tratamento foi permitido além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estava clinicamente estável e obtendo benefício clínico como determinado pelo investigador. Avaliação do status do tumor foi realizada a cada 6 semanas.

Entre os 698 pacientes randomizados no KEYNOTE-811, 594 (85%) tinham tumores que expressaram PD-L1 com PPC ≥1. O status de PD-L1 foi determinado utilizando o kit de ensaio clínico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características da população destes 594 pacientes foram: idade mediana de 63 anos (faixa: 19 a 85), 43% com 65 anos ou mais; 80% homens; 63% brancos, 33% asiáticos, e 0,7% negros; 42% com ECOG PS de 0 e 58% com ECOG PS de 1. Noventa e oito por cento dos pacientes tiveram doença metastática (estágio IV) e 2% tiveram doença localmente avançada irrissecável. Noventa e cinco por cento (n=562) tiveram tumores que não foram MSI-H, 1% (n=8) tiveram tumores que foram MSI-H, e em 4% (n=24) o status não foi descoberto. Oitenta e cinco por cento dos pacientes receberam CAPOX.

As medidas do desfecho primário de eficácia foram SLP, baseada no BICR utilizando RECIST 1.1, e SG. As medidas do desfecho secundário de eficácia incluíram TRO e DR, baseadas no BICR utilizando RECIST 1.1.

Na população total, uma melhora estatisticamente significativa na SG (RR 0,80; IC de 95%: 0,67; 0,94; valor de p0,004), na análise final e na SLP (RR 0,72; IC de 95%: 0,60; 0,87; valor de p 0,0002), em uma análise interina pré-especificada, foi demonstrada em pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com trastuzumabe e quimioterapia comparado com placebo em combinação com trastuzumabe e quimioterapia.

Na análise interina pré-especificada conduzida com os primeiros 264 pacientes randomizados na população total (133 pacientes no braço KEYTRUDA® e 131 no braço placebo), uma melhora estatisticamente significativa na taxa de resposta objetiva (74,4% vs. 51,9%, representando uma diferença de 22,7%; IC de 95% (11,2; 33,7); valor de p <0,0001) foi demonstrada em pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com trastuzumabe e quimioterapia comparado com placebo em combinação com trastuzumabe e quimioterapia.

Uma análise de subgrupo pré-especificada indicou que a adição de KEYTRUDA® ao trastuzumabe e à quimioterapia demonstrou um maior benefício na população de pacientes cujos tumores expressam PD-L1 com um PPC ≥1.

Os resultados de eficácia da análise final para o subgrupo pré-especificado de pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com PPC ≥1 estão resumidos na Tabela 23 e Figuras 27 e 28.

Tabela 23: Resultado de Eficácia para KEYNOTE-811 com expressão de PL-L1 PPC ≥1

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas Trastuzumabe, Fluoropirimidina e quimioterapia a base de platina n=298	Placebo Trastuzumabe, Fluoropirimidina e quimioterapia a base de platina n=296
SG		
Número (%) de pacientes com evento	226 (76%)	244 (82%)
Mediana em meses (IC de 95%)	20,1 (17,9; 22,9)	15,7 (13,5; 18,5)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,79 (0,66; 0,95)	
Valor de p†	0,0062	
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	221 (74%)	226 (76%)
Mediana em meses (IC de 95%)	10,9 (8,5; 12,5)	7,3 (6,8; 8,4)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,72 (0,60; 0,87)	
Valor de p†	0,0003	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO‡ (IC de 95%)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Taxa de resposta completa	17%	10%
Taxa de resposta parcial	56%	48%
Diferença (IC de 95%)§	15% (7,1; 22,2)	
Valor de de p§	<0,0001	
Duração de Resposta	n= 218	n= 173
Mediana em meses (faixa)	11,3 (1,1+; 60,8+)	9,6 (1,4+; 60,5+)
% com duração ≥ 6 meses¶	75%	68%
% com duração ≥ 12 meses¶	49%	42%

* Baseado no modelo de risco proporcional de Cox não-estratificado

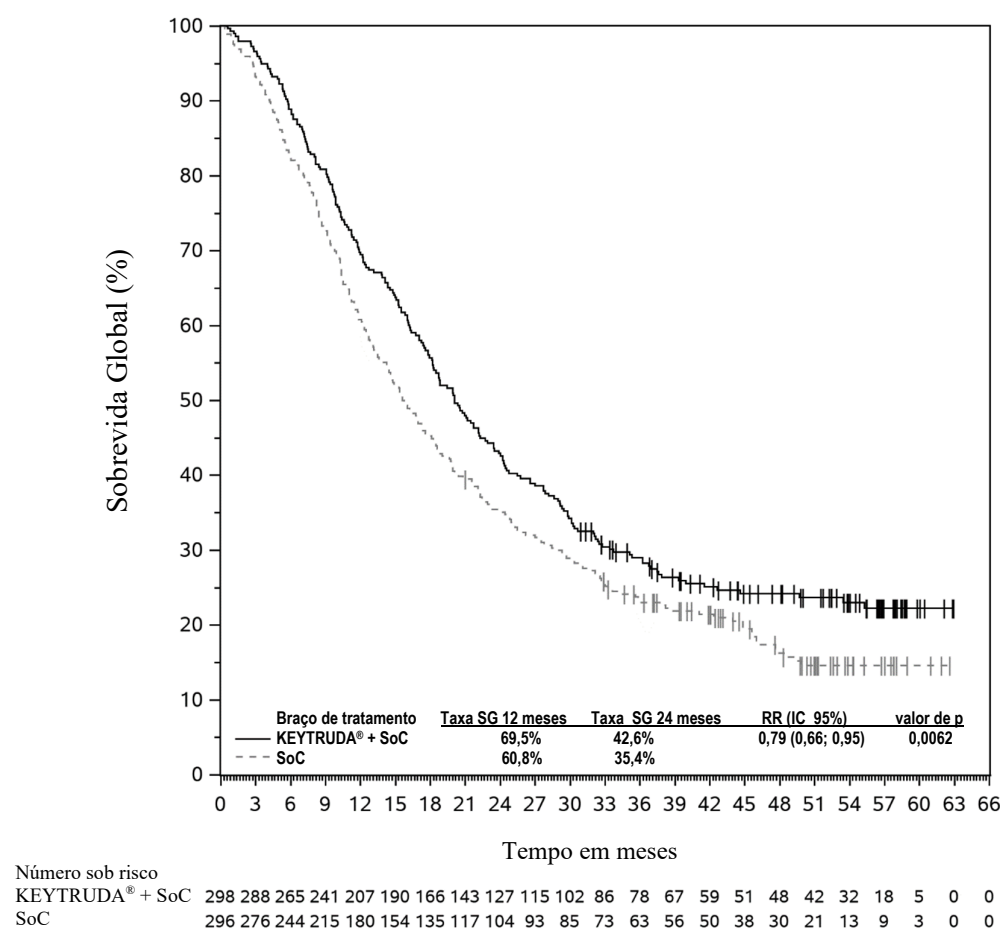
† Com base no teste de Log rank não-estratificado; valor de p é o valor nominal de p

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

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen não-estratificado; valor de p é o valor nominal de p

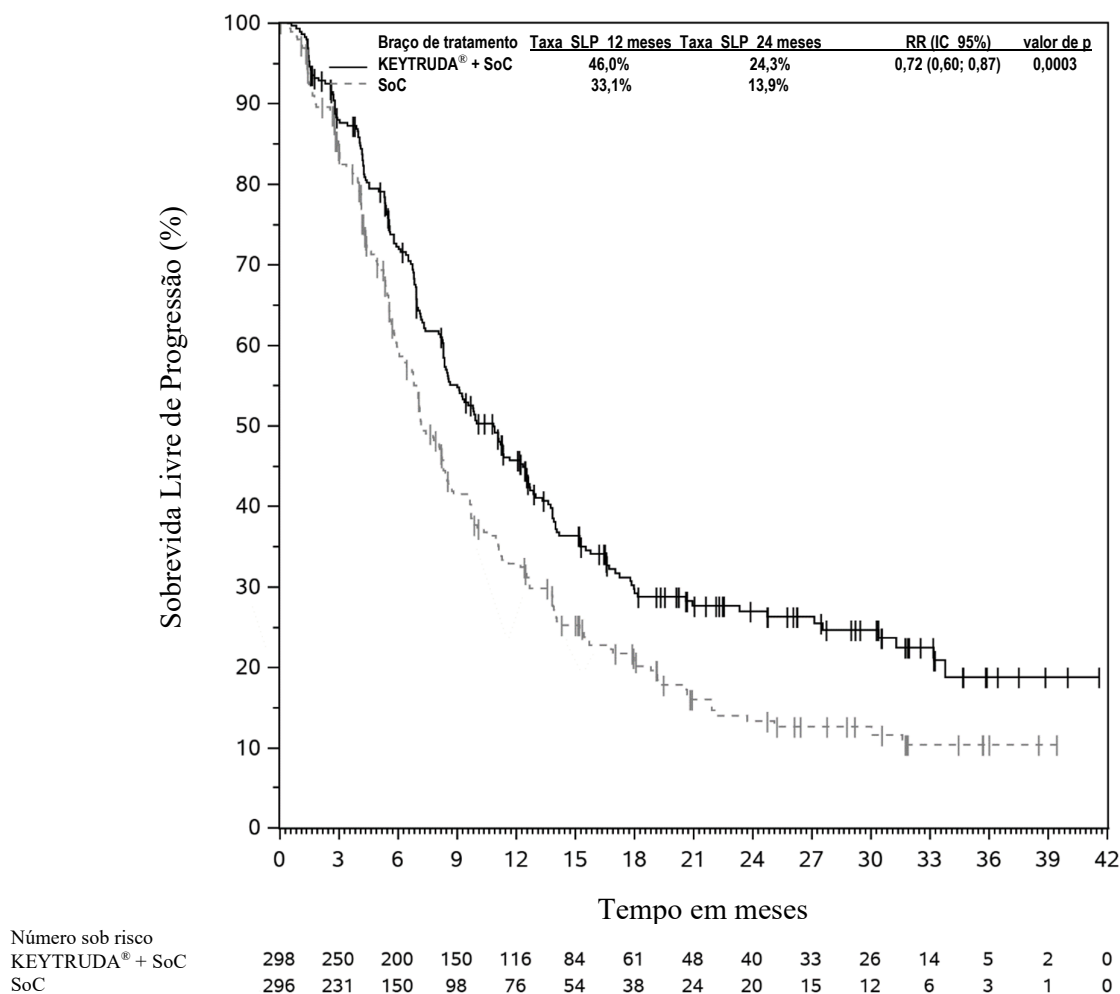
¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 27: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no KEYNOTE-811 (PPC ≥1)



* Baseado na análise pré-especificada final

Figura 28: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-811 (PPC ≥1)



* Baseado na análise pré-especificada final

Linfoma de Hodgkin clássico

KEYNOTE-204: Estudo controlado em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) recidivado ou refratário

O KEYNOTE-204 foi um estudo randomizado, aberto e com controle ativo conduzido em 304 pacientes com LHc recidivado ou refratário. Pacientes com pneumonite não infecciosa ativa, um TCTH alogênico nos últimos 5 anos (ou > 5 anos, mas com sintomas de DECH), doença autoimune ativa, uma condição médica que necessitasse de imunossupressão ou infecção ativa que requer terapia sistêmica não eram elegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por transplante autólogo de células-tronco (TACT) anterior (sim vs. não) e condição da doença após terapia de primeira linha (refratária primária vs. recidiva em menos de 12 meses após a conclusão vs. recidiva em 12 meses ou mais após a conclusão). Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes grupos de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas;
- Brentuximabe vedotina (BV) 1,8 mg/kg intravenoso a cada 3 semanas.

Pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. A avaliação da doença foi realizada a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SLP e TRO conforme avaliado pelo BICR de acordo com o critério revisado 2007 do *International Working Group* (IWG).

Entre os pacientes do KEYNOTE-204, as características basais foram idade mediana 35 anos (16% com 65 anos ou mais); 57% homens, 77% brancos; e 61% e 38% com ECOG *status* 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc foi de 2 (faixa 1 a 11). Quarenta e dois por cento eram refratários à última terapia anterior e 29% tiveram doença refratária primária. Trinta e sete por cento foram submetidos a auto-TCTH, 5% receberam BV anteriormente, e 39% receberam radioterapia anterior.

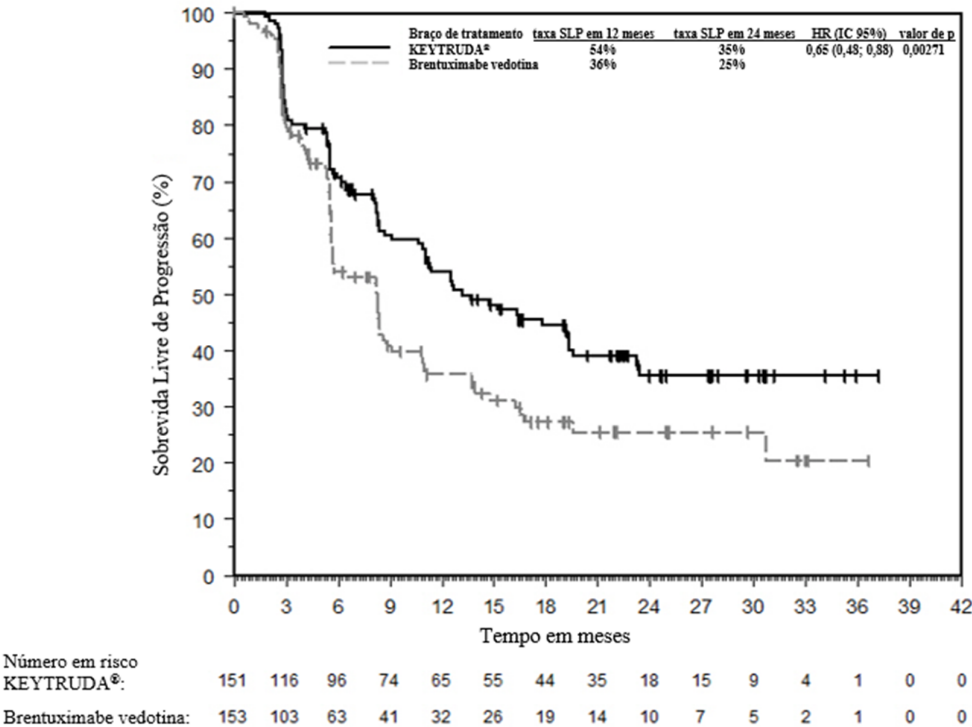
A mediana de tempo de acompanhamento dos 151 pacientes tratados com KEYTRUDA® foi de 24,9 meses (faixa: 1,8 - 42,0 meses). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 24.

Tabela 24: Resultados de eficácia em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico recidivado ou refratário

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=151	Brentuximabe vedotina 1,8 mg/kg a cada 3 semanas n=153
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	81 (54%)	88 (58%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,2 (10,9; 19,4)	8,3 (5,7; 8,8)
Razão de risco* (IC 95%)	0,65 (0,48; 0,88)	
Valor de p†	0,0027	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO‡ (IC 95%)	66% (57,4; 73,1)	54% (46,0; 62,3)
Resposta completa	25%	24%
Resposta parcial	41%	30%
Valor de p§	0,0225	
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	20,7 (0,0+; 33,2+)	13,8 (0,0+; 33,9+)
Número (%) de pacientes com duração ≥ 6 meses	66 (80%)	34 (60%)
Número (%) de pacientes com duração ≥ 12 meses	48 (62%)	23 (50%)
Número (%) de pacientes com duração ≥ 24 meses	11 (47%)	7 (43%)

- * Baseado no modelo de risco proporcionais de Cox estratificado
- † Baseado no teste *log-rank* estratificado
- ‡ Baseado em pacientes com melhor resposta global de acordo com confirmação de resposta completa ou parcial
- § Baseado no método de Miettinen and Nurminen estratificado por transplante autólogo de células-tronco (TACT) e condição da doença anterior
- ¶ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 29: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-204



Os resultados relatados por pacientes (PROs) foram avaliados utilizando o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30). Um tempo prolongado até deterioração no status de saúde global EORTC QLQ-C30/QoL foi observado em pacientes tratados com pembrolizumabe comparados com BV (RR 0,40; IC 95%: 0,22-0,74). Durante 24 semanas de acompanhamento, pacientes tratados com pembrolizumabe tiveram uma melhora no status de saúde global/QoL comparado com BV que mostrou um declínio (diferença em *Least Square* (LS) significativa = 8,60; IC 95%: 3,89, 13,31;

nominal bilateral p=0,0004). Esses resultados devem ser interpretados no contexto do desenho de estudo aberto e portanto, levados cautelosamente.

KEYNOTE-087 (Fase II) e KEYNOTE-013 (Fase Ib): Estudos abertos em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores.

A eficácia de KEYTRUDA® foi avaliada em 241 pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores, incluídos em dois estudos multicêntricos, não-randomizados e abertos (KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013). Estes estudos recrutaram pacientes que falham em responder terapias com transplante autólogo de células tronco (TACT) e BV (brentuximabe vedotina), pacientes que eram inelegíveis para a terapia com TACT porque foram incapazes de alcançar uma remissão completa ou parcial com a quimioterapia de resgate e falharam no tratamento com BV, ou que falharam no TACT e não receberam BV. Cinco pacientes do estudo foram inelegíveis para TACT devido a outras razões que não a falha na quimioterapia de resgate. Os dois estudos incluíram pacientes independentemente da expressão de PD-L1. Pacientes com pneumonite não-infecciosa ativa, Transplante alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) dentro dos últimos 5 anos (ou mais do que 5 anos mas com doença do enxerto contra hospedeiro), doença autoimune ativa ou condição médica que necessitasse imunossupressão não foram elegíveis aos estudos. Os pacientes receberam KEYTRUDA® 10mg/kg a cada 2 semanas (n=31) ou 200 mg a cada 3 semanas (n=210) até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. A resposta foi avaliada utilizando o critério revisado para linfoma através de PET-CT scan, com a primeira avaliação pós-linha basal planejada na semana 12. Entre os pacientes do KEYNOTE-087, as características basais eram idade mediana de 35 anos (9% com 65 anos ou mais); 54% homens; 88% brancos; e 49% e 51% com ECOG PS 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc era de 4 (faixa 1 à 12). Oitenta e um por cento eram refratários à pelo menos uma terapia anterior, incluindo 34% refratários a primeira linha de terapia. Sessenta e um por cento dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT), 38% eram inelegíveis ao transplante; 17% não utilizaram brentuximabe vedotina anteriormente; e 37% receberam radioterapia anterior. Os subtipos de doença foram esclerose nodular a 81%, 11% celularidade mista, 4% rica em linfócitos e 2% de depleção linfocitária. Entre os pacientes do KEYNOTE-013, as características basais eram idade mediana de 32 anos (6% com 65 anos ou mais); 58% homens; 94% brancos; e 45% e 55% com ECOG PS 0 e 1, respectivamente. A mediana de terapias anteriores administradas para o tratamento do LHc era de 5 (faixa 2 à 15). Oitenta e sete por cento eram refratários à pelo menos uma terapia anterior, incluindo 39% refratários a primeira linha de terapia. Setenta e quatro por cento dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT), 26% eram inelegíveis ao transplante, e 42% receberam radioterapia anterior. Os subtipos de doença foram 97% esclerose nodular e 3% celularidade mista.

As medidas principais de desfecho de eficácia (taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de remissão completa (TRC) e duração da resposta (DR)) foram avaliadas por uma central de revisão independente de acordo com o critério revisado 2007 do International Working Group (IWG). As medidas secundárias de desfecho de eficácia foram SLP e SG.

Os dados de eficácia estão resumidos na Tabela 25.

Tabela 25: Resultados de eficácia em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivado

Desfecho	KEYNOTE-087 ^a	KEYNOTE-013 ^b
	n=210	n=31
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)* (RC + RP)		
TRO% (95% IC)	71% (64; 77)	58% (39,1; 75,5)
Remissão Completa (RC)	28%	19%
Remissão Parcial (RP)	43%	39%
Duração da Resposta*		
Mediana em meses (faixa)	16,6 (0,0+; 39,1) [‡]	não atingida (0,0+; 26,1+) [†]
% com duração ≥ 6 meses	74% [‡]	80% [§]
% com duração ≥ 12 meses	59% ^b	70% [#]
Tempo para resposta		
Mediana em meses (faixa)	2,8 (2,1; 16,5) [‡]	2,8 (2,4; 8,6) [†]
SLP*		
Número (%) de pacientes com evento	70 (33%)	18 (58%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,6 (11,1; 16,7)	11,4 (4,9; 27,8)
Taxa de SLP em 6 meses	72%	66%
Taxa de SLP em 9 meses	61%	---
Taxa de SLP em 12 meses	52%	48%
SG		
Número (%) de pacientes com evento	4 (2%)	4 (13%)
Taxa de SG em 6 meses	99,5%	100%
Taxa de SG em 12 meses	96,1%	87,1%

a Mediana de tempo de acompanhamento de 39,5 meses

b Mediana de tempo de acompanhamento de 28,7 meses

* Avaliado pela Central de Revisão Independente de acordo com o critério revisado do IWG

† Baseado em pacientes (n=18) com resposta pela revisão independente.

‡ Baseado em pacientes (n=149) com resposta pela revisão independente.

§ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 9 pacientes com resposta de 6 meses ou mais.

Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 84 pacientes com resposta de 6 meses ou mais.

Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 7 pacientes com resposta de 12 meses ou mais.

^b Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 60 pacientes com resposta de 12 meses ou mais.

O benefício clínico conforme avaliado por TRO, TRC e duração da resposta na população do KEYNOTE-087 foi acompanhado por melhoria geral da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) conforme avaliado pelo questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) e o questionário *European Quality of*

Life Five Dimensions (QD-5D). Em relação aos pacientes com a doença estável ou progressiva, os pacientes com resposta completa ou parcial tiveram a maior melhoria e a maior proporção, com aumento de 10 pontos ou mais na sua performance geral de saúde/pontuação QoL dos formulários EORTC QLQ-C30, assim como, tiveram a maior melhoria na pontuação de EQ-5D e VAS da linha de base à semana 12.

Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino

KEYNOTE-170: Estudo aberto em pacientes com LCBPM refratário ou recidivado

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-170, um estudo multicêntrico, aberto, de braço único com 53 pacientes com LCBPM recidivado ou refratário. Pacientes com pneumonite não-infecciosa ativa, um TCTH alogênico nos últimos 5 anos (ou maior que 5 anos, mas com sintomas de DECH), doença autoimune ativa, uma condição médica que necessitasse de imunossupressão ou infecção ativa que requeresse terapia sistêmica foram considerados ineligíveis para o estudo. Pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença, ou por até 24 meses em pacientes que não progrediram. A avaliação da doença foi realizada a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia (TRO, TRC, SLP e duração da resposta) foram avaliadas pelo BICR - Blinded Independent Central Review de acordo com o critério revisado do International Working Group (IWG) de 2007.

Entre os 53 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 33 anos (faixa: 20 a 61), 0% com 65 anos ou mais; 43% homens, 92% brancos; e 43% com status de performance ECOG (PS) de 0 e 57% com ECOG PS de 1. O número de mediana de linhas de terapias anteriores administradas para o tratamento de LCBPM foi de 3 (faixa 2 a 8). Setenta e sete por cento eram refratários à última terapia anterior, 40% tiveram doença refratária primária e 89% tiveram doença que foi quimio-refratária à qualquer terapia anterior. Vinte e seis por cento dos pacientes foram submetidos a auto-TCTH, 74% não receberam transplante anterior; e 32% dos pacientes receberam radioterapia anterior.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 26.

Tabela 26: Resultados de eficácia em pacientes com LCBPM refratário ou recidivado

Desfecho	KEYNOTE-170
	n=53
Taxa de Resposta Objetiva *	
TRO %, (IC de 95%)	45% (32; 60)
Remissão Completa	11%
Remissão Parcial	34%
Duração da Resposta*	
Mediana em meses (faixa)	Não Atingida (1,1+; 19,2+) [†]
% com duração ≥ 6 meses	85% [‡]
Tempo para resposta	
Mediana em meses (faixa)	2,8 (2,1-8,5) [†]
SLP *	
Mediana em meses (IC de 95%)	4,7 (2,8; 11,0)
Taxa de SLP em 6 meses	45%
Taxa de SLP em 12 meses	34%
SG	
Taxa de SG em 6 meses	70%
Taxa de SG em 12 meses	58%

* Avaliado pela Central de Revisão Independente em caráter cego (BICR) de acordo com o critério revisado do IWG de 2007

[†] Baseado em pacientes (n=24) com resposta pela revisão independente

[‡] Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, inclui 12 pacientes com respostas de 6 meses ou mais, incluindo 5 pacientes com resposta de 12 meses ou mais.

Carcinoma de células renais

KEYNOTE-426: Estudo controlado de terapia combinada em RCC avançado em pacientes sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com axitinibe foi investigada no estudo KEYNOTE-426, um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, controlado ativamente e conduzido em pacientes com RCC avançado, independentemente do status de PD-L1 e categorias de grupos de risco do International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou condição médica que requeresse imunossupressão. A randomização foi estratificada pela categoria de risco (favorável *versus* intermediário *versus* desfavorável) e região geográfica (América do Norte *versus* Europa ocidental *versus* “restante do mundo”). Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas em combinação com axitinibe 5 mg oral, duas vezes ao dia. Para os pacientes que toleravam axitinibe 5 mg duas vezes ao dia por 2 ciclos consecutivos de tratamento (isto é, 6 semanas) sem reações adversas relacionadas ao tratamento com axitinibe > grau 2 e pressão arterial bem controlada para ≤ 150/90 mm Hg foram permitidos escalonamentos de dose de axitinibe para 7 mg duas vezes ao dia. O escalonamento de dose de axitinibe para 10 mg duas vezes ao dia foi permitido utilizando o mesmo critério. O axitinibe poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes ao dia e subsequentemente para 2 mg duas vezes ao dia para manejo de toxicidade.
- Sunitinibe 50 mg oral, uma vez ao dia, por 4 semanas e depois sem tratamento por 2 semanas.

O tratamento com KEYTRUDA® e axitinibe continuou até progressão da doença definido pelo RECIST 1.1 conforme verificado por BICR ou confirmado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou, para KEYTRUDA®, máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® e axitinibe além da progressão da doença definida pelo RECIST foi permitida se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico considerado pelo investigador. A avaliação do *status* tumoral foi realizada na linha de base, após

a randomização na semana 12, e em seguida, a cada 6 semanas até a semana 54 e posteriormente a cada 12 semanas. Testes laboratoriais químicos e hematológicos foram realizados a cada ciclo.

Entre os 861 pacientes no KEYNOTE-426 (432 pacientes no braço da combinação com KEYTRUDA® e 429 no braço de sunitinibe), as características basais eram: idade mediana de 62 anos (faixa: 26 a 90); 38% com 65 anos ou mais; 73% homens, 79% brancos e 16% asiáticos; 99,9% tinham pontuação de desempenho de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$; a distribuição dos pacientes pelas categorias de risco IMDC foram 31% favoráveis, 56% intermediários e 16% desfavoráveis.

As medidas de desfecho primárias de eficácia foram SG e SLP (conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1). As medidas de desfecho de eficácia secundárias foram TRO e duração de resposta, conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. A mediana de tempo de acompanhamento dos 432 pacientes tratados com KEYTRUDA® e axitinibe foi de 13,2 meses (faixa: 0,1 – 21,5 meses). A Tabela 27 resume as principais medidas de eficácia. Melhoras em SG, SLP e TRO foram consistentemente apresentadas em todos os subgrupos testados, incluindo subgrupos por categoria de risco IMDC e *status* de expressão tumoral de PD-L1.

Tabela 27: Respostas de KEYTRUDA® e axitinibe em pacientes com RCC avançado no estudo KEYNOTE-426

Desfecho	KEYTRUDA® com axitinibe n=432	Sunitinibe n=429
SG		
Número de pacientes com evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana em meses (95% IC)	Não atingida (NA; NA)	Não atingida (NA; NA)
Razão de risco* (95% IC)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor de p [†]	0,00005	
Taxa de SG em 12 meses (95% IC)	90% (86; 92)	78% (74; 82)
Taxa de SG em 18 meses (95% IC)	82% (77; 86)	72% (66; 77)
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana em meses (95% IC)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Razão de risco* (95% IC)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor de p [†]	0,00012	
TRO		
Taxa de Resposta Objetiva [‡] (95% IC)	59% (54; 64)	36% (31; 40)
Resposta completa	6%	2%
Resposta parcial	53%	34%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duração de resposta		
Mediana em meses (faixa)	Não atingida (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%) [¶] de pacientes com duração ≥ 12 meses	58 (71%)	26 (62%)

* baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado no teste *log-rank* estratificado

‡ Baseado em pacientes com a melhor resposta global de acordo com confirmação de resposta completa ou parcial

§ Baseado no método estratificado de Miettinen e Nurminen para estratificação de grupo de risco IMDC e região geográfica

¶ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

NA = Não disponível

O protocolo da análise final da SG especificada foi realizado com mediana de duração de acompanhamento de 37,7 meses após 418 pacientes com evento (193 no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 225 no braço sunitinibe). A mediana da SG foi 45,7 meses (95% IC: 43,6, NA) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 40,1 meses (95% IC: 34,3, 44,2) no braço sunitinibe. A razão de risco de SG foi 0,73 (95% IC: 0,60, 0,88). As taxas de SG em 12 meses foram 90% (95% IC: 86, 92) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 79% (95% IC: 75, 83) no braço sunitinibe. As taxas de SG em 24 meses foram 74% (95% IC: 70, 78) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 66% (95% IC: 61, 70) no braço sunitinibe. As taxas de SG em 36 meses foram 63% (95% IC: 58, 67) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 54% (95% IC: 49, 58) no braço sunitinibe. As taxas da SG em 42 meses foram 58% (95% IC: 53, 62) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 49% (95% IC: 44, 53) no braço sunitinibe. Na análise final, a análise da SLP foi realizada com base em 587 pacientes com eventos (286 no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 301 no braço sunitinibe). A mediana da SLP foi 15,7 meses (95% IC: 13,6, 20,2) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 11,1 meses (95% IC: 8,9, 12,5) no braço sunitinibe. A razão de risco da SLP foi 0,68 (95% IC: 0,58, 0,80).

A análise final da TRO foi 60% no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 40% no braço sunitinibe. A mediana de duração de resposta foi 23,6 meses (faixa: 1,4+ para 43,4+) no braço KEYTRUDA® e axitinibe e 15,3 meses (faixa: 2,3 para 42,8+) no braço sunitinibe. A porcentagem de pacientes com repostas em andamento com base na estimativa de Kaplan-Meier foram 71%, 59%, 49%, e 45% em 12, 18, 24, e 30 meses, respectivamente, em pacientes com resposta confirmada no braço KEYTRUDA® e axitinibe, versus 62%, 46%, 37%, e 32% em pacientes com resposta confirmada no braço sunitinibe.

Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (População Intenção de Tratar)

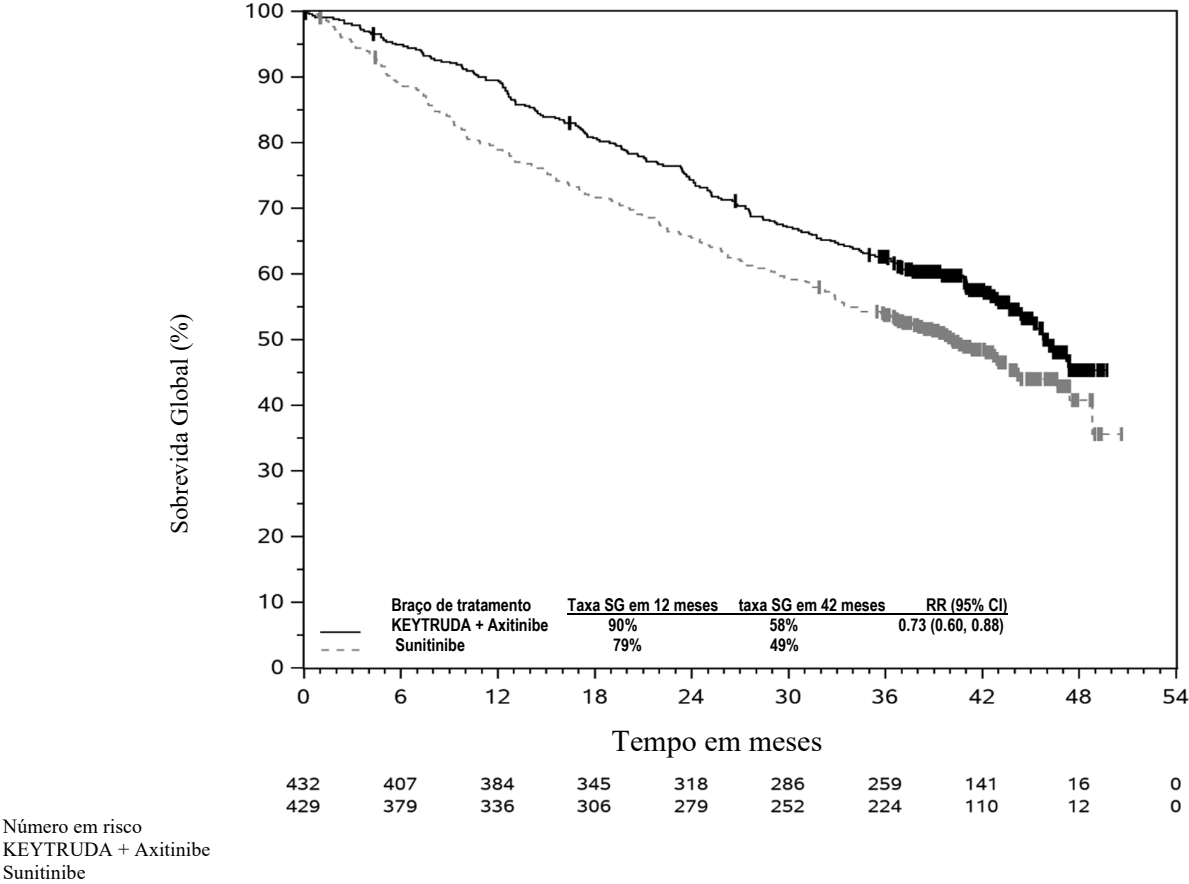
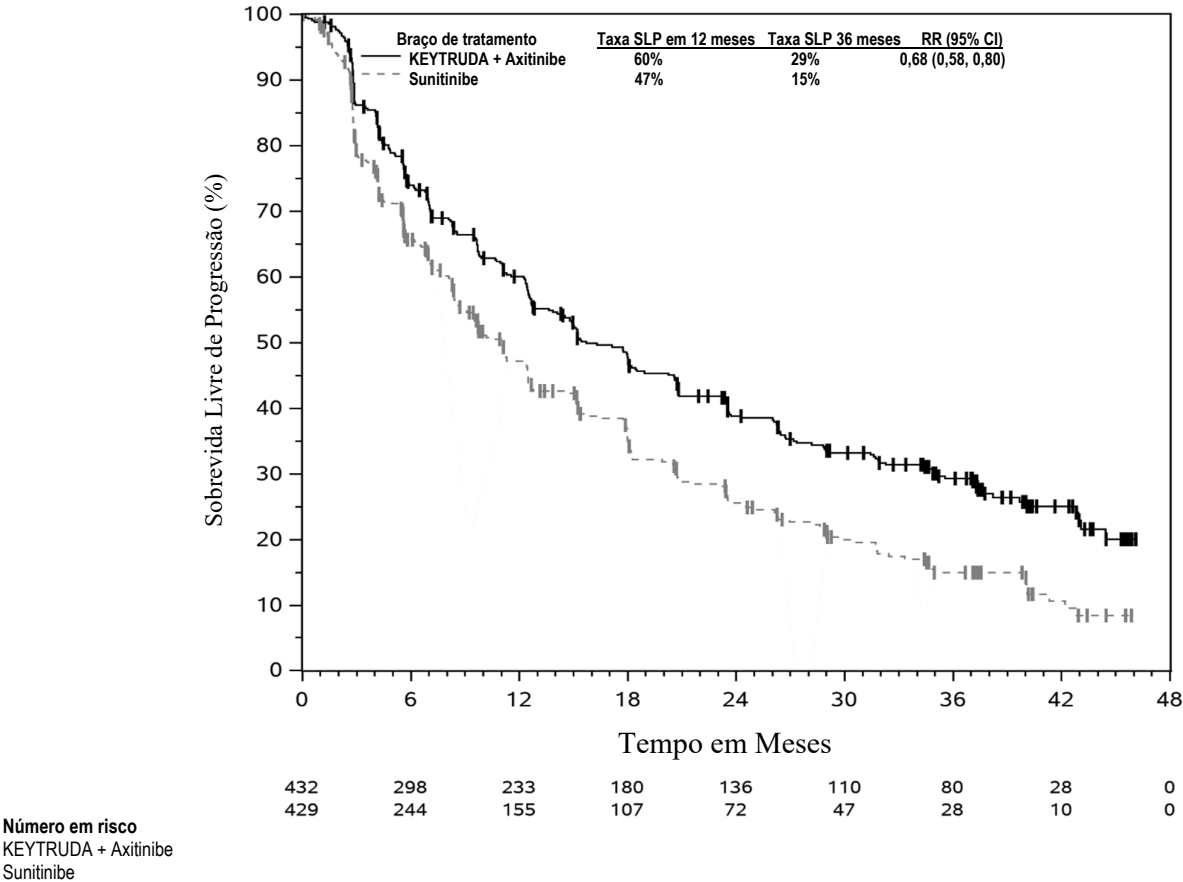


Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-426 (População Intenção de Tratar)



KEYNOTE-581 (CLEAR): Estudo controlado de terapia combinada com lenvatinibe para tratamento em pacientes com RCC sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe foi investigada no KEYNOTE-581 (CLEAR), um estudo randomizado, multicêntrico, aberto conduzido em 1.069 pacientes com RCC avançado com componentes de células claras, incluindo outras características histológicas, como sarcomatoides e papilares no cenário de primeira linha. Pacientes foram inscritos independentemente do status de expressão do tumor PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa ou com condição médica que necessitasse de imunossupressão. A randomização foi estratificada pela região geográfica (América do Norte *versus* Europa ocidental *versus* “restante do mundo”) e grupos prognósticos do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorável *versus* intermediário *versus* desfavorável).

Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas até 24 meses em combinação com lenvatinibe 20 mg oral uma vez ao dia.
- Lenvatinibe 18 mg oral, uma vez ao dia, em combinação com everolimo 5 mg oral uma vez ao dia.
- Sunitinibe 50 mg oral, uma vez ao dia, por 4 semanas e depois sem tratamento por 2 semanas.

O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença conforme determinado pelo investigador e confirmada por BICR pelo RECIST 1.1. A administração de KEYTRUDA® com lenvatinibe além da progressão da doença definida pelo RECIST foi permitida se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico considerado pelo investigador. KEYTRUDA® continuou por no máximo 24 meses; no entanto, tratamento com lenvatinibe poderia ser continuado além dos 24 meses. A avaliação do *status* tumoral foi realizada na linha de base e em seguida, a cada 8 semanas

Entre a população do estudo (355 pacientes no braço de KEYTRUDA® com lenvatinibe, e 357 pacientes no braço de sunitinibe), as características basais eram: idade mediana de 62 anos (faixa: 29 a 88 anos); 41% com 65 anos ou mais; 74% homens; 75% brancos; 21% asiáticos; 1% negros, e 2% outras raças; 17% e 83% dos pacientes tinham uma linha de base KPS de 70 a 80 e 90 a 100, respectivamente; a distribuição dos pacientes por categoria de risco IMDC foram 33% favoráveis, 56% intermediários e 10% desfavoráveis, e pelas categorias de prognóstico MSKCC foram 27% favoráveis, 64% intermediários e 9% desfavoráveis. Doença metastática foi presente em 99% e doença localmente avançada foi presente em 1% dos pacientes. Locais comuns de metástase em pacientes foram pulmão (69%), linfonodo (46%) e osso (26%).

A medida de desfecho primário de eficácia foi SLP conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. As medidas de desfecho de eficácia secundárias incluíram SG e TRO. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significantes em SLP (RR 0,39; 95% IC 0,32, 0,49; valor de $p < 0,0001$), SG (RR 0,66; 95% IC 0,49, 0,88; valor de $p 0,0049$) e TRO (71%; [95% IC 66, 76] vs. 36%; [95% IC 31, 41]; valor de $p < 0,0001$) em pacientes randomizados com KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe comparado com sunitinibe na análise interina pré-especificada, com uma mediana de sobrevida no tempo de acompanhamento de 26,5 meses e mediana de duração de tratamento para KEYTRUDA® mais lenvatinibe de 17,0 meses. A análise primária da SG não foi ajustada para considerar as terapias subsequentes.

Resultados de eficácia para o KEYNOTE-581 (CLEAR) na análise final especificada pelo protocolo com tempo médio de acompanhamento de 49,4 meses estão resumidos na Tabela 28 e Figuras 32 e 33. Resultados da SLP foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, grupos prognósticos MSKCC e *status* de expressão tumoral de PD-L1. Resultados de eficácia do grupo pelo prognóstico MSKCC estão resumidos na Tabela 28.

Tabela 28: Resultados de eficácia do KEYNOTE-581 (CLEAR)

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas e lenvatinibe n=355	Sunitinibe n=357
SLP*		
Número de pacientes com evento (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediana em meses (95% IC)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Razão de risco ^o (95% IC)	0,47 (0,38; 0,57)	
Valor de p [†]	<0,0001	
SG		
Número de pacientes com evento (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana em meses (95% IC)	53,7 (48,7; NA)	54,3 (40,9; NA)
Razão de risco ^o (95% IC)	0,79 (0,63; 0,99)	
Valor de p [‡]	0,0424	
TRO		
Taxa de Resposta Objetiva [§] (95% IC)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Resposta completa	18%	5%
Resposta parcial	53%	32%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duração de resposta [#]		
Mediana em meses (faixa)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* A análise primária da SLP incluiu censura para o novo tratamento anti-tumoral. Resultados para SLP com e sem censura para o novo tratamento anti-tumoral foram consistentes.

† Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Valor de p nominal bilateral baseado no teste log-rank estratificado

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

¶ Valor de p nominal bilateral baseado no teste estratificado Cochran Mantel Haenszel (CMH). Na análise final pré-especificada anterior de TRO (mediana de tempo de acompanhamento de 17,3 meses), foi alcançada superioridade estatisticamente significativa para TRO em comparação de KEYTRUDA® mais lenvatinibe com sunitinibe (razão de probabilidade: 3,84 [95% IC: 2,81; 5,26], Valor de $p < 0,0001$)

Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

NA = Não atingido

A análise final da SG não foi ajustada por conta das terapias subsequentes, com 195/357 (54,6%) pacientes no braço do sunitinibe e 56/355 (15,8%) pacientes no braço de pembrolizumabe mais lenvatinibe recebendo terapia anti-PD-1/PD-L1 subsequente.

Figura 32: Curva Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por Braço de Tratamento no KEYNOTE-581 (CLEAR)

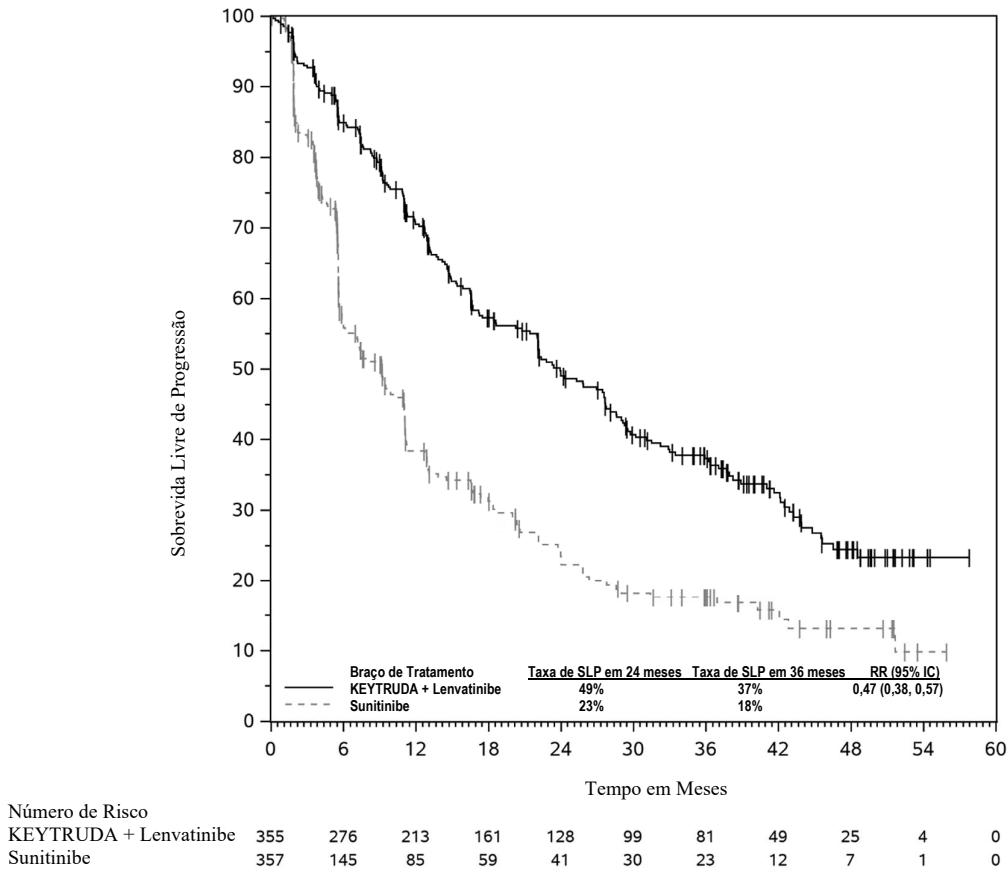
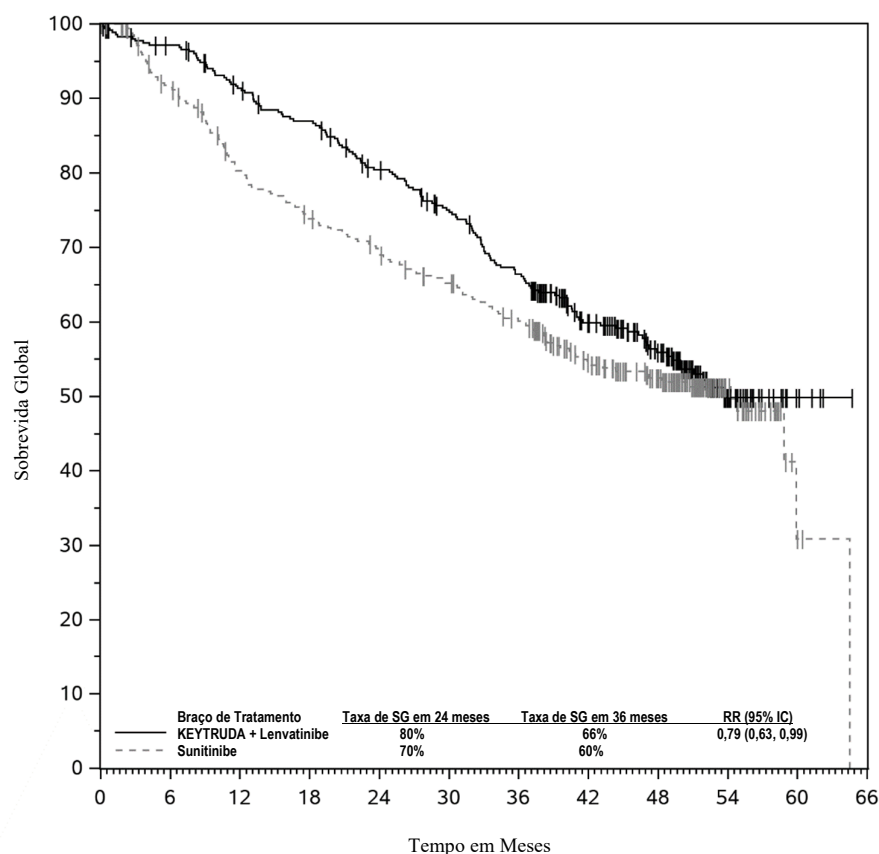


Figura 33: Curva Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no KEYNOTE-581(CLEAR)



Número de Risco	Tempo em Meses											
KEYTRUDA + Lenvatinibe	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinibe	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

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

As análises de subgrupos foram realizadas pelo grupo prognóstico MSKCC.

A Tabela 29 resume as medidas de eficácia por grupo prognóstico MSKCC baseada na análise final de SG com uma mediana de acompanhamento de 49,4 meses.

Tabela 29: Resultados de Eficácia do KEYNOTE-581 (CLEAR) por grupo prognóstico MSKCC

	KEYTRUDA® + lenvatinibe (n=355)		Sunitinibe (n=357)		KEYTRUDA® + lenvatinibe vs. sunitinibe
	Número de pacientes	Número de Eventos	Número de pacientes	Número de Eventos	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) por BICR*					SLP RR (95% IC)
Favorável	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Intermediário	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Desfavorável	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Sobrevida Global (SG)*					SG RR (95% IC)
Favorável†	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Intermediário	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Desfavorável	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

* Mediana de acompanhamento: 49,4 meses (corte dos dados – 31 de julho de 2022)

KEYNOTE-B61: Estudo aberto de terapia combinada com lenvatinibe em pacientes com RCC avançado/metastático de células não-claras no cenário de primeira linha

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe foi investigada no KEYNOTE-B61, um estudo multicêntrico, aberto, braço único que incluiu 160 pacientes com RCC avançado/metastático de células não-claras no cenário de primeira linha. Os pacientes foram inscritos independentemente do status da expressão tumoral de PD-L1. Pacientes com doença autoimune ativa ou com condição médica que necessitasse de imunossupressão foram inelegíveis.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 400 mg a cada 6 semanas até 24 meses em combinação com lenvatinibe 20 mg oral uma vez ao dia. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A administração de KEYTRUDA® com lenvatinibe além da progressão da doença definida pelo RECIST foi permitida se o paciente estivesse obtendo benefício clínico considerado pelo investigador. A administração de KEYTRUDA® continuou por no máximo de 24 meses; no entanto, a de lenvatinibe poderia ser continuada além dos 24 meses.

Entre os 158 pacientes tratados, as características basais eram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 24 a 87 anos); 71% homens; 86% branco, 8% asiático e 3% negros; 22% e 78% dos pacientes tinham um KPS basal de 70 a 80 e 90 a 100, respectivamente; subtipos histológicos foram 59% papilar, 18% cromóforo, 4% translocação, 1% medular, 13% não classificado e 6% outros; a distribuição dos pacientes por categoria de risco IMDC foram 35% favoráveis, 54% intermediários e 10% desfavoráveis; locais comuns de metástase em pacientes foram linfonodos (65%), pulmão (35%), osso (30%) e fígado (21%).

A medida de desfecho primário de eficácia foi TRO conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. As medidas de desfecho secundária incluíram DR, SLP (conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1) e SG. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 30. O benefício clínico foi observado independentemente do subtipo histológico.

Tabela 30: Resultados de eficácia do KEYNOTE-B61

Desfecho	KEYTRUDA® 400 mg a cada 6 semanas e lenvatinibe n=158
Taxa de Resposta Objetiva*	
TRO†, (IC de 95%)	51% (43; 59)
Resposta completa	8%
Resposta parcial	42%
Doença estável	32%
Taxa de controle da doença	82%
Duração da Resposta**‡	
Mediana em meses (intervalo)	19,5 (1,5+; 23,5+)
% com duração ≥ 6 meses	89%
% com duração ≥ 12 meses	76%
% com duração ≥ 18 meses	51%
Tempo para Resposta	
Mediana em meses (intervalo)	2,8 (2,5; 15,2)
SLP*	
Mediana em meses (IC de 95%)	17,9 (15,1; 22,1)
Taxa de SLP em 12 meses (IC de 95%)	64% (56; 71)
Taxa de SLP em 18 meses (IC de 95%)	48% (39; 56)
SG	
Mediana em meses (IC de 95%)	NA (NA; NA)
Taxa de SG em 12 meses (IC de 95%)	82% (75; 87)
Taxa de SG em 18 meses (IC de 95%)	73% (65; 79)

* Avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1

† Com base nos pacientes com uma melhor resposta global como resposta completa ou parcial confirmada.

‡ Com base nas estimativas de Kaplan-Meier

NA = Não Atingido

KEYNOTE-564: Estudo controlado para o tratamento adjuvante de pacientes com ressecção de RCC

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-564 como terapia adjuvante para RCC, um estudo multicêntrico (1:1), randomizado, duplo-cego, controlado em 994 pacientes com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência de RCC, ou sem evidência M1 de doença (SED). A categoria de risco intermediário-alto incluiu: pT2 com Grau 4 ou componentes sarcomatóides; pT3, qualquer Grau sem envolvimento nodal (N0) ou metástases distantes (M0). A categoria de risco alto incluiu: pT4, qualquer Grau N0 e M0; qualquer pT, qualquer Grau com envolvimento nodal e M0. A categoria M1 SED incluiu pacientes com doença metastática que foram submetidos à ressecção completa das lesões primárias e metastáticas. Pacientes devem ter sido submetidos a uma nefrectomia parcial nefroprotetora ou radical completa (e ressecção completa de lesão(ões) metastática(s) sólida(s), isolada(s), de tecido mole em participantes M1 SED) com margens cirúrgicas negativas por ≥ 4 semanas antes do momento da triagem. Pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que requeresse imunossupressão foram considerados inelegíveis. Pacientes com RCC com componente de células claras foram randomizados para receber KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (n=496) ou placebo (n=498) por até 1 ano até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Randomização foi estratificada por status de metástase (M0, M1 SED); o grupo M0 também foi estratificada por ECOG PS (0,1), e regiões geográficas (EUA, não-EUA). Os pacientes foram submetidos a exames de imagem a cada 12 semanas pelos primeiros 2 anos após a primeira dose, e depois a cada 16 semanas do ano 3 ao 4, e depois a cada 24 semanas anualmente.

Dentre os 994 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 60 anos (faixa: 25 a 84), 33% com idade de 65 anos ou superior; 71% homens; 75% brancos, 14% asiáticos, 9% desconhecidos, 1% negros ou afro-americanos, 1% índios americano ou nativos do Alasca, 1% multirracial; 13% hispânicos ou latinos, 78% não hispânicos ou latinos, 8% desconhecidos e 85% ECOG PS de 0 e 15% ECOG PS de 1. Noventa e quatro por cento dos pacientes inscritos tinham doença N0; 11% tinham características sarcomatóides; 86% eram de risco intermediário-alto; 8% eram de alto risco; e 6% eram M1 NED. Noventa e dois por cento dos pacientes foram submetidos a nefrectomia radical e 8% a nefrectomia parcial. Características basais e demográficas foram em geral comparáveis entre os braços de KEYTRUDA® e placebo.

A medida de desfecho de eficácia primária avaliada pelo investigador foi SLD, definida como tempo para a recorrência, metástase ou óbito. O desfecho secundário foi SG. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significante na SLD e SG para pacientes randomizados no braço de KEYTRUDA® comparado ao placebo. Resultados geralmente consistentes foram observados em subgrupos pré-especificados. Resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 31 e Figuras 34 e 35.

Tabela 31: Resultados de Eficácia no KEYNOTE-564

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
SLD*		
Número de pacientes com evento (%)	109 (22%)	151 (30%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	NA
Razão de risco† (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor de p	0,0010§	
Taxa SLD após 12 meses (IC 95%)	86% (82, 89)	76% (72, 80)
Taxa SLD após 24 meses (IC 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
SG†		
Número (%) de pacientes com evento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA	NA
Razão de risco (IC 95%)‡	0,62 (0,44 ; 0,87)	
Valor de p	0,0024§	
Taxa de SG em 12 meses (IC 95%)	99% (97, 99)	98% (96, 99)
Taxa de SG em 24 meses (IC 95%)	96% (94, 98)	94% (91, 96)
Taxa de SG em 36 meses (IC 95%)	94% (91, 96)	90% (86, 92)
Taxa de SG em 48 meses (IC 95%)	91% (88, 93)	86% (83, 89)

* Mediana do tempo de acompanhamento foi de 23,9 meses (intervalo: 2,5 a 41,5 meses).

† Mediana do tempo de acompanhamento foi de 55,8 meses (intervalo: 2,5 a 74,5 meses).

‡ Baseado no modelo de risco proporcionais de COX estratificado.

§ Baseado no teste *log-rank* estratificado.

NA = não alcançado

Em uma análise interina pré-especificada [a mediana do tempo de acompanhamento foi de 55,8 meses (intervalo: 2,5 a 74,5 meses)], a RR de SLD atualizada foi de 0,72 (IC 95%: 0,59 ; 0,87). As taxas de SLD em 12 meses atualizadas foram de 86% (IC 95%: 82, 88) no braço KEYTRUDA® e 76% (IC 95%: 72, 80) no braço placebo. As taxas de SLD em 24 meses atualizadas foram de 78% (IC 95%: 74, 82) no braço KEYTRUDA® e 67% (IC 95%: 63, 71) no braço placebo. As taxas de SLD em 36 meses foram de 72% (IC 95%: 68, 76) no braço KEYTRUDA® e 63% (IC 95%: 58, 67) no braço placebo. As taxas de SLD em 48 meses foram de 65% (IC 95%: 60, 69) no braço KEYTRUDA® e 57% (IC 95%: 52, 61) no braço placebo.

Figura 34: Curva Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Doença por Braço de Tratamento no KEYNOTE-564

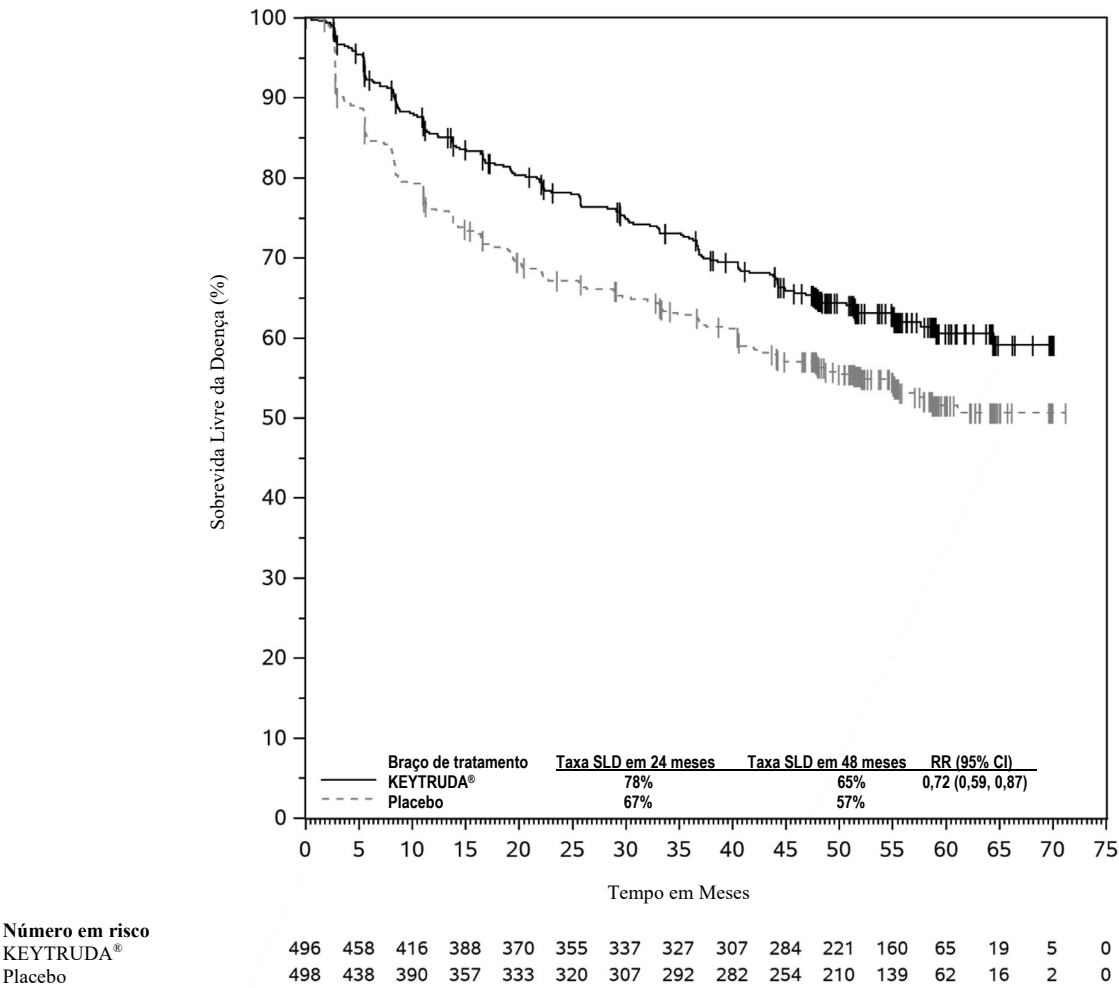


Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no KEYNOTE-564

cisplatina e radiação, e 48% receberam somente radioterapia. O estudo não foi desenhado para avaliar o benefício do KEYTRUDA® em cada fase do tratamento separadamente.

A principal medida de desfecho de eficácia foi Sobrevida Livre de Evento (SLE) conforme avaliado pelo BICR, definida como o tempo de randomização até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão da doença que impede cirurgia definitiva, progressão ou recorrência da doença local ou distante, ou morte devido a qualquer causa. Segunda malignidade primária não foi considerada um evento. As medidas adicionais de desfecho de eficácia foram: resposta patológica maior (mPR) conforme avaliado por BIPR, sobrevida global (SG) e resposta patológica completa (RPC) conforme avaliado por BIPR.

As características da população do estudo nos 682 pacientes com expressão de PD-L1 com PPC ≥ 1 foram: idade mediana de 60 anos (intervalo: 22 a 87); 33% com 65 anos ou mais; 79% homens; 78% brancos, 13% asiáticos e 2,5% negros; 43% tinham ECOG PS de 1, e 79% eram fumantes antigos/atuais. Quatro por cento dos tumores de pacientes eram HPV-positivo, e 26% tinham estágio III da doença, 74% tinham estágio IVA da doença. Sessenta e oito por cento dos tumores dos pacientes tinham expressão de PD-L1 de PPC ≥ 10 .

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLE entre os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina comparado àqueles randomizados para radioterapia com ou sem cisplatina na primeira análise interina pré-especificada, nos pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 . A mediana do tempo de acompanhamento para este estudo foi de 27,1 meses (intervalo: 0,5 a 66,5 meses). A Tabela 32 e Figuras 36 e 37 descrevem os resultados de eficácia do KEYNOTE-689.

Tabela 32: Resultados de eficácia para KEYTRUDA® perioperatório com RT adjuvante com ou sem cisplatina em pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 no KEYNOTE-689

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas com RT com ou sem cisplatina n=347	RT com ou sem cisplatina n=335
SLE		
Número de paciente com evento (%)	128 (37%)	156 (47%)
Mediana em meses* (IC de 95%)	59,7 (37,9; NA)	29,6 (19,5; 41,9)
Razão de risco† (IC de 95%)	0,70 (0,55; 0,89)	
Valor de p‡	0,00140	
mPR		
Número de pacientes com mPR	34	0
Taxa de mPR (%), (IC de 95%)	9,8 (6,9; 13,4)	0,0 (0,0; 1,1)
Estimativa da diferença de taxa de mPR (%), (IC de 95%)§	9,8 (7,0; 13,3)	
Valor de p	<0,00001	

* A partir do método de limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados.

† Com base no modelo de regressão de Cox com método de Efron para manejo de empates com tratamento como covariante estratificada pelo local do tumor primário e estágio do tumor.

‡ Valor de p unilateral com base no teste log-rank estratificado pelo local do tumor primário e estágio do tumor. Comparado a um valor de p unilateral limite de 0,0124.

§ Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo local do tumor primário e estágio do tumor.

|| Comparado a um valor de p unilateral limite de 0,0005.

NA = Não Alcançada

Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Evento para KEYTRUDA® em Pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 no KEYNOTE-689

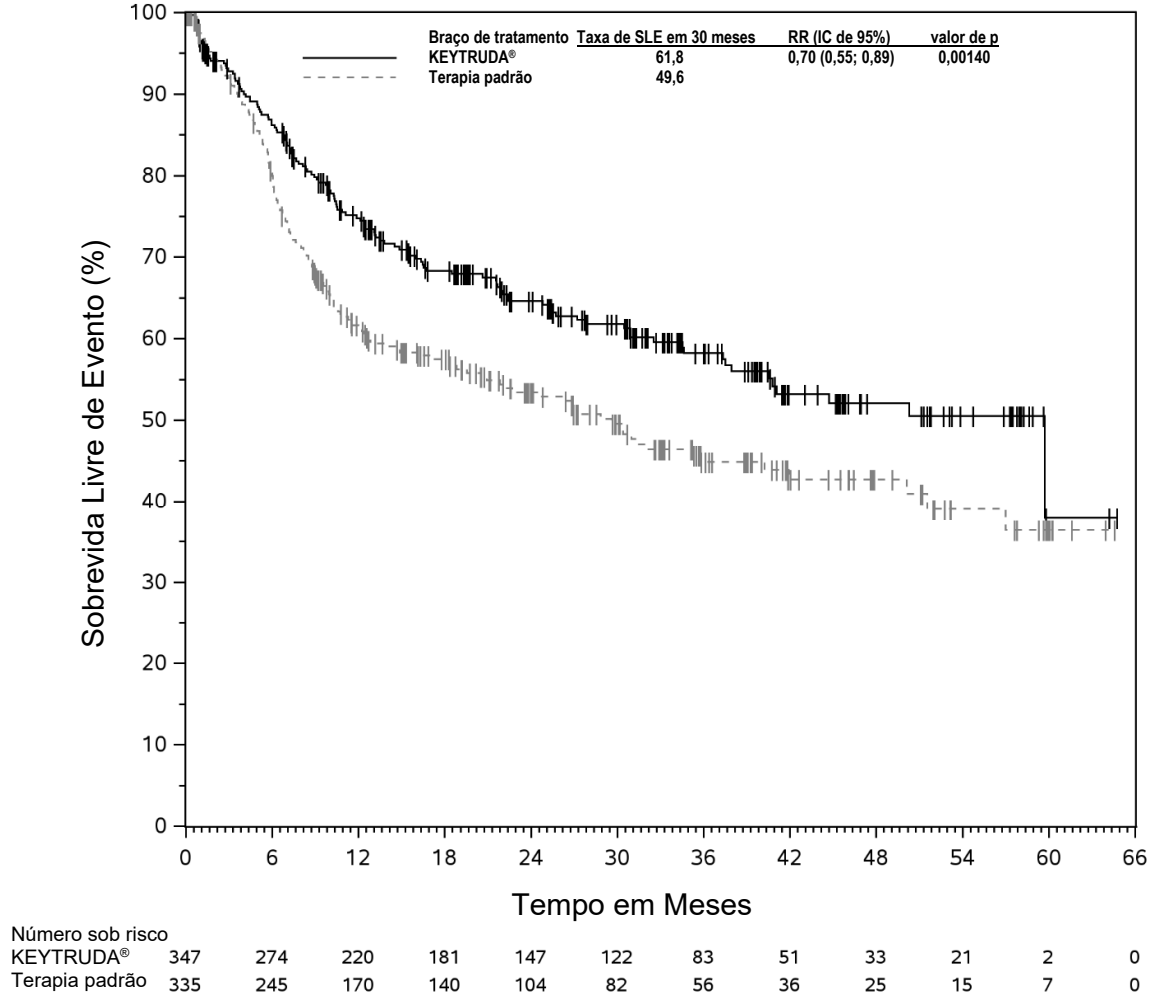
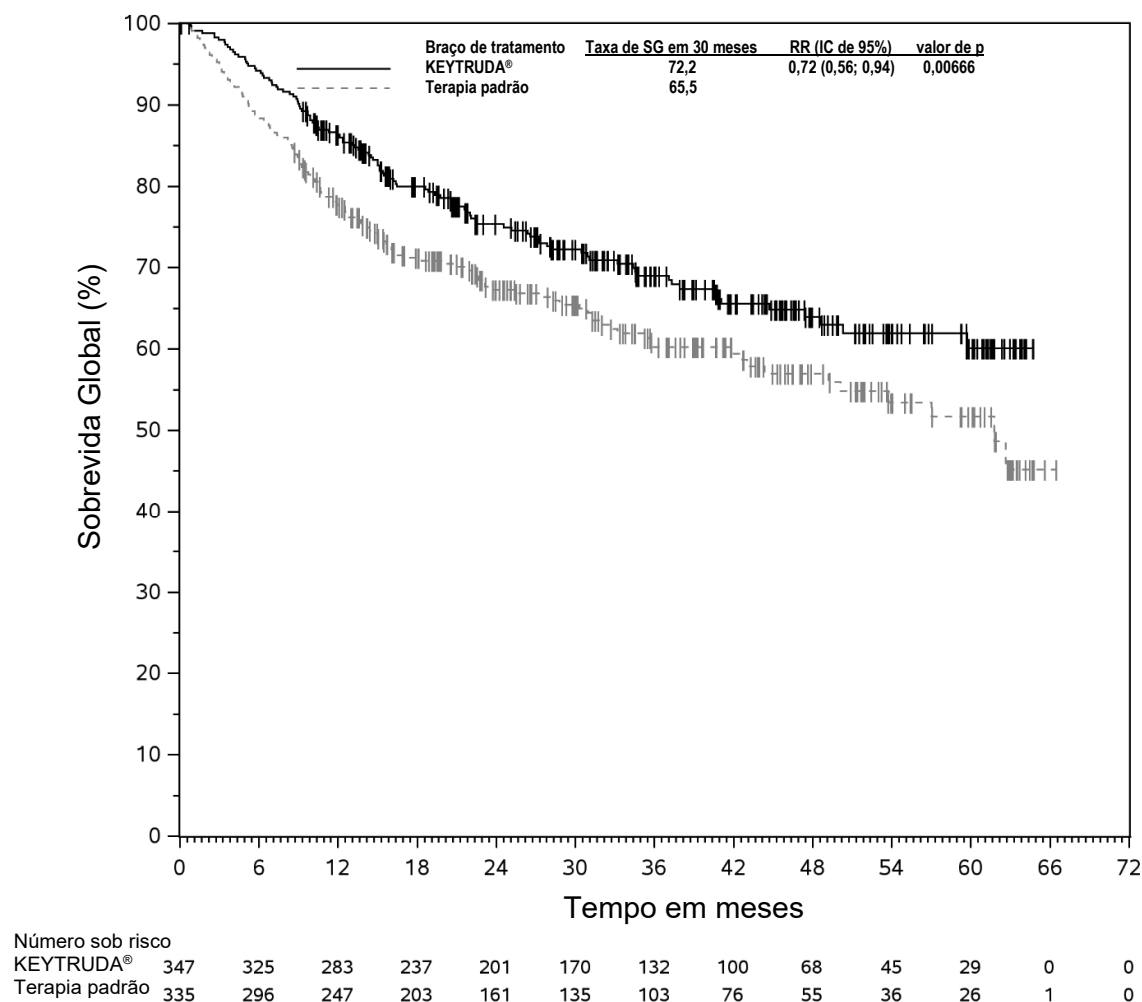


Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global para KEYTRUDA® em pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 no KEYNOTE-689



No momento da análise interina pré-especificada da SG com 76% dos eventos de SG, a estimativa da RR (RR: 0,72; IC de 95%: 0,56, 0,94) favoreceu KEYTRUDA® em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina comparado a radioterapia com ou sem cisplatina na população geral. As taxas de RPC foram 3,2% em pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com radioterapia com ou sem cisplatina e 0% na radioterapia com ou sem cisplatina na população geral.

KEYNOTE-048: Estudo controlado de monoterapia ou terapia combinada para primeira linha de HNSCC

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-048, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, conduzido em 882 pacientes com HNSCC metastático e que não tenham recebido terapia sistêmica prévia para a doença metastática ou doença recorrente e que foram considerados incuráveis por terapias locais. Pacientes com doença autoimune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos de tratamento ou uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor (PPT≥50% ou <50%), de acordo com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, status para HPV (positivo ou negativo), e ECOG PS (0 vs 1). Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas
- KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas, carboplatina AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m² a cada 3 semanas, e 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dias contínuos a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU).
- Dose inicial de Cetuximabe 400 mg/m², seguido de 250 mg/m² uma vez por semana, carboplatina AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou cisplatina 100 mg/m² a cada 3 semanas, e 5-FU 1000 mg/m²/d 4 dias contínuos a cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platina e 5-FU).

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1 conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada na semana 9; depois a cada 6 semanas no primeiro ano, e na sequência, a cada 9 semanas até os 24 meses. Uma reclassificação retrospectiva do status tumoral de PD-L1 dos pacientes de acordo com o PPT, utilizando o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ foi realizada usando amostras do tumor utilizadas para randomização.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP conforme avaliado pelo BICR de acordo com o RECIST v1.1 (modificado para seguir um máximo de 10 lesões-alvo e um máximo de 5 lesões-alvo por órgão) subsequentemente testadas no subgrupo de pacientes com PPC ≥ 20 , subgrupo de pacientes com PPC ≥ 1 , e população geral.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 61 anos (faixa: 20 a 94); 36% com 65 anos ou mais; 83% homens; 73% brancos e 20% asiáticos; 61% com ECOG PS de 1; e 79% eram fumantes ativos ou ex-fumantes. Vinte e dois por cento dos tumores dos pacientes eram HPV positivos, 23% tinham expressão de PD-L1 PPT $\geq 50\%$, e 95% tinham a doença no estágio IV (estágio IVa 19%, estágio IVb 6% e estágio IVc 70%). Oitenta e cinco por cento dos tumores dos pacientes tinham expressão de PPC $\geq 1\%$ e 43% tinham PPC $\geq 20\%$.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia comparado aqueles randomizados para cetuximabe em combinação com quimioterapia em uma análise interina pré-especificada na população geral. A Tabela 33 e Figura 38 descrevem os principais resultados de eficácia para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia.

Tabela 33: Resultados de eficácia* para KEYTRUDA® combinado à quimioterapia no estudo KEYNOTE-048

Tabela 55. Resultados de eficácia para KEYTRUDA® combinado a quimioterapia no estudo KEYNOTE-046		
Desfecho	KEYTRUDA® Quimioterapia com platina 5-FU n=281	cetuximabe, platina, e 5-FU n=278
SG		
Número (%) de pacientes com evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana em meses (IC 95%)	13,0 (10,9; 14,7)	10,7 (9,3; 11,7)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,77 (0,63; 0,93)	
Valor de p [‡]	0,0067	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	244 (87%)	253 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	4,9 (4,7; 6,0)	5,1 (4,9; 6,0)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,92 (0,77; 1,10)	
Valor de p [‡]	0,3394	
Taxa de resposta objetiva		
TRO [§] (IC 95%)	36% (30,0; 41,5)	36% (30,7; 42,3)
Resposta Completa	6%	3%
Resposta Parcial	30%	33%
Valor de p [¶]	0,5740	
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	6,7 (1,6+; 30,4+)	4,3 (1,2+; 27,9+)
% com duração >6 meses	54%	37%

* Resultados da análise interina pré-especificada

[†] Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

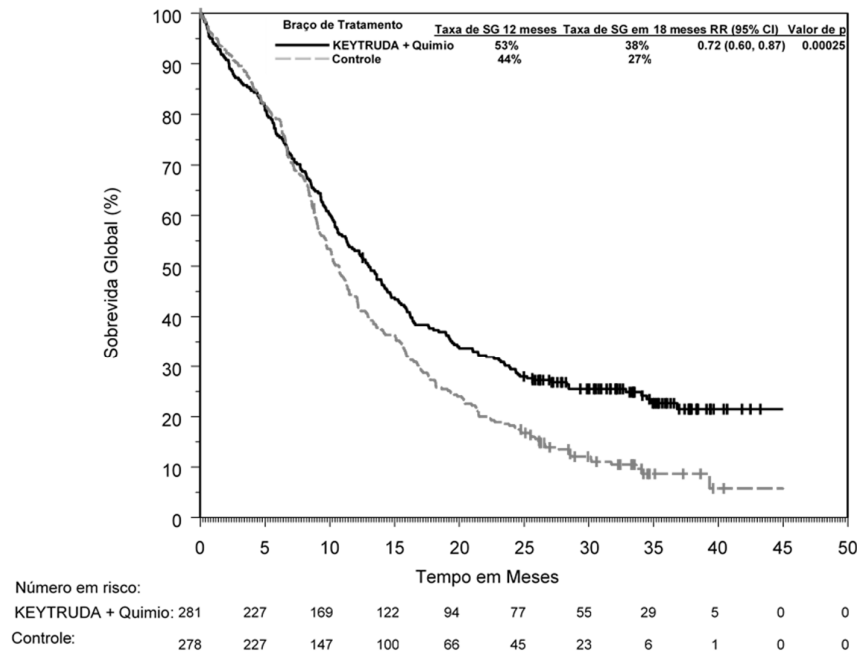
[‡] Baseado no teste log-rank estratificado

[§] Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

[¶] Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), *status* para HPV (positivo vs. negativo), and *status* de PD-L1 (altamente positivo vs. não altamente positivo)

Na análise final pré-especificada, da SG para população intenção de tratar, a razão de risco foi 0,72 (95% IC: 0,60, 0,87). Adicionalmente, KEYNOTE-048 demonstrou um aumento estatisticamente significativo na SG para o subgrupo de pacientes com PD-L1 PPC $\geq 1\%$ (RR=0,65; IC 95%: 0,53; 0,80) e PPC $\geq 20\%$ (RR=0,60; IC 95%: 0,45; 0,82).

Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para KEYTRUDA® combinado à quimioterapia no KEYNOTE-048*



* No momento do protocolo da análise final especificada

O estudo também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para o subgrupo de pacientes com PD-L1 PPC ≥ 1 randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia comparado aqueles randomizados para cetuximabe em combinação com quimioterapia na análise interina pré-especificada. No momento da análise interina e análise final, não houve diferença significativa de SG entre o braço de KEYTRUDA® em monoterapia e o braço controle para a população geral.

A Tabela 34 resume os resultados de eficácia de KEYTRUDA® em monoterapia para o subgrupo de pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 . A Figura 39 resume os resultados de SG para o subgrupo de pacientes com HNSCC PPC ≥ 1 .

Tabela 34: Resultados de eficácia* para KEYTRUDA® em monoterapia no estudo KEYNOTE-048 (PPC ≥ 1)

Desfecho	KEYTRUDA® n=257	cetuximabe, platina, e 5-FU n=255
SG		
Número (%) de pacientes com evento	177 (69%)	206 (81%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,9)	10,3 (9,0; 11,5)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)	
Valor de p [‡]	0,071	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	255 (88%)	231 (91%)
Mediana em meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 5,8)
Razão de risco [†] (IC 95%)	1,15 (0,95; 1,38)	
Taxa de resposta objetiva		
TRO [§] (IC 95%)	19% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Resposta Completa	5%	3%
Resposta Parcial	14%	32%
Duração da resposta		
Mediana em meses (faixa)	20,9 (1,5+; 34,8+)	4,5 (1,2+; 30,6+)

* Resultados da análise interina pré-especificada

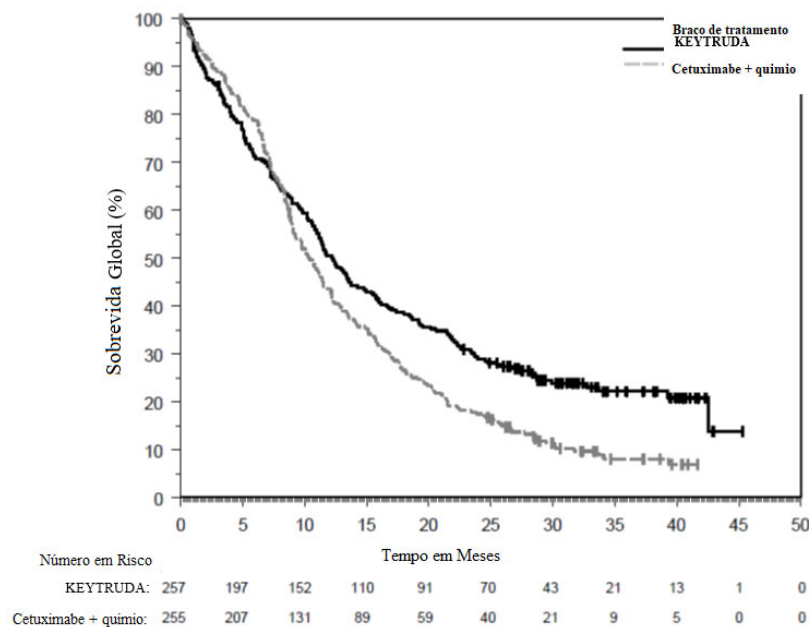
† Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Baseado no teste log-rank estratificado

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

Na análise final pré-especificada da SG comparando KEYTRUDA® como monoterapia com cetuximabe em combinação com quimioterapia, a razão de risco para o subgrupo de pacientes com PPC ≥ 1 foi 0,74 (95% IC: 0,61; 0,90).

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para KEYTRUDA® em monoterapia no KEYNOTE-048 (PPC ≥ 1)*



* No momento do protocolo da análise final especificada

Análises adicionais de SG baseadas na expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1 e PPC ≥ 20) foram realizadas no KEYNOTE-048. O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa de SG para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia comparado ao tratamento padrão para expressão de PD-L1 com PPC ≥ 1 e PPC ≥ 20. A SG para os pacientes que tinham PD-L1 PPC ≥ 1 e PPC ≥ 20 para KEYTRUDA® em monoterapia comparado ao tratamento padrão está resumida na Tabela 35.

Tabela 35: SG por expressão de PD-L1

	PPC ≥ 1		PPC ≥ 20	
	KEYTRUDA® n=257	Tratamento padrão* n=255	KEYTRUDA® n=133	Tratamento padrão* n=122
Número de eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana em meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,9)	10,3 (9,0; 11,5)	14,9 (11,6; 21,5)	10,7 (8,8; 12,8)
Razão de risco† (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)		0,61 (0,45; 0,83)	
Valor de p‡	0,0085		0,0007	

* cetuximabe, platina, e 5-FU

† Razão de risco (comparado ao tratamento padrão) baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Baseado no teste log-rank estratificado

A análise final da SG foi realizada para pacientes com PPC ≥ 1 com uma mediana de acompanhamento de 11,4 meses a partir da análise interina pré-especificada. A mediana da SG foi 12,3 meses (IC 95%: 10,8; 14,3) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,3 meses (IC 95%: 9,0; 11,5) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com uma razão de risco de 0,74 (95% IC: 0,61; 0,90).

A análise final da SG foi realizada para pacientes com PPC ≥ 20 com uma mediana de acompanhamento de 12,2 meses a partir da análise interina pré-especificada. A mediana da SG foi 14,8 meses (IC 95%: 11,5; 20,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,7 meses (IC 95%: 8,8; 12,8) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com uma razão de risco de 0,58 (95% IC: 0,44; 0,78).

Numa análise exploratória para subgrupo de pacientes com PPC 1-19 HNSCC, a mediana da SG foi 10,8 meses (IC 95%: 9,0; 12,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,1 meses (IC 95%: 8,7; 12,1) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, a razão de risco de 0,90 (IC 95%: 0,68; 1,18). A análise final da SG foi realizada para pacientes com PPC 1-19 com uma mediana de acompanhamento de 10,3 meses. Na análise final, a mediana da SG foi 10,8 meses (IC 95%: 9,0; 12,6) para KEYTRUDA® como monoterapia e 10,1 meses (IC 95%: 8,7; 12,1) para cetuximabe em combinação com quimioterapia, com razão de risco de 0,86 (IC 95%: 0,66; 1,12).

Câncer esofágico

KEYNOTE-590: Tratamento de primeira linha para câncer esofágico ou da junção gastroesofágica irresssecável localmente avançado ou metastático

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-590, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado em pacientes com carcinoma do esôfago ou carcinoma da junção gastroesofágica irresssecável localmente avançado ou metastático Siewert Tipo 1 (tumores com epicentro de 1 a 5 centímetros acima da JGE) que não foram candidatos a ressecção cirúrgica

ou quimiorradiação definitiva. Pacientes com doença autoimune ativa, com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão, com adenocarcinoma conhecido com HER-2 positivo JGE, ou pacientes com metástases ativas do sistema nervoso central e/ou meningite carcinomatosa foram considerados inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por histologia do tumor (carcinoma de células escamosas vs. adenocarcinoma), região geográfica (Ásia vs. ex-Ásia), e status de performance ECOG (0 vs. 1).

Pacientes foram randomizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200mg no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas em combinação com cisplatina IV 80mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até 6 ciclos e 5-FU IV 800mg/m² por dia no Dia 1 ao Dia 5 de cada ciclo de 3 semanas, ou por padrão local para administração 5-FU.
- Placebo no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas em combinação com cisplatina IV 80mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até 6 ciclos e 5-FU IV 800mg/m² por dia no Dia 1 ao Dia 5 de cada ciclo de 3 semanas, ou por padrão local para administração 5-FU.

O tratamento com KEYTRUDA® ou quimioterapia continuou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou até no máximo 24 meses. Pacientes randomizados para KEYTRUDA® foram permitidos continuar o tratamento até definição da progressão definido por RECIST v1.1- até confirmação da progressão da doença evidenciada como clinicamente estável por evidência radiográfica da progressão da doença repetida com pelo menos 4 semanas após a primeira imagem. A avaliação do status tumoral foi realizada a cada 9 semanas.

Dentre os 749 pacientes do KEYNOTE-590, 383 (51%) tiveram tumores de expressão PD-L1 com PPC ≥10 com base no kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ e 46% tiveram PPC <10; Três por cento dos tumores dos pacientes não eram avaliáveis ou faltava o status de PD-L1. As características basais desses 383 pacientes foram: idade média de 63 anos (faixa: 28 a 89), 41% com idade igual ou superior a 65 anos; 82% homens; 34% brancos e 56% asiáticos; 43% e 57% tiveram um ECOG PS de 0 e 1, respectivamente. Noventa e três por cento tiveram doença M1. Setenta e cinco por cento tiveram tumor com histologia de carcinoma de células escamosas, e 25% tiveram adenocarcinoma.

As medidas de desfechos primários de eficácia foram SG e SLP avaliados pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 em histologia de célula escamosa, PPC ≥ 10, e em todos os pacientes. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP para todas as populações pré-especificadas do estudo. Em todos os pacientes randomizados com KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia, em comparação à quimioterapia, a RR de SG foi de 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e a RR de SLP foi de 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). As medidas de desfechos secundários foram TRO e DR, de acordo com RECIST 1.1 avaliada pelo investigador.

A Tabela 36 resume as medidas de eficácia chave da análise pré-especificada de pacientes com tumores de expressão PD-L1 com PPC ≥ 10 para o KEYNOTE-590, realizado em um acompanhamento mediano de tempo de 13,5 meses (faixa: 0,5 a 32,7 meses). As curvas Kaplan-Meier para SG e SLP estão demonstradas nas Figuras 40 e 41.

Tabela 36: Resultados de Eficácia para KEYTRUDA® com quimioterapia no KEYNOTE-590 com expressão PD-L1 (PPC ≥ 10)

Desfecho	KEYTRUDA® Quimioterapia Cisplatina 5-FU n=186	Tratamento Padrão* n=197
SG		
Número (%) de pacientes com evento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana em meses* (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor de p [§]	<0,0001	
SLP [‡]		
Número (%) de pacientes com evento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana em meses* (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Razão de risco [†] (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
Valor de p [§]	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva [‡]		
Taxa de Resposta Objetiva [§] (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 de p [#]	<0,0001	
Duração de resposta ^{*, b}		
Mediana de duração de resposta em meses (faixa)	10,4 (1,9+, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% com duração ≥ 6 meses [†]	80,2%	47,7%
% com duração ≥ 12 meses [†]	43,7%	23,2%
% com duração ≥ 18 meses [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatina e 5-FU

† Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

‡ Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

§ Valor de p unilateral com base no teste log-rank estratificado por região geográfica (Ásia versus Resto do Mundo) e histologia do tumor (Adenocarcinoma versus Carcinoma de Célula Escamosa) e status de performance ECOG (0 versus 1)

¶ Avaliado pelo investigador usando RECIST 1.1

Valor de p unilateral para teste. H0: diferença em % = 0 versus H1: diferença em % > 0

‡ Melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial.

Um total de 32 pacientes com idade ≥ 75 anos com PD-L1 PPC ≥ 10 participaram no KEYNOTE-590 (18 na combinação com pembrolizumabe e 14 do controle). Dados sobre eficácia e segurança da combinação de pembrolizumabe com quimioterapia estão muito limitados nessa população de pacientes.

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

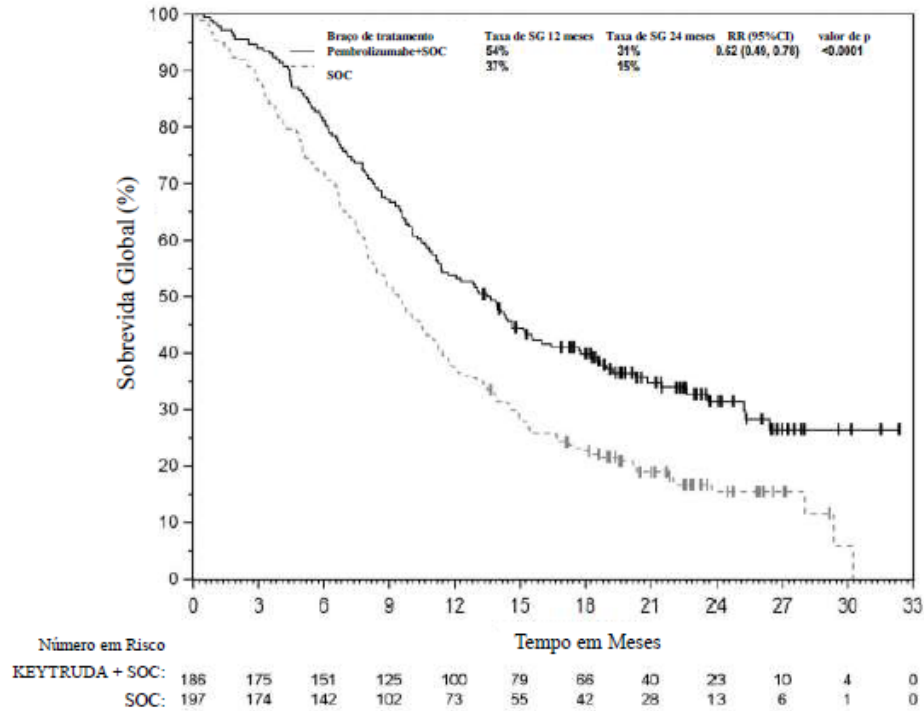
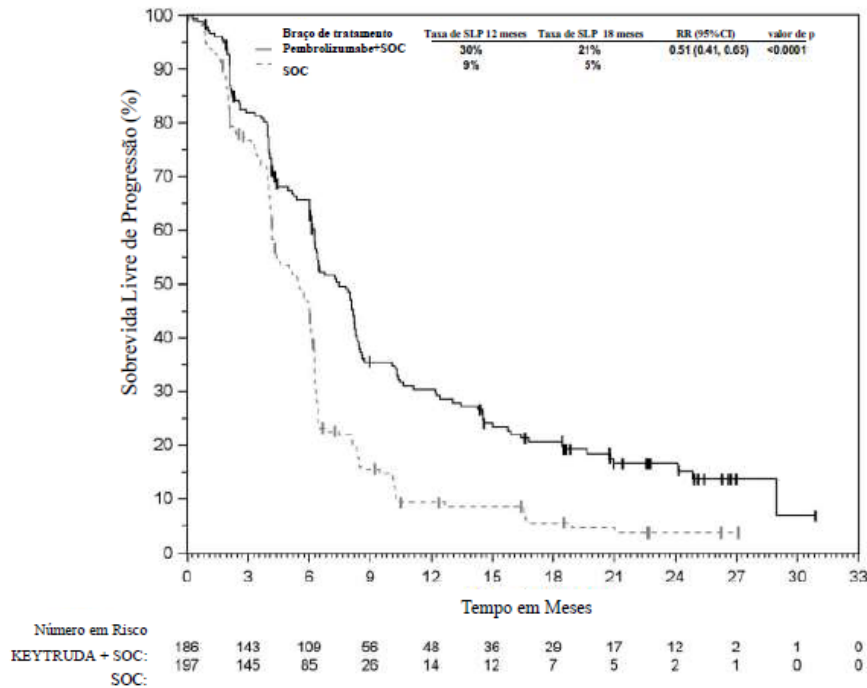


Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-590 com expressão PD-L1 (PPC ≥ 10)



KEYNOTE-181: Estudo controlado em pacientes com câncer esofágico previamente tratados com terapia sistêmica

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-181, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e com controle ativo que incluiu 628 pacientes com câncer esofágico que tiveram progressão da doença durante ou após tratamento sistêmico prévio para a doença avançada. Pacientes com doença autoimune ativa ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis.

Os pacientes foram randomizados para receberem KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas (N=314) ou um dos seguintes regimes de quimioterapia intravenosa à escolha do investigador: paclitaxel 80-100 mg/m² no dia 1, 8 e 15 com ciclo a cada 4 semanas (N=145), docetaxel 75mg/m² a cada 3 semanas (N=78), ou irinotecano 180 mg/m² a cada 2 semanas (N=73). O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 9 semanas. A principal medida de desfecho de eficácia foi SG. Medidas de desfecho de eficácia adicionais foram SLP, TRO e duração de resposta de acordo com o RECIST 1.1, conforme avaliado por uma central de revisão independente.

Entre os 628 pacientes, 35,4% (N=222) tinham tumores que expressaram PD-L1 com PPC maior ou igual a 10. O *status* de PD-L1 foi determinado utilizando o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. As características basais destes 222 pacientes foram: idade mediana de 64 anos (faixa: 33 a 81), 48% com 65 anos ou mais; 86% homens; 45% brancos; 52% asiáticos; 36% tinham ECOG OS de 0 e 64% de 1; 75% apresentavam histologia de células escamosas e 25% de adenocarcinoma; e 1% tinham metástase cerebral. Noventa e um por cento apresentavam doença M1 e 9% M0.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG para os pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com PPC ≥ 10 randomizados para KEYTRUDA® em monoterapia comparado a quimioterapia. A Tabela 37 resume as medidas principais para a população com PPC ≥ 10. As curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP para a população PPC ≥ 10 são apresentadas nas Figuras 42 e 43.

Tabela 37: Resultados de eficácia em pacientes com câncer esofágico com expressão de PD-L1 PPC ≥10

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=107	Quimioterapia n=115
SG		
Número (%) de pacientes com evento	87 (81%)	103 (90%)
Mediana em meses (IC 95%)	9,3 (6,6; 12,5)	6,7 (5,1; 8,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,69 (0,52; 0,93)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,0074	
SLP†		
Número (%) de pacientes com evento	96 (90%)	107 (93%)
Mediana em meses (IC 95%)	2,6 (2,1; 4,1)	3,0 (2,1; 3,7)
Razão de risco* (IC 95%)	0,73 (0,54; 0,97)	
Valor de p (log-rank estratificado)	0,015	
Taxa de Resposta Objetiva‡		
TRO % (IC 95%)	22% (14; 31)	6% (3; 12)
Taxa de resposta completa	4%	1%
Taxa de resposta parcial	18%	5%
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	0,0006	
Duração de resposta‡§		
Mediana de duração de resposta em meses (faixa)	9,3 (2,1+-22,6+)	7,7 (4,3; 16,8+)
% de pacientes com duração ≥6 meses†	77%	57%

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

‡ Avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1

§ Baseado nos pacientes com uma melhor resposta geral como resposta completa confirmada ou resposta parcial

Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-181 (PPC≥10)

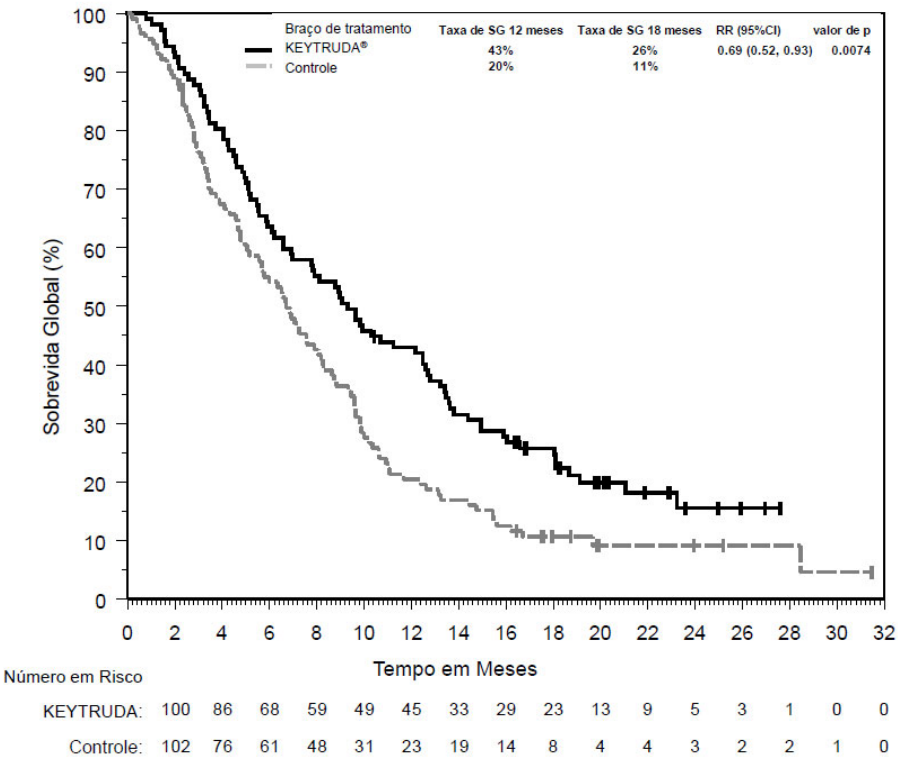
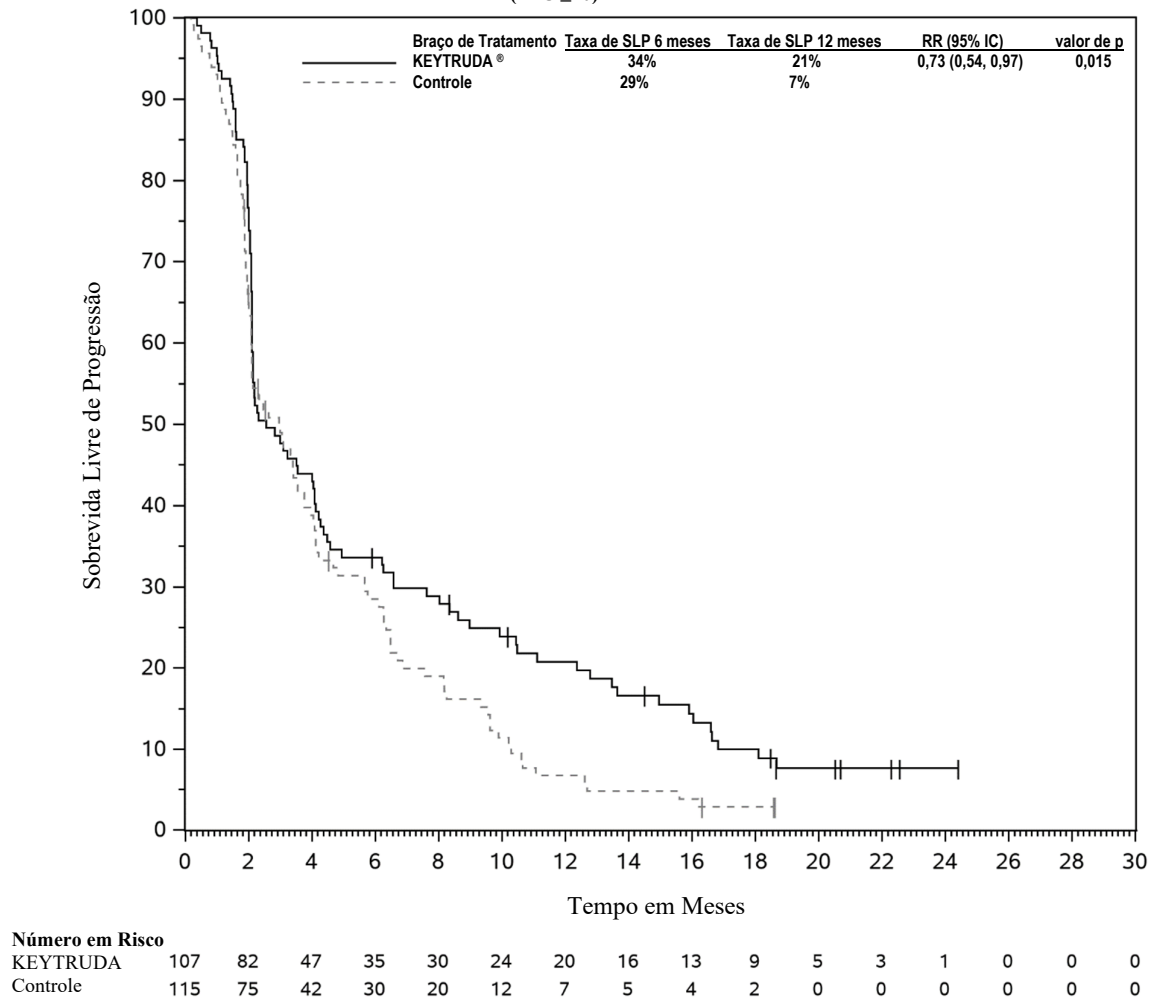


Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-181 (PPC ≥10)



KEYNOTE-180: Estudo aberto em pacientes com câncer esofágico previamente tratados com quimioterapia

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-180, um estudo multicêntrico, não-randomizado, aberto e que incluiu 121 pacientes com câncer esofágico que tiveram progressão da doença durante ou após dois tratamentos sistêmicos para a doença avançada. Pacientes com doença autoimune ativa ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença podiam permanecer em tratamento até a confirmação da progressão da doença. Pacientes sem progressão de doença foram tratados por até 24 meses. O tratamento com KEYTRUDA® poderia ser reiniciado na progressão da doença subsequente e administrado por até 1 ano adicional. A avaliação do *status* tumoral foi realizada a cada 9 semanas. A principal medida de desfecho de eficácia foi TRO e duração de resposta de acordo com o RECIST 1.1, conforme avaliado por uma central de revisão independente.

Entre os 121 pacientes, as características basais foram: idade mediana de 65 anos (faixa: 33 a 87), 53% com 65 anos ou mais; 83% homens; 59% brancos; 35% asiáticos; 36% tinham ECOG OS de 0 e 64% de 1; 52% apresentavam histologia de células escamosas e 48% de adenocarcinoma (dos quais 31% tinham tumores na junção gastroesofágica); e 4% tinham metástase cerebral. Noventa e nove por cento apresentavam doença M1 e 1% M0. Oitenta e oito por cento receberam duas e 12% receberam três ou mais linhas de terapias anteriores no cenário recorrente ou metastático. Quarenta e oito por cento tinham tumores com expressão de PD-L1 PPC maior ou igual a 10. Os resultados de eficácia para o KEYNOTE-180 estão resumidos na Tabela 38.

Tabela 38: Resultados de eficácia em pacientes com câncer esofágico com expressão de PD-L1 PPC ≥10 no KEYNOTE-180

	KEYNOTE-180
Desfecho	N=58
Taxa de Resposta Objetiva*	
TRO (IC 95%)	13,8 (6,1 ; 25,4)
Taxa de controle da doença†	36,2%
Resposta completa	1,7%
Resposta parcial	12,1%
Doença estável	22,4%
Duração da resposta	
Mediana em meses (faixa)	Não atingida (14,2; 25,1+)‡
% com duração ≥ 6 meses	75% §
Tempo para resposta	
Mediana em meses (faixa)	4,1 (2,0; 4,4)
SLP*	
Mediana em meses (IC 95%)	2,0 (1,9; 2,2)
Taxa de SLP em 6 meses	20,7% §
SG	
Mediana em meses (IC 95%)	6,3 (4,4 ; 10,2)
Taxa de SG em 6 meses	51,7% §

* Avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1

† Baseado na melhor resposta de doença estável ou melhor

‡ Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier; inclui 5 pacientes com resposta de 6 meses ou mais dos quais 3 foram respostas de 12 meses

§ A partir do método de limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

Cancer Colorretal

KEYNOTE-177: Estudo controlado para tratamento de primeira linha em pacientes com CCR MSI-H ou dMMR

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no estudo KEYNOTE-177, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, conduzido em pacientes com CCR MSI-H ou dMMR metastático e que não tenham recebido terapia prévia.

O status do tumor MSI ou MMR foi determinado localmente usando reação em cadeia da polimerase (PCR) ou IHC, respectivamente. Pacientes com doença auto-imune ou uma condição médica que necessitasse imunossupressão foram considerados inelegíveis para o estudo.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber KEYTRUDA® 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas ou a escolha do investigador dos seguintes esquemas de quimioterapia administrados por via intravenosa a cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) ou mFOLFOX6 em combinação com bevacizumabe ou cetuximabe: oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (ou levoleucovorina 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² em bolus no dia 1, depois FU 2400 mg/m² por 46-48 horas. Bevacizumabe 5 mg/kg no dia 1 ou cetuximabe 400 mg/m² na primeira infusão, depois 250 mg/m² semanalmente.

- FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) ou FOLFIRI em combinação com bevacizumabe ou cetuximabe: Irinotecano 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (ou levoleucovorina 200 mg/m²) e bolus de FU 400 mg/m² em Dia 1, depois FU 2400 mg/m² por 46-48 horas. Bevacizumabe 5 mg/kg no dia 1 ou cetuximabe 400 mg/m² na primeira infusão, depois 250 mg/m² semanalmente.

O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1, conforme determinado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Pacientes tratados com KEYTRUDA® sem progressão da doença poderiam ser tratados por até 24 meses. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas. Os pacientes randomizados para quimioterapia receberam KEYTRUDA® no momento da progressão da doença.

Um total de 307 pacientes foram incluídos e randomizados para KEYTRUDA® (n=153) ou quimioterapia (n = 154). As características basais desses pacientes foram: idade média de 63 anos (faixa: 24 a 93), 47% com 65 anos ou mais; 50% homens; 75% brancos e 16% asiáticos; 52% e 48% tinham um status de performance ECOG igual a 0 ou 1, respectivamente, e 27% receberam adjuvante ou neoadjuvante previamente à quimioterapia. Estado de mutação: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 pacientes tratados com quimioterapia, 56% receberam mFOLFOX6 com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe e 44% receberam FOLFIRI com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe.

As medidas de resultados de eficácia primários foram SLP avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1 e SG. No momento da análise da SLP, os dados de sobrevida global não estavam maduros (66% do número de eventos requeridos para a análise final de SG). Medidas de resultados secundárias foram TRO e duração de resposta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre KEYTRUDA® e quimioterapia na análise final da SG, com um acompanhamento adicional de 12 meses, no qual 60% dos pacientes que foram randomizados para receber quimioterapia passaram à receber terapias subsequentes anti PD-1/ PD-L1, incluindo KEYTRUDA®. A Tabela 39 resume as medidas chave de eficácia na análise final para SLP e análise interina de SG com um tempo médio de acompanhamento de 38,1 meses (variação: de 0,2 a 58,7 meses). As curvas Kaplan-Meier de SLP e SG estão apresentadas nas Figuras 44 e 45.

Tabela 39: Resultados de eficácia no KEYNOTE 177

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=153	QUIMIOTERAPIA n=154
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana em meses (95% IC)	16,5 (5,4; 32,4)	8,2 (6,1; 10,2)
Razão de Risco* (95% IC)	0,60 (0,45; 0,80)	
Valor de p [†]	0,0002	
SG[‡]		
Número (%) de pacientes com evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana em meses (95% IC)	NA (49,2, NA)	36,7 (27,6, NA)
Razão de Risco* (95% IC)	0,74 (0,53, 1,03)	
Valor de p [§]	0,0359	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO % (95% IC)	44% (35,8; 52,0)	33% (25,8; 41,1)
Taxa de Resposta Completa	11%	4%
Taxa de Resposta Parcial	33%	29%
Duração da resposta		
Mediana em meses (variação)	NA (2,3+; 41,4+)	10,6 (2,8; 37,5+)
Número (%) de pacientes com duração ≥ 6 meses [¶]	97%	88%
Número (%) de pacientes com duração ≥ 12 meses [¶]	85%	44%
Número (%) de pacientes com duração ≥ 24 meses [¶]	83%	35%

* Baseado no modelo de regressão de Cox

† Com base no teste de *Log rank* comparado a um nível de significância de 0,0117

‡ Baseado na análise final

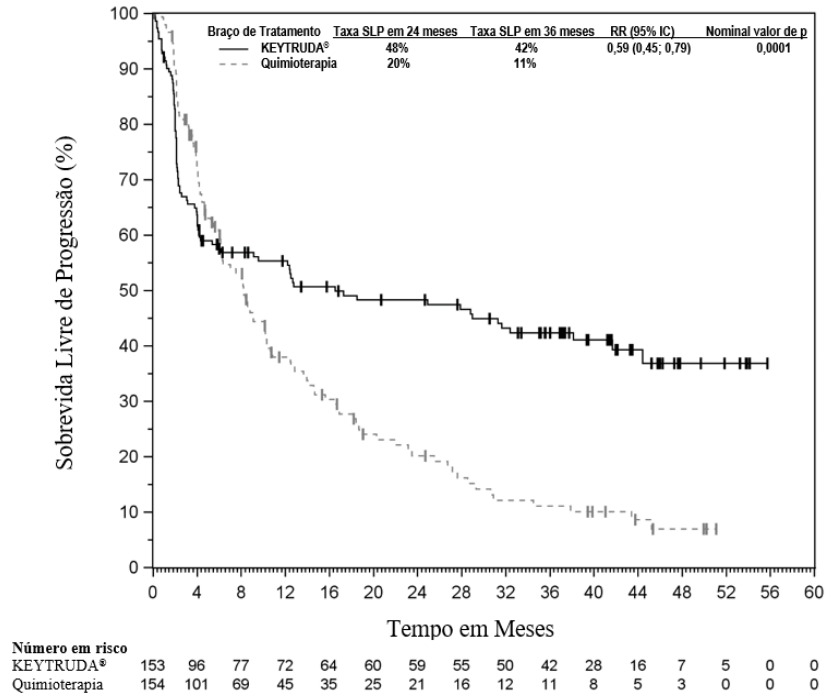
§ Não foi estatisticamente significativo após o ajuste para multiplicidade

¶ Com base na estimativa de Kaplan-Meier

NA=não alcançado

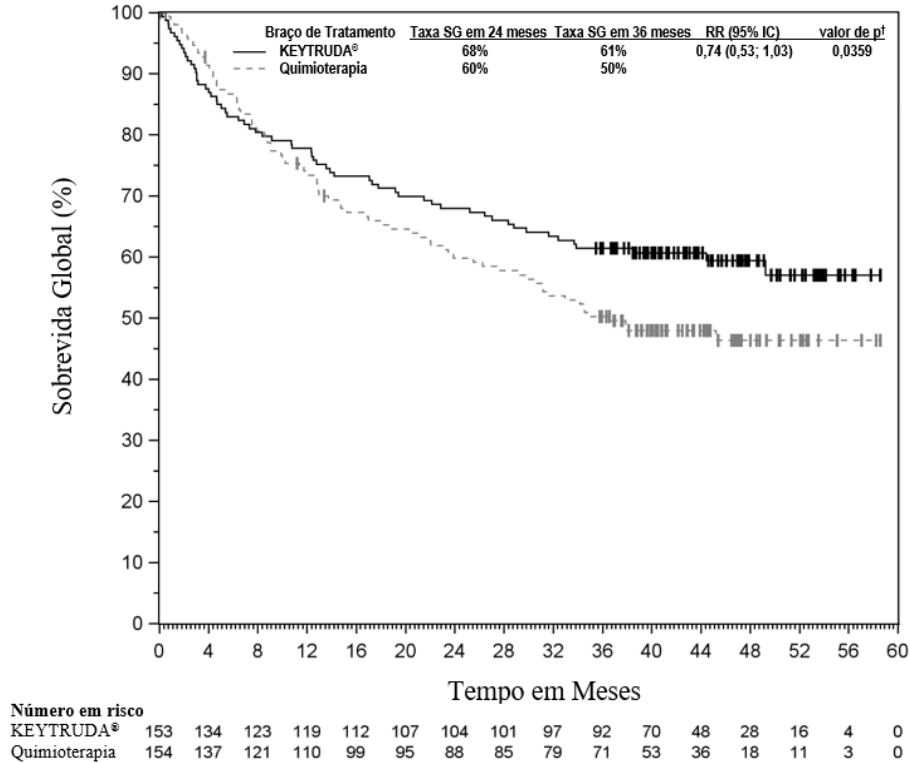
Na análise final, houve um total de 203 eventos de SLP (86 para KEYTRUDA®; 117 para quimioterapia). A mediana da SLP foi 16,5 meses (95% IC: 5,4, 38,1) para o braço de KEYTRUDA® e 8,2 meses (95% IC: 6,1, 10,2) para o braço quimioterapia. A RR da SLP versus quimioterapia foi 0,59 (95% IC: 0,45, 0,79, nominal p=0,0001) (Figura 42). A TRO na análise final foi 45% para o braço KEYTRUDA® e 33% para o braço quimioterapia. A mediana de duração de resposta não foi alcançada (faixa: 2,3+, 53,5+) para o braço KEYTRUDA® e 10,6 meses (faixa: 2,8, 48,3+) para o braço quimioterapia. A porcentagem de pacientes com respostas em andamento baseado na estimativa de Kaplan-Meier foi de 84% em 24 meses ou mais no braço KEYTRUDA® versus 34% no braço quimioterapia.

Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-177 (População Intenção de Tratar)*



* No momento do protocolo da análise final especificada

Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-177 (População Intenção de Tratar)*



* No momento do protocolo da análise final especificada

† Não foi estatisticamente significativo após o ajuste para multiplicidade

As análises exploratórias dos desfechos pré-especificados dos resultados relatados pelo paciente (PROs) usando o EORTC QLQ-C30 mostraram melhora no estado global de saúde/pontuação de qualidade de vida da linha de base até a semana 18 pré-especificada para pacientes recebendo KEYTRUDA® em comparação a quimioterapia (diferença em LS significa = 8,96; 95% IC: 4,24, 13,69; two sided p=0,0002). As melhorias da linha de base no estado global de saúde/qualidade de vida continuaram até a semana 45 para pacientes tratados com KEYTRUDA®. Além disso, um tempo prolongado para a deterioração (deterioração definida como uma redução de pontuação confirmada de 10 pontos ou mais da linha de base) do estado de saúde global/ QoL (RR 0,61; IC 95% 0,38; 0,98), físico (RR 0,50; IC 95% 0,32; 0,81) e funcionamento social (RR 0,53; IC 95% 0,32; 0,87) e fadiga (RR 0,48; IC 95% 0,33; 0,69) foi observada nos pacientes tratados com KEYTRUDA® em comparação à quimioterapia. Esses resultados devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo aberto e, portanto, tomados com cautela.

KEYNOTE-164: Estudo aberto em pacientes com câncer colorretal (CCR) irressecável ou metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, que tenham recebido terapia anterior

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-164, um estudo de fase II multicêntrico, não-randomizado, aberto, multi-coorte que recrutou pacientes com câncer colorretal (CCR) irressecável ou metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, que progrediu após a terapia prévia a base de fluoropirimidina em combinação com irinotecano e/ou oxaliplatina.

Os pacientes receberam 200 mg de KEYTRUDA® a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer em tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os pacientes sem progressão da doença foram tratados por até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do estado do tumor foi realizada a cada 9 semanas.

Entre os 124 pacientes recrutados no KEYNOTE-164, as características basais foram: idade mediana de 56 anos (35% com 65 anos ou mais); 56% do sexo masculino; 68% brancos, 27% asiáticos; 41% e 59% apresentaram *status* de performance do ECOG de 0 e 1, respectivamente. Doze por cento dos pacientes tinham mutações BRAF e 36% tinham mutações RAS; 39% e 34% foram indeterminados para mutações BRAF e RAS, respectivamente. Noventa e sete por cento dos pacientes tinham doença M1 e 3% tinham doença M0 (localmente avançado irressecável). Setenta e seis por cento dos pacientes receberam 2 ou mais linhas de terapia prévias.

A medida do desfecho primário de eficácia foi Taxa de Resposta Objetiva (TRO), conforme avaliado pelo BICR utilizando-se o RECIST 1.1. As medidas dos desfechos secundários de eficácia incluíram duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). A mediana do tempo de acompanhamento em meses foi de 37,3 (intervalo: 0,1 a 65,2). Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 40.

Tabela 40: Resultados de eficácia no KEYNOTE-164

Desfecho	n=124
Taxa de resposta objetiva*	
TRO (IC de 95%)	34% (25,6, 42,9)
Resposta completa	10%
Resposta parcial	24%
Duração da resposta*	
Mediana em meses (intervalo)	NA (4,4, 58,5+)
% com duração ≥ 36 meses [#]	92%

* Com base em pacientes com melhor resposta objetiva como resposta completa ou parcial confirmadas

[#] Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Denota que não há doença progressiva até o momento da última avaliação da doença

NA = não alcançado

As respostas objetivas foram observadas independentemente do *status* de mutação BRAF ou RAS.

Cânceres não-colorretais

KEYNOTE-158: Estudo aberto em pacientes com câncer endometrial, gástrico, do intestino delgado ou biliar irressecáveis ou metastáticos com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, que tenham recebido terapia anterior

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada em 355 pacientes com tumores sólidos de câncer não-colorretal irressecável ou metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA recrutados em um estudo de fase II multicêntrico, não randomizado, aberto (KEYNOTE-158), incluindo pacientes com câncer endometrial, gástrico, do intestino delgado ou biliar. O *status* do tumor MSI ou MMR foi determinado prospectivamente usando PCR ou IHC, respectivamente.

Os pacientes receberam 200 mg de KEYTRUDA® a cada 3 semanas até a toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença foram autorizados a permanecer em tratamento até que a progressão da doença fosse confirmada. Os pacientes sem progressão da doença foram tratados por até 24 meses (até 35 ciclos). A avaliação do *status* do tumor foi realizada a cada 9 semanas durante o primeiro ano, e então subsequentemente a cada 12 semanas.

Entre os 83 pacientes com câncer endometrial, as características basais foram: idade mediana de 64 anos (faixa: 42 a 86), 46% com 65 anos ou mais; 84% brancos, 6% asiáticos e 4% negros; e ECOG PS 0 (46%) e 1 (54%). Noventa e oito por cento dos pacientes tinham doença M1 e 2% tinham doença M0. Quarenta e sete por cento dos pacientes receberam 2 ou mais linhas de terapia prévias.

Entre os 51 pacientes com câncer gástrico, as características basais foram: idade mediana de 67 anos (faixa: 41 a 89); 57% de idade com 65 anos ou mais; 65% do sexo masculino, 63% brancos, 28% asiáticos; e ECOG PS 0 (45%) e 1 (55%). Todos os pacientes tinham doença M1. Quarenta e cinco por cento dos pacientes receberam 2 ou mais linhas de terapia prévias.

Entre os 27 pacientes com câncer do intestino delgado, as características basais foram: idade mediana de 58 anos (faixa: 21 a 77); 33% com 65 anos ou mais; 63% do sexo masculino, 81% brancos, 11% asiáticos; e ECOG PS 0 (56%) e 1 (44%). Noventa e seis por cento dos pacientes tinham doença M1 e 4% doença M0. Trinta e sete por cento dos pacientes receberam 2 ou mais linhas de terapia prévias. Todos os pacientes tinham uma histologia tumoral de adenocarcinoma.

Entre os 22 pacientes com câncer biliar, as características basais foram: idade mediana de 61 anos (faixa: 40 a 77); 41% com 65 anos ou mais; 73% do sexo masculino, 91% brancos, 9% asiáticos; ECOG PS 0 (45%) e 1 (55%); e 82% doença M1 e 18% doença M0. Quarenta e um por cento dos pacientes receberam 2 ou mais linhas de terapia prévias.

A medida do desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO), conforme avaliado pelo BICR utilizando-se o RECIST 1.1. As medidas de desfechos secundários de eficácia incluíram duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). A mediana do tempo de acompanhamento em meses foi de 21,9 (intervalo: 1,5 a 64,0) para câncer endometrial, 13,9 (faixa: 1,1 a 66,9) para gástrico, 29,1 (4,2 a 67,7) para intestino delgado e 19,4 (faixa: 1,1 a 60,8) para biliar. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 41.

Tabela 41: Resultados de eficácia no KEYNOTE-158

Desfecho	Endometrial n=83	Gástrico n=51	Intestino delgado n=27	Biliar n=22
Taxa de resposta objetiva*				
TRO (IC de 95%)	51% (39,4, 61,8)	37% (24,1, 51,9)	56% (35,3, 74,5)	41% (20,7, 63,6)
Resposta completa	16%	14%	15%	14%
Resposta parcial	35%	24%	41%	27%
Duração da resposta*				
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,9, 60,4+)	NA (6,2, 63,0+)	NA (3,7+, 57,3+)	30,6 (6,2, 46,0+)
% com duração ≥ 12 meses [#]	85%	90%	93%	89%
% com duração ≥ 36 meses [#]	60%	81%	73%	42%

* Com base em pacientes com melhor resposta objetiva como resposta completa ou parcial confirmadas

[#] Com base na estimativa de Kaplan-Meier

+ Denota que não há doença progressiva até o momento da última avaliação da doença

NA = não alcançado

Câncer endometrial

KEYNOTE-868/NRG-GY018: Estudo controlado de terapia de combinação para tratamento de pacientes com carcinoma endometrial primário avançado ou recorrente.

A eficácia do KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel e carboplatina foi investigada no KEYNOTE-868/NRG-GY018, um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 810 pacientes com carcinoma endometrial avançado ou recorrente. O desenho do estudo incluiu duas coortes separadas com base no status MMR; 222 (27%) pacientes estavam na coorte dMMR, e 588 (73%) pacientes estavam na coorte pMMR. O estudo incluiu pacientes com câncer endometrial em estágio III mensurável, estágio IVA mensurável, estágio IVB ou recorrente (com ou sem doença mensurável). Foram considerados elegíveis pacientes que não haviam recebido terapia sistêmica prévia ou haviam recebido quimioterapia prévia no cenário adjuvante. As pacientes que haviam recebido quimioterapia adjuvante prévia eram elegíveis se o intervalo livre de quimioterapia fosse de pelo menos 12 meses. Pacientes com sarcoma endometrial, incluindo carcinosarcoma, ou pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que exigisse imunossupressão foram consideradas inelegíveis. A randomização foi estratificada de acordo com o status MMR, ECOG PS (0 ou 1 vs. 2) e quimioterapia adjuvante prévia. As pacientes foram randomizadas (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min durante 6 ciclos, seguido por KEYTRUDA® 400 mg a cada 6 semanas por até 14 ciclos.
- Placebo a cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min durante 6 ciclos, seguido por placebo a cada 6 semanas por até 14 ciclos.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados como infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de tratamento. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou um máximo de 20 ciclos (até aproximadamente 24 meses). As pacientes com doença mensurável que apresentaram doença estável ou resposta parcial definidas pelo RECIST ao término do ciclo 6 puderam continuar recebendo paclitaxel e carboplatina com KEYTRUDA® ou placebo por até 10 ciclos, conforme determinado pelo investigador. A avaliação do status tumoral foi realizada a cada 9 semanas nos primeiros 9 meses e, posteriormente, a cada 12 semanas.

Entre as 810 pacientes randomizadas, 222 (27%) apresentavam status tumoral dMMR e 588 (73%) apresentavam status tumoral pMMR.

As características da população dMMR foram: idade média de 66 anos (faixa: 37 a 86); 55% com idade igual ou superior a 65 anos; 79% brancas, 9% negras e 3% asiáticas; 5% hispânicas ou latinas; 64% ECOG PS de 0, 33% ECOG PS de 1 e 3% ECOG PS de 2; 61% tinham doença recorrente e 39% com 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, 14% grau 3), adenocarcinoma não especificado (NOS) (11%) e outros (8%, incluindo carcinoma dediferenciado/não-diferenciado, seroso e epitelial misto).

As características da população pMMR foram: idade média de 66 anos (faixa: 29 a 94), 54% com idade igual ou superior a 65 anos; 72% brancas, 16% negras e 5% asiáticas; 6% hispânicas ou latinas; 67% ECOG PS de 0, 30% ECOG PS de 1 e 3% ECOG PS de 2; 56% com doença recorrente e 44% com 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, 16% grau 3), seroso (26%), adenocarcinoma não especificado (NOS) (10%), carcinoma de células claras (7%) e outros (5%, incluindo epitelial misto e carcinoma dediferenciado/não-diferenciado).

O desfecho primário de eficácia foi a SLP avaliada pelo investigador de acordo com o RECIST 1.1. Os desfechos secundários de eficácia incluíram SG, TRO e DR. O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na SLP para as pacientes randomizadas para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia comparado à placebo em combinação com quimioterapia, tanto nas populações dMMR como pMMR. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 13,6 meses (faixa: 0,6 a 39,4 meses) e 8,7 meses (faixa: 0,1 a 37,2 meses) nas populações dMMR e pMMR, respectivamente. O desfecho de SG não foi formalmente avaliado no controle de multiplicidade. A maturidade da SG foi de 12,2% na população dMMR e 16,8% na população pMMR. Entre as pacientes randomizadas para receber placebo em combinação com quimioterapia e que interromperam o estudo, 55% da população dMMR e 45% da população pMMR posteriormente receberam terapias pós-estudo que incorporaram a terapia anti PD-1/PD-L1. A Tabela 42 e as Figuras 46 e 47 resumem os resultados de eficácia para KEYNOTE-868 por status MMR.

Tabela 42: Resultados de eficácia no KEYNOTE-868

Desfecho	População dMMR		População pMMR	
	KEYTRUDA® com quimioterapia* n=110	Placebo com quimioterapia* n=112	KEYTRUDA® com quimioterapia* n=294	Placebo com quimioterapia* n=294
SLP				
Número (%) de pacientes com evento	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)
Razão de risco† (IC 95%)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
Valor de p‡	<0,0001		<0,0001	
SG				
Número (%) de pacientes com evento	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)
Razão de risco† (IC 95%)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Valor de p§	0,0617		0,1157	

* Quimioterapia (paclitaxel e carboplatina)

† Baseado no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

‡ Baseado no teste de log-rank estratificado (comparado a um limite alfa de 0,00207 para dMMR e 0,00116 para pMMR)

§ Valor de p nominal; sem ajuste de multiplicidade

NA=não alcançado

Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-868 (População dMMR)

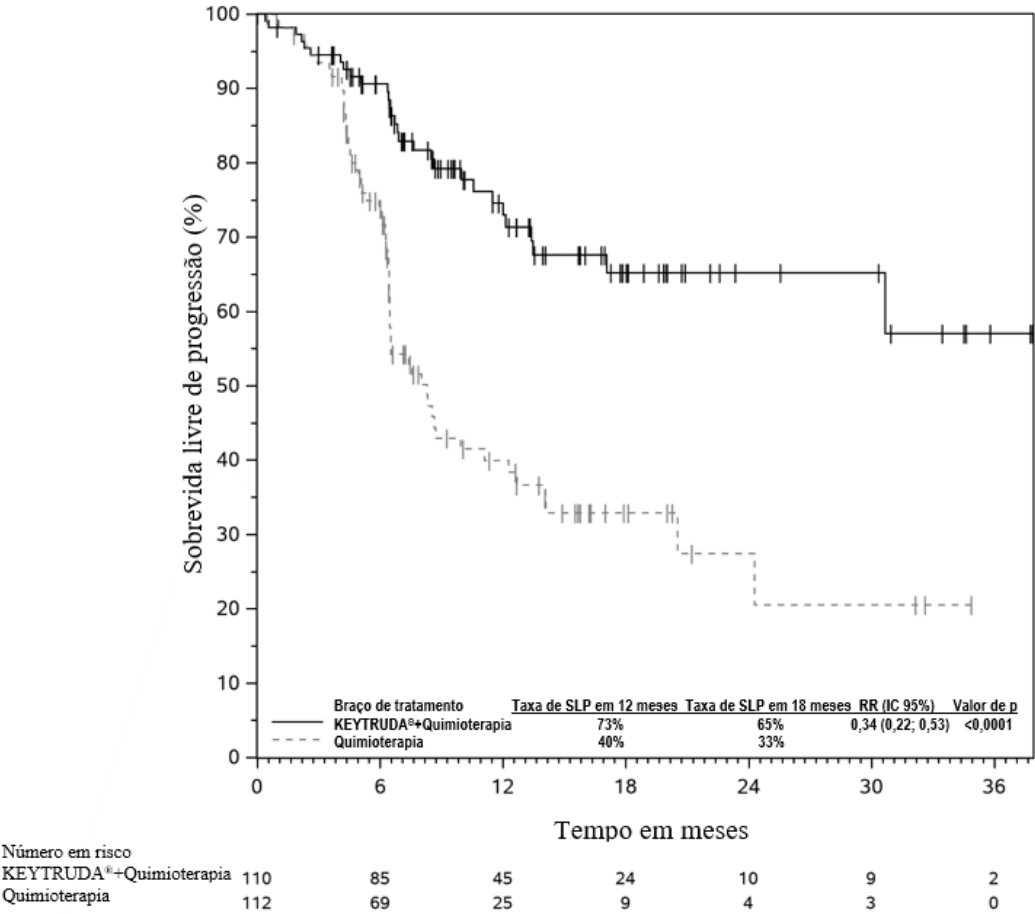
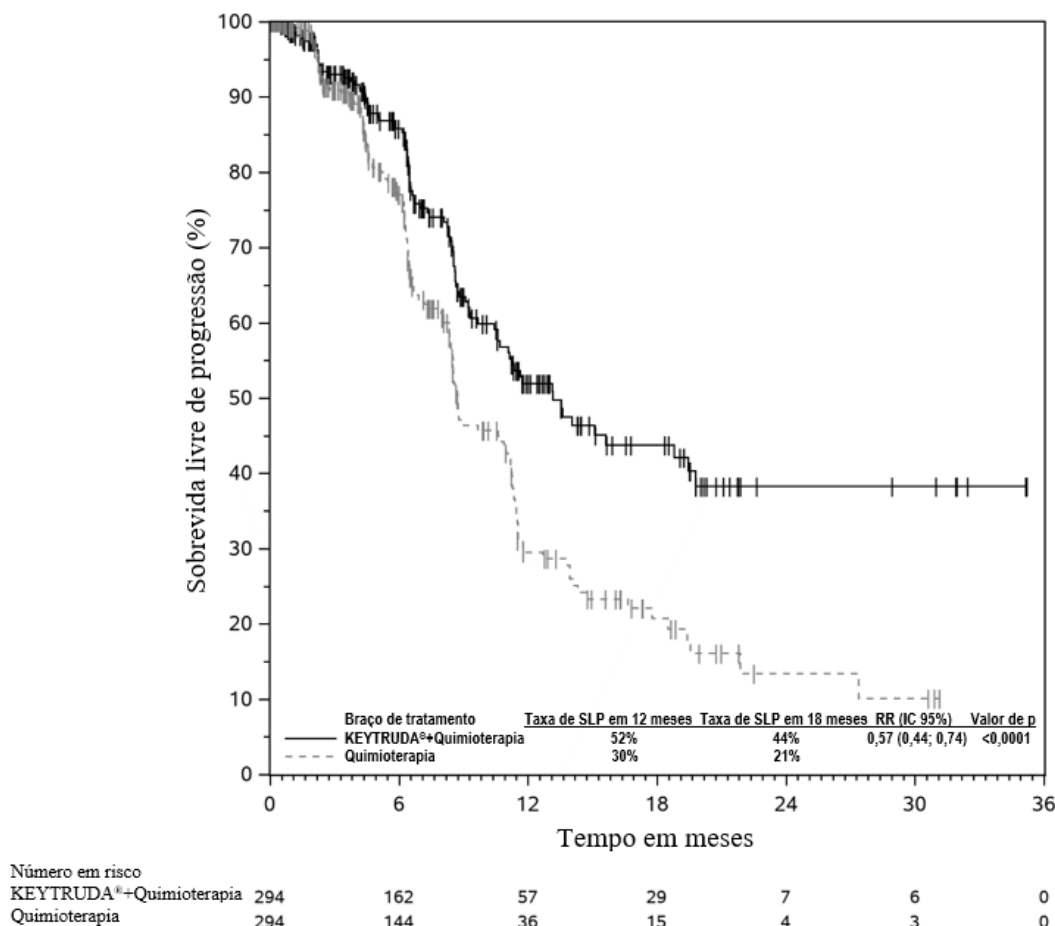


Figura 47: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-868 (População pMMR)



KEYNOTE-775: Estudo controlado de combinação terapêutica em pacientes com câncer endometrial avançado previamente tratadas com terapia sistêmica.

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe foi investigada no KEYNOTE-775, um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, com controle ativo, conduzido em 827 pacientes com câncer endometrial avançado que haviam sido previamente tratadas com no mínimo uma quimioterapia a base de platina em qualquer cenário, incluindo os cenários neoadjuvante e adjuvante. O estudo excluiu as pacientes com sarcoma endometrial, inclusive carcinosarcoma, ou pacientes com doença autoimune ativa ou condição médica que necessitasse imunossupressão. A randomização foi estratificada pelo status MMR (dMMR ou pMMR [não dMMR]). O estrato do pMMR foi ainda estratificado pelo status de desempenho ECOG, região geográfica e histórico de radiação pélvica. Pacientes foram randomizadas (1:1) para um dos braços de tratamento seguindo:

- KEYTRUDA® 200 mg intravenoso a cada 3 semanas em combinação com lenvatinibe 20 mg administrado oralmente uma vez ao dia;
- Escolha do investigador consistindo em doxorubicina 60mg/m² a cada 3 semanas, ou paclitaxel 80 mg/m² administrado semanalmente, 3 semanas seguidas/ 1 semana de parada.

O tratamento com KEYTRUDA® e lenvatinibe continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST 1.1 conforme verificado pelo BICR, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses para KEYTRUDA®. O tratamento foi permitido além da progressão da doença definido no RECIST 1.1, se o investigador considerasse que a paciente estivesse obtendo benefício clínico e tolerando o tratamento. A duração mediana da exposição a KEYTRUDA® foi de 6,9 meses (intervalo: 1 dia a 25,8 meses). A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 8 semanas.

Um total de 827 pacientes foram selecionadas e randomizadas para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe (n= 411) ou escolha do investigador de doxorubicina (n=306) ou paclitaxel (n=110). Características da linha de base foram: idade média de 65 anos (faixa: 30 a 86), 50% com 65 anos ou mais; 61% brancas, 21% asiáticas e 4% pretas; ECOG PS de 0 (59%) ou 1 (41%); e 84% com status do tumor pMMR. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), misto (5%) e outros (3%). Todas as 827 pacientes receberam terapia sistêmica prévia para câncer endometrial: 69% haviam recebido uma, 28% duas, e 3 % três ou mais terapias sistêmicas prévias. Trinta e sete por cento das pacientes receberam apenas terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia.

Os desfechos de eficácia primários mensurados foram SG e SLP como avaliado pelo BICR de acordo com RECIST 1.1. Os desfechos de eficácia secundários incluiu TRO, conforme avaliado pelo BICR usando RECIST 1.1. A mediana de acompanhamento para este estudo foi 11,4 meses (faixa: 0,3 a 26,9 meses). As medidas de eficácia da análise interina pré-especificada estão resumidas na Tabela 43. Melhoras em SG, SLP e TRO foram consistentemente demonstradas em subgrupos pré-especificados, incluindo histologia, terapias anteriores, status de MMR e status de desempenho ECOG.

Tabela 43: Resultados de eficácia em pacientes com câncer endometrial avançado no estudo KEYNOTE 775

Defecho	Keytruda® 200 mg a cada 3 semanas + lenvatinibe n=411	Doxorubicina ou paclitaxel n=416
SG		
Número de paciente com evento (%)	188 (46%)	245 (59%)
Mediana em meses (IC 95%)	18,3 (15,2, 20,5)	11,4 (10,5, 12,9)
Razão de risco* (IC 95%)	0,62 (0,51, 0,75)	
Valor de p [†]	<0,0001	
SLP		
Número de paciente com evento (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediana em meses (IC 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Razão de risco* (IC 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valor de p [†]	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [‡] (IC 95%)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Valor de p [§]	<0,0001	
Resposta Completa	7%	3%
Resposta parcial	25%	12%
Doença estável	47%	40%
Taxa de controle da doença [¶]	72%	47%
Duração da resposta[#]	n=131	n=61
Mediana em meses (faixa)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
% com duração ≥ 6 meses	72%	43%
% com duração ≥ 12 meses	51%	35%

* Baseado no modelo de regressão de Cox estratificado

† Baseado no teste log-rank estratificado

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

§ Baseado no método de Miettinen e Nurminen estratificado pelo status MMR, status de desempenho ECOG, região geográfica, e histórico de radiação pélvica

¶ Baseado na melhor resposta da doença de doença estável ou melhor

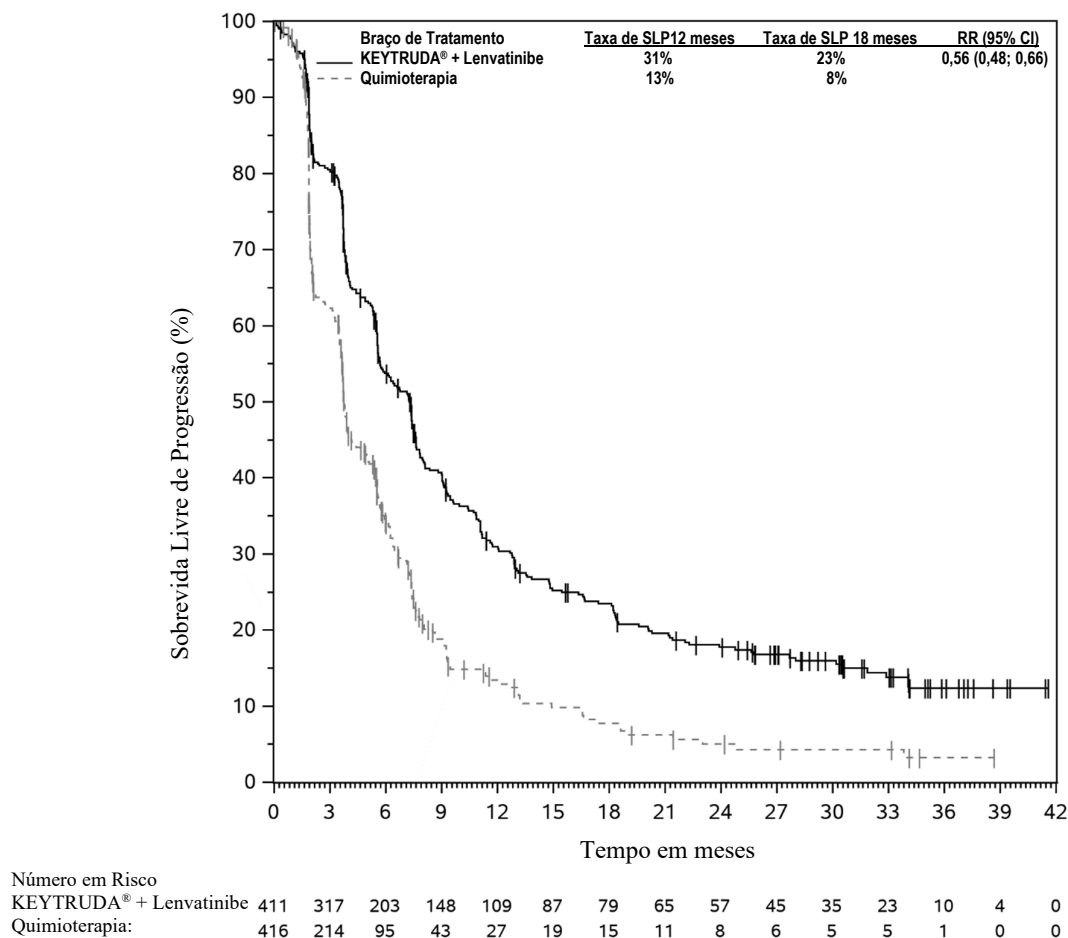
Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

Na análise de sobrevida global final especificada no protocolo com aproximadamente 16 meses do acompanhamento adicional da duração da análise interina (mediana global de tempo de acompanhamento de 14,7 meses [intervalo: 0,3 a 43,0 meses]) houveram 276 eventos com pacientes para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 329 eventos com pacientes para doxorubicina ou paclitaxel. A Mediana de SG foi 18,7 meses (95% IC: 15,6; 21,3) para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 11,9 meses (95% IC: 10,7; 13,3) para doxorubicina ou paclitaxel. A RR da SG foi 0,65 (95% IC: 0,55; 0,77; p nominal < 0,0001). No momento da análise de sobrevida global final especificada no protocolo, uma análise atualizada da sobrevida livre de progressão foi realizada com 320 eventos com pacientes para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 298 eventos com pacientes para doxorubicina ou paclitaxel. A mediana da sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses (95% IC: 5,7; 7,6) para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 3,8 meses (95% IC: 3,6; 4,2) para doxorubicina ou paclitaxel. A RR da SLP foi 0,56 (95% IC: 0,48; 0,66, p nominal < 0,0001). Veja as Figuras 48 e 49.

Na análise de sobrevida global final especificada no protocolo, uma análise da Taxa de Resposta Objetiva atualizada demonstrou uma TRO de 34% para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 15% para doxorubicina ou paclitaxel. A mediana da duração de resposta foi 12,9 meses (intervalo: 1,6+; 39,5+) para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 5,7 meses (intervalo: 0,0+; 37,1+) para doxorubicina ou paclitaxel. A porcentagem de pacientes com respostas em andamento baseado na estimativa de Kaplan-Meier foi 52% em 12 meses, em pacientes que receberam KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe, versus 29% em pacientes que receberam doxorubicina ou paclitaxel.

Número em Risco															
KEYTRUDA® + Lenvatinibe	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 Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE 775 (População intenção de tratar)



Câncer de mama triplo negativo

KEYNOTE-355: Estudo controlado de terapia de combinação em pacientes TNBC

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gentacitabina e carboplatina foi investigada no estudo KEYNOTE-355, um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Os critérios de elegibilidade principais para o estudo foram TNBC localmente recorrente e irresecável ou metastático, independente da expressão de PD-L1 do tumor, e que não tenha sido tratado previamente com quimioterapia. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitassem de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou com uma condição médica que necessitasse de imunossupressão foram considerados inelegíveis. A randomização foi estratificada por tratamento de quimioterapia (paclitaxel ou nabpaclitaxel vs gencitabina e carboplatina), expressão de PD-L1 do tumor (PPC ≥ 1 vs PPC < 1) conforme kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, e tratamento anterior com a mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não).

Os pacientes foram randomizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todas as medicações do estudo foram administradas por infusão intravenosa.

- KEYTRUDA® 200 mg no Dia 1 a cada 3 semanas em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias, ou paclitaxel 90 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gencitabina 1000 mg/m² 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/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias, ou paclitaxel 90 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias ou gencitabina 1000 mg/m² e carboplatina AUC 2 mg/mL/min nos dias 1 e 8 a cada 21 dias.

O tratamento com KEYTRUDA® ou placebo continuou até a progressão da doença definida no RECIST 1.1, conforme determinado pelo investigador, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e considerado como obtendo benefício clínico pelo investigador. A avaliação do *status* tumoral foi realizada nas semanas 8, 16 e 24 e em seguida a cada 9 semanas no primeiro ano e, posteriormente, a cada 12 semanas.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP como avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1 em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 . Medidas de desfecho de eficácia adicionais foram TRO, Duração de Resposta e DCR (doença estável por pelo menos 24 meses, ou resposta completa, ou resposta parcial) em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 conforme avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1.

Um total de 847 pacientes foram randomizados: 566 pacientes para o braço de KEYTRUDA® e 281 pacientes para o braço placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 53 anos (faixa: 22 a 85); 21% com 65 anos ou mais; 100% mulheres; 68% brancos e 21% asiáticos e 4% negros; 60% com ECOG PS de 0 e 40% com ECOG PS de 1; e 68% estavam com status de pós-menopausa. Setenta e cinco por cento dos pacientes tinham tumor com expressão de PD-L1 definida como PPC ≥ 1 e 38% tinham tumor com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

No estudo KEYNOTE-355, houve uma melhora estatisticamente significativa de SG e SLP em pacientes com expressão de PD-L1 do tumor PPC ≥ 10 randomizados para KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina comparados com pacientes randomizados para placebo em combinação com paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina. O estudo também demonstrou melhora clinicamente significativa em TRO e Duração de Resposta.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 44 e Figuras 50 e 51.

Tabela 44: Resultados de eficácia em pacientes com TNBC com expressão de PD-L1 PPC > 10 .

Desfecho	KEYTRUDA® com quimioterapia* N = 220	Placebo com quimioterapia* N = 103
SG†		
Número de pacientes com evento (%)	155 (70%)	84 (82%)
Mediana em meses (IC 95%)	23,0 (19,0 ; 26,3)	16,1 (12,6 ; 18,8)
Razão de Risco‡ (IC 95%)	0,73 (0,55, 0,95)	
Valor de p§	0,0093	
Taxa de SG em 24 meses (IC 95%)	48,2 (41,4 ; 54,6)	34,0 (25,0 ; 43,1)
SLP¶, #		
Número de pacientes com evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana em meses (IC 95%)	9,7 (7,6 ; 11,3)	5,6 (5,3 ; 7,5)
Razão de Risco‡ (IC 95%)	0,65 (0,49 ; 0,86)	
Valor de p§	0,0012	
Taxa de Resposta Objetiva¶, #		
TRO (IC 95%)	53% (46 ; 60)	40% (30 ; 50)
Resposta completa	17%	13%
Resposta parcial	36%	27%
Doença estável	28%	44%
Taxa de Controle da doença ^b	65%	54%
Duração da resposta¶, #		
Mediana em meses (IC 95%)	19,3 (9,9 ; 29,8)	7,3 (5,3 ; 15,8)
% com duração ≥ 6 meses ^b	83%	58%
% com duração ≥ 12 meses ^b	56%	39%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gencitabina e carboplatina

† Baseado na análise final pré-especificada

‡ Baseado no modelo de regressão de Cox com método de Efron de para tratamento de sucessos simultâneos como covariante estratificada por quimioterapia no estudo (taxano vs gencitabina e carboplatina) e tratamento anterior com mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não)

§ Valor de p unilateral baseado no test log-rank estratificado por quimioterapia no estudo (taxano vs gencitabina e carboplatina) e tratamento anterior com mesma classe de quimioterapia no cenário neoadjuvante (sim vs não)

¶ Avaliado pelo BICR utilizando RECIST 1.1

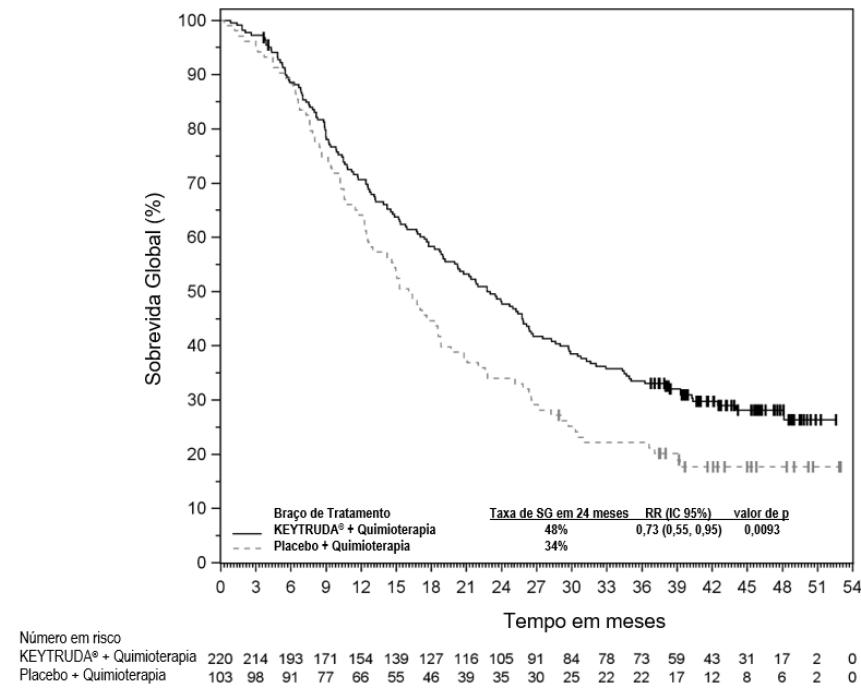
Baseado na análise interina pré-especificada

^b Baseado na doença estável por pelo menos 24 meses, ou resposta completa, ou resposta parcial

^β A partir do método de limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

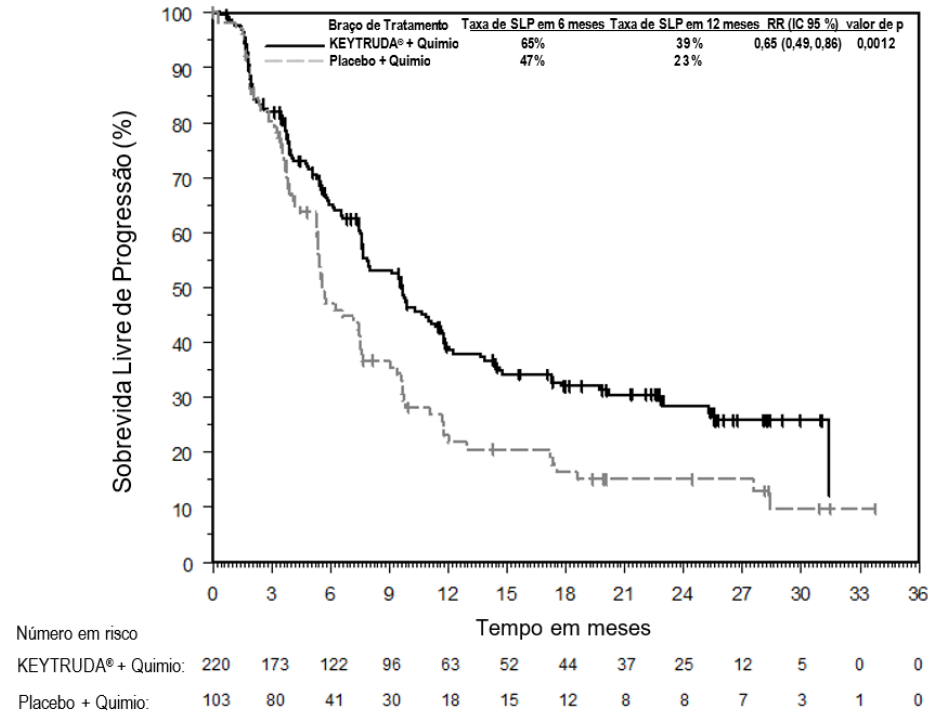
Na análise final, a TRO foi 53% no braço de KEYTRUDA® com quimioterapia e 41% no braço de placebo com quimioterapia. As taxas de resposta completa e parcial foram 17% e 35%, respectivamente no braço do KEYTRUDA® com quimioterapia e 14% e 27%, respectivamente no braço de placebo com quimioterapia. A duração média da resposta foi 12,8 meses (IC 95%: 9,9; 25,9) no braço de KEYTRUDA® com quimioterapia e 7,3 meses (IC 95%: 5,5; 15,4) no braço de placebo com quimioterapia. A porcentagem de pacientes com respostas em andamento baseado na estimativa Kaplan-Meier foram 82% e 56% em 6 meses e 12 meses respectivamente, em pacientes no braço de KEYTRUDA® com quimioterapia e 60% e 38% em 6 meses e 12 meses, respectivamente em pacientes no braço placebo com quimioterapia.

Figura 50: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-355 (PPC ≥10)*



* Baseado na análise final pré-especificada

Figura 51: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-355 (PPC ≥10)*



* Baseado na análise interina pré-especificada

O impacto da adição de KEYTRUDA® à quimioterapia nos desfechos reportados pelos pacientes foram avaliados utilizando o EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 e EuroQol EQ-5D. Resultados de cada medida mostraram que a adição de KEYTRUDA® à quimioterapia não resultou em declínio da qualidade de vida relacionada à saúde ao longo de acompanhamento de 15 semanas.

KEYNOTE-522: Estudo controlado de tratamento neoadjuvante e adjuvante de pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com carboplatina e paclitaxel seguido de doxorubicina ou epirubicina e ciclofosfamida, administrados como um tratamento neoadjuvante e continuado como tratamento adjuvante em monoterapia foi investigada no estudo KEYNOTE 522, um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Os principais critérios de elegibilidade para este estudo foram TNBC de alto risco em estágio inicial recém-diagnosticados não tratados previamente (tamanho do tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm de diâmetro com envolvimento nodal ou tamanho do tumor > 2 cm de diâmetro, independentemente do envolvimento nodal), independentemente da expressão de PD-L1. Pacientes com doença autoimune ativa que necessitaram de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que exigiu imunossupressão foram inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por status nodal (positivo vs. Negativo), tamanho do tumor (T1 / T2 vs. T3 / T4) e escolha de carboplatina (dosada a cada 3 semanas vs. Semanal).

Os pacientes foram randomizados (2:1) para um dos seguintes braços de tratamento; todos os medicamentos do estudo foram administrados por infusão intravenosa.

- Braço 1:
 - Quatro ciclos de KEYTRUDA® pré-operatório 200 mg a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento em combinação com:
 - Carboplatina
AUC 5 mg / mL / min a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **ou** AUC 1,5 mg / mL / min todas as semanas nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **e**
 - Paclitaxel 80 mg / m² todas as semanas nos Dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento
 - Seguido por quatro ciclos adicionais de KEYTRUDA® 200 mg pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento em combinação com:
 - Doxorubicina 60 mg / m² **ou** epirubicina 90 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento **e**
 - Ciclofosfamida 600 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento
 - Após a cirurgia, foram administrados 9 ciclos de KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas.
- Braço 2:
 - Quatro ciclos de placebo pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento em combinação com:
 - Carboplatina
 - AUC 5 mg / mL / min a cada 3 semanas no Dia 1 de ciclos 1-4 do regime de tratamento **ou**
AUC 1,5 mg / mL / min todas as semanas nos dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento **e**
 - Paclitaxel 80 mg / m² todas as semanas nos dias 1, 8, e 15 dos ciclos 1-4 do regime de tratamento
 - Seguido por quatro ciclos adicionais de placebo pré-operatório a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento em combinação com:
 - Doxorubicina 60 mg / m² **ou** epirubicina 90 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento **e**
 - Ciclofosfamida 600 mg / m² a cada 3 semanas no Dia 1 dos ciclos 5-8 do regime de tratamento
 - Após a cirurgia, foram administrados 9 ciclos de placebo a cada 3 semanas.

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

As principais medidas de desfecho de eficácia foram taxa de RPC e SLE. A RPC foi definida como ausência de câncer invasivo na mama e nódulos linfáticos (ypT0 / Tis ypN0) e foi avaliada de modo cego pelo patologista local no momento da cirurgia definitiva. SLE foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão da doença que impede a cirurgia definitiva, recorrência local ou distante, segunda malignidade primária ou morte por qualquer causa. Uma medida de resultado de eficácia adicional foi SG.

Um total de 1174 pacientes foram randomizados: 784 pacientes para o braço KEYTRUDA® e 390 pacientes para o braço placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 49 anos (faixa: 22 a 80), 11% com 65 anos ou mais; 99,9% feminino; 64% brancos, 20% asiáticos, 5% negros e 2% índios americanos ou nativos do Alasca; 87% ECOG PS de 0 e 13% ECOG PS de 1; 56% estavam na pré-menopausa e 44% na pós-menopausa; 7% eram tumor primário 1 (T1), 68% T2, 19% T3 e 7% T4; 49% eram envolvimento nodal 0 (N0), 40% N1, 11% N2 e 0,2% N3; 75% dos pacientes estavam no estágio geral II e 25% no estágio III.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em RPC, SLE e SG em análises pré-especificadas para pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia seguida por monoterapia com KEYTRUDA® em comparação com pacientes randomizados para placebo em combinação com quimioterapia seguida por placebo sozinho. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 45 e nas Figuras 52 e 53.

Tabela 45: Resultados de eficácia em pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial em KEYNOTE-522

Desfecho	KEYTRUDA® com quimioterapia/KEYTRUDA®	Placebo com quimioterapia/Placebo
RPC (ypT0/Tis ypN0)*	n=401	n=201
Número de pacientes com RPC	260	103
Taxa de RPC (%), (IC de 95%)	64,8 (59,9; 69,5)	51,2 (44,1; 58,3)
Diferença na taxa de resposta (%) estimada (IC de 95%)†	13,6 (5,4; 21,8)	
Valor de p	0,00055	
SLE ‡	n=784	n=390
Número de pacientes com evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Taxa de SLE em 24 meses (%) (IC de 95%)	88(85; 90)	81,0 (77; 85)
Razão de Risco (IC de 95%)§	0,63 (0,48; 0,82)	
Valor de p¶	0,00031	
SG#	n=784	n=390
Número de pacientes com evento (%)	115 (15%)	85 (22%)
Taxa de SG em 36 meses (%) (IC de 95%)	90 (87; 91)	87 (83; 90)
Taxa de SG em 60 meses (%) (IC de 95%)	87 (84; 89)	82 (77; 85)
Razão de Risco (IC de 95%)§	0,66 (0,50; 0,87)	
Valor de p¶	0,00150	

* Com base em uma análise interina de RPC pré-especificada (em comparação com um nível de significância de 0,003)

† Com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

‡ Com base em uma análise interina SLE pré-especificada (em comparação com um nível de significância de 0,0052) com um tempo médio de acompanhamento de 37,8 meses (intervalo: 2,7 a 48 meses)

§ Com base no modelo de regressão de Cox com o método de Efron de manuseio vinculado ao tratamento como uma covariável estratificada por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

¶ Com base no teste de log-rank estratificado por status nodal, tamanho do tumor e escolha de carboplatina

Com base em uma análise interina de SG pré-especificada (em comparação com um nível de significância de 0,0050) com um tempo médio de acompanhamento de 73,1 meses (intervalo: 2,7 a 83,9 meses)

Em uma análise interina pré-especificada (tempo médio de acompanhamento foi de 73,1 meses (intervalo: 2,7 a 83,9 meses), a RR de SLE foi de 0,65 (IC de 95%: 0,51; 0,83). As taxas de SLE de 36 meses foram de 85% (IC de 95%: 82; 87) no braço KEYTRUDA® e 76% (IC de 95%: 72; 80) no braço placebo. As taxas de SLE de 60 meses foram de 81% (IC de 95%: 78; 84) no braço KEYTRUDA® e 72% (IC de 95%: 67; 76) no braço placebo.

Figura 52: Curva de Kaplan Meier para sobrevida livre de eventos por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população intenção de tratar)

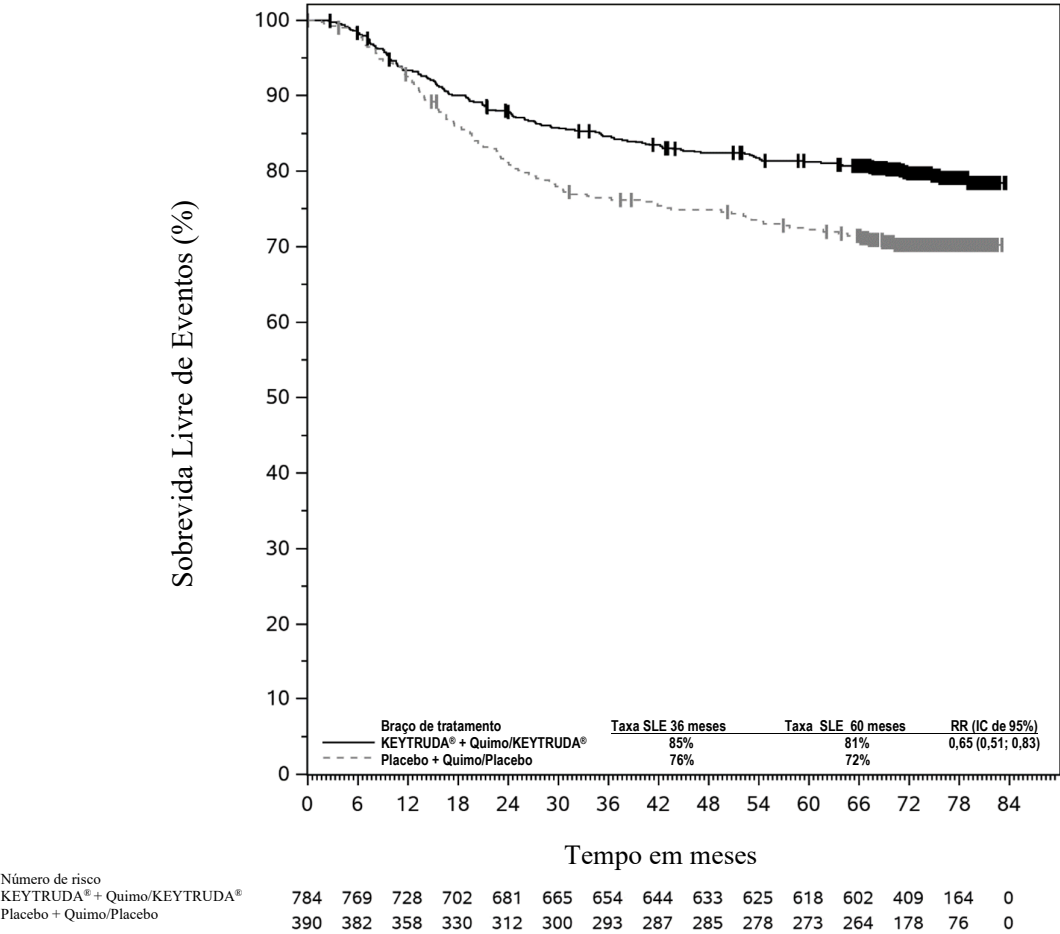
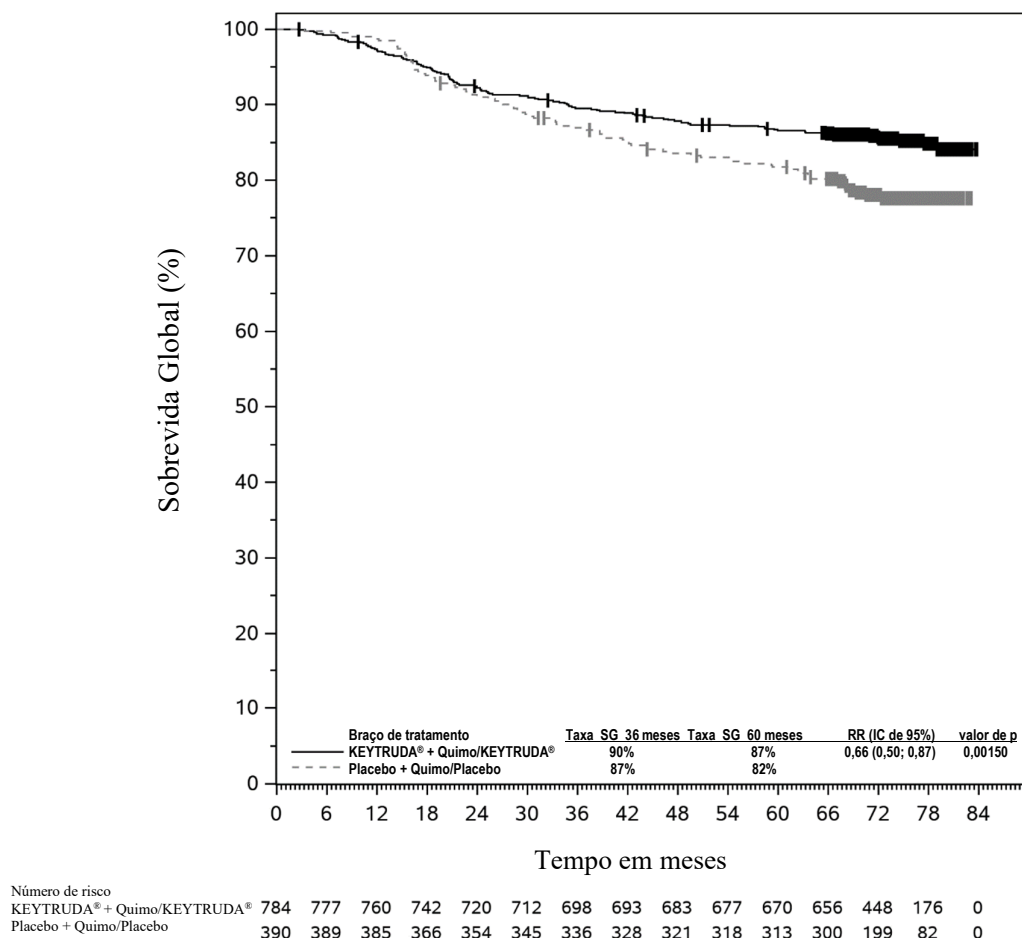


Figura 53: Curva de Kaplan Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no KEYNOTE-522 (população intenção de tratar))



O impacto da adição de KEYTRUDA® à quimioterapia na qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado usando o EORTC QLQ-C30. Ao longo de 21 semanas de acompanhamento, a alteração da pontuação média do mínimo quadrado (LS) na escala de estado de saúde global / QV do QLQ-C30 foi -11,24 (-12,82, -9,66) em pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia e -10,20 (-12,30, -8,10) em pacientes tratados com placebo em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante [diferença nas médias de LS: -1,04; IC de 95%: -3,46, 1,38]. Ao longo de 24 semanas de acompanhamento, a alteração da pontuação média LS na escala global de estado de saúde / QV foi 2,47 (1,05, 3,88) em pacientes tratados com KEYTRUDA® e 2,88 (1,05, 4,71) em pacientes tratados com placebo como tratamento adjuvante [diferença em LS significa: -0,41 (-2,60, 1,77)].

Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero

KEYNOTE-A18: Estudo controlado de terapia combinada com quimiorradioterapia em pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, com estágio FIGO 2014 III-IVA

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com CRT [cisplatina e radioterapia externa (EBRT) seguida de braquiterapia (BT)] foi investigada no KEYNOTE-A18, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que recrutou 1.060 pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, que não haviam realizado previamente nenhuma cirurgia definitiva, radiação ou terapia sistêmica para câncer cervical. Houve 596 pacientes com estágio FIGO 2014 III-IVA (envolvimento tumoral da parte inferior da vagina com ou sem extensão para a parede lateral pélvica ou hidronefrose/rim não-funcionante ou que se espalhou para órgãos pélvicos adjacentes) com doença de linfonodo positivo ou negativo, e 462 pacientes com estágio FIGO 2014 IB2-IIB (lesões tumorais >4 cm ou lesões clinicamente visíveis que se espalharam além do útero, mas não se estenderam para a parede pélvica ou para o terço inferior da vagina) com doença de linfonodo positivo; duas pacientes tinham doença em estágio FIGO 2014 IVB. A randomização foi estratificada por tipo planejado de EBRT (radioterapia de intensidade modulada [IMRT] ou arcoterapia volumétrica modulada [VMAT] vs. não-IMRT e não-VMAT), estágio na triagem de câncer cervical (estádio FIGO 2014 IB2-IIB *versus* estágio FIGO 2014 III-IVA) e dose total planejada de radioterapia [EBRT + dose de braquiterapia de <70 Gy *versus* ≥70 Gy conforme dose equivalente (EQD2)].

As pacientes foram randomizadas (1:1) para um dos dois braços de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitante com cisplatina 40 mg/m² IV semanalmente (5 ciclos, uma sexta infusão opcional pode ser administrada de acordo com a prática local) e radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de KEYTRUDA® 400 mg IV a cada 6 semanas (15 ciclos).
- Placebo IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitante com cisplatina 40 mg/m² IV semanalmente (5 ciclos, uma sexta infusão opcional pode ser administrada de acordo com a prática local) e radioterapia (EBRT seguida por BT), seguido por placebo IV a cada 6 semanas (15 ciclos).

O tratamento continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1 conforme determinado pelo investigador ou toxicidade inaceitável.

A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 12 semanas a partir da conclusão da CRT nos primeiros dois anos, seguido por a cada 24 semanas no ano 3 e depois anualmente. As principais medidas dos desfechos de eficácia foram SLP conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1, modificado para seguir um máximo de 10 lesões-alvo e um máximo de 5 lesões-alvo por órgão, ou confirmação histopatológica, e SG.

Entre as 596 pacientes com estágio FIGO 2014 III-IVA, as características basais foram: idade mediana de 52 anos (intervalo: 22 a 87); 17% com 65 anos ou mais; 36% brancas, 34% asiáticas, 1% negras, 38% hispânicas ou latinas; 68% ECOG PS 0 e 32% ECOG PS 1; 93% com PPC ≥1; 70% tinham linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos positivos e 30% não tinham nem linfonodos pélvicos nem para-aórticos positivos; 83% tinham carcinoma de células escamosas e 17% tinham histologia não-escamosa. Em relação à radiação, 85% das pacientes receberam EBRT IMRT ou VMAT, e a mediana de dose EQD2 foi de 87 Gy (intervalo: 7 a 114).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP na população geral. Em uma análise exploratória de subgrupo para as 462 pacientes (44%) com doença em estágio FIGO 2014 IB2-IIB, a estimativa de RR da SLP foi de 0,91 (IC 95%: 0,63; 1,31), indicando que a melhoria da SLP na população geral foi atribuída principalmente aos resultados observados no subgrupo de pacientes com doença em estágio FIGO 2014 III-IVA. Os dados da SG não estavam maduros no momento da análise da SLP, com 10% de mortes na população em geral.

Os resultados de eficácia na análise exploratória de subgrupos das 596 pacientes com estágio FIGO 2014 III-IVA estão resumidos na Tabela 46 e na Figura 54.

Tabela 46: Resultados de eficácia no KEYNOTE-A18 (pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, com estágio FIGO 2014 III-IVA)

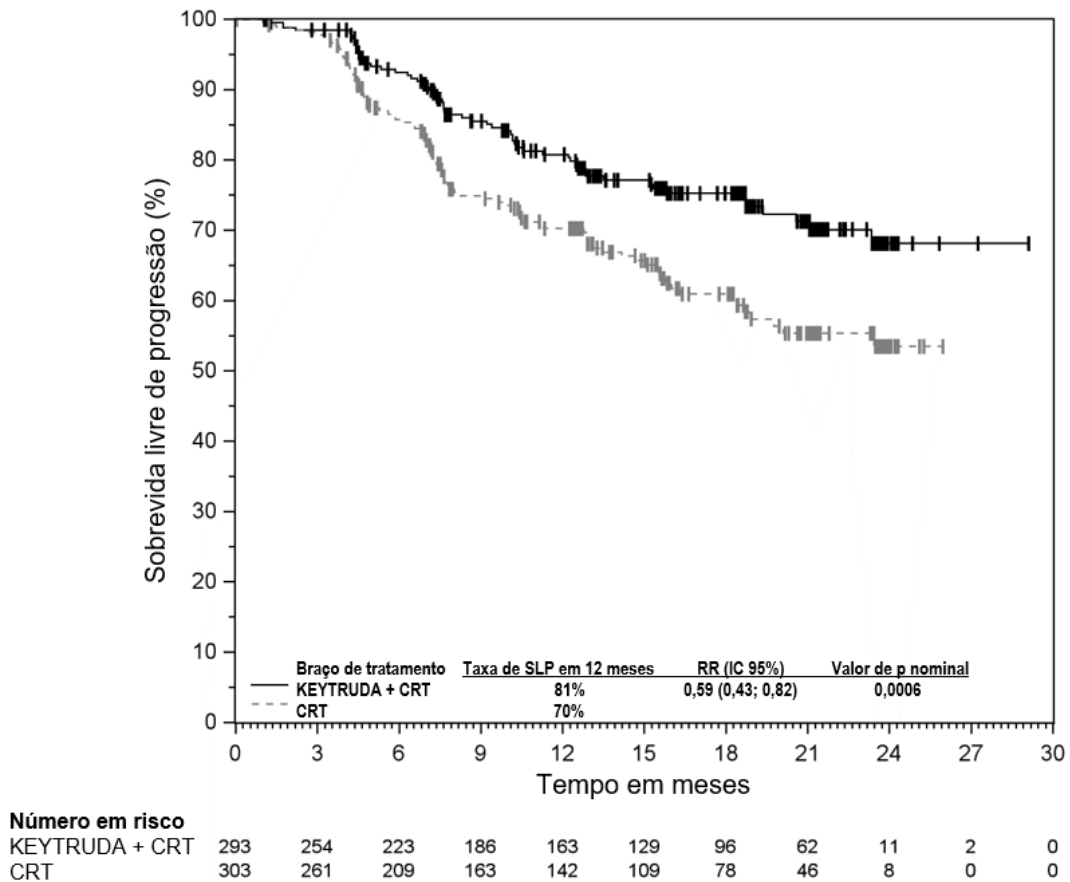
Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas e 400 mg a cada 6 semanas com CRT n=293	Placebo com CRT n=303
SLP pelo investigador		
Número de pacientes com evento (%)	61 (21%)	94 (31%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (18,8; NA)
Taxa de SLP em 12 meses (IC 95%)	81% (75; 85)	70% (64; 76)
Razão de risco* (IC 95%)	0,59 (0,43; 0,82)	

* Baseado no modelo de risco proporcional não-estratificado de Cox

CRT = Quimiorradioterapia

NA = Não alcançado

Figura 54: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no KEYNOTE-A18 (pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, com estágio FIGO 2014 III-IVA)



KEYNOTE-826: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero, persistente, recorrente ou metastático

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumabe, foi investigada no estudo KEYNOTE-826, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que recrutou 671 pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero, persistente, recorrente ou metastático em primeira linha, que não tenham sido tratadas com quimioterapia exceto quando utilizado concomitantemente como agente radiosensibilizante. Pacientes foram recrutados independente do status de expressão de PD-L1 do tumor. Pacientes com doença auto-imune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos de tratamento ou uma condição médica que necessitasse imunossupressão foram considerados inelegíveis. A randomização foi estratificada por status de metástase no diagnóstico inicial, decisão do investigador para o uso de bevacizumabe, e status de PD-L1 (PPC < 1 vs PPC 1 a <10 vs PPC ≥ 10).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- Grupo de Tratamento 1: KEYTRUDA® 200 mg mais quimioterapia
- Grupo de Tratamento 2: Placebo mais quimioterapia

O investigador selecionou um dos quatro seguintes regimes de tratamento antes da randomização:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² + bevacizumabe 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatina AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatina AUC 5 mg/mL/min + bevacizumabe 15 mg/kg

Todas as medicações foram administradas por infusão intravenosa. Todos os medicamentos do estudo foram administrados no Dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. Cisplatina poderia ser administrada no Dia 2 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A opção de usar bevacizumabe foi definida por escolha do investigador antes da randomização. O tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1, toxicidade inaceitável, ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida RECIST se o paciente estivesse estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada na semana 9 e, então, a cada 9 semanas

no primeiro ano, e na sequência a cada 12 semanas. As principais medidas de desfecho de eficácia foram SG e SLP conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1. As medidas de desfecho de eficácia secundárias foram TRO e DR, de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliado pelo investigador.

Dos 617 pacientes recrutados, 548 pacientes (89%) tinham tumores que expressam PD-L1 com a $PPC \geq 1$. Entre estes 548 pacientes recrutados com tumores expressando PD-L1, 273 pacientes foram randomizados para KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, e 275 pacientes foram randomizados para placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. As características basais para os 548 pacientes foram: idade mediana de 51 anos (faixa: 22 a 82), 16% com 65 anos ou mais; 59% brancos; 18% asiáticos e 1% negros; 37% hispânicos ou latinos; 56% e 43% tinham um status de performance ECOG igual a 0 ou 1, respectivamente; 63% receberam bevacizumabe como tratamento do estudo; 21% com adenocarcinoma e 5% com histologia adenoescamosa; para pacientes com doença persistente ou recorrente com ou sem metástase à distância, 39% receberam quimiorradiação anterior e apenas 17% receberam quimiorradiação e cirurgia anteriormente.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação quimioterapia com ou sem bevacizumabe em comparação com placebo em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe na análise interina pré-especificada na população total. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 17,2 meses (faixa: 0,3 a 29,4 meses).

Os resultados de eficácia para pacientes com tumores expressando PD-L1 ($PPC \geq 1$) no KEYNOTE-826 estão resumidos na Tabela 47.

Tabela 47: Resultados de Eficácia em pacientes com Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero, persistente, recorrente ou metastático ($PPC \geq 1$) para o KEYNOTE-826

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas mais quimioterapia* com ou sem bevacizumabe n=273	Placebo mais quimioterapia* com ou sem bevacizumabe n=275
SG		
Número de pacientes com evento (%)	118 (43)	154 (56)
Mediana em meses (IC de 95%)	NA (19,8; NA)	16,3 (14,5; 19,4)
Razão de Risco [†] (IC de 95%)	0,64 (0,50; 0,81)	
Valor de p [†]	0,0001	
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	157 (58)	198 (72)
Mediana em meses (IC de 95%)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Razão de Risco [†] (IC de 95%)	0,62 (0,50; 0,77)	
Valor de p [‡]	<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO [§] (IC de 95%)	68% (62; 74)	50% (44; 56)
Taxa de Resposta Completa	23%	13%
Taxa de Resposta Parcial	45%	37%
Duração de Resposta		
Mediana em meses (faixa)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)
% de pacientes com duração ≥12 meses [#]	56	46
% de pacientes com duração >18 meses [#]	50	35

* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina)

† Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

‡ Baseada no teste log-rank estratificado (comparado com um limite de alfa de 0,00549)

§ Baseada no teste log-rank estratificado (comparado com um limite de alfa de 0,00144)

¶ Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial

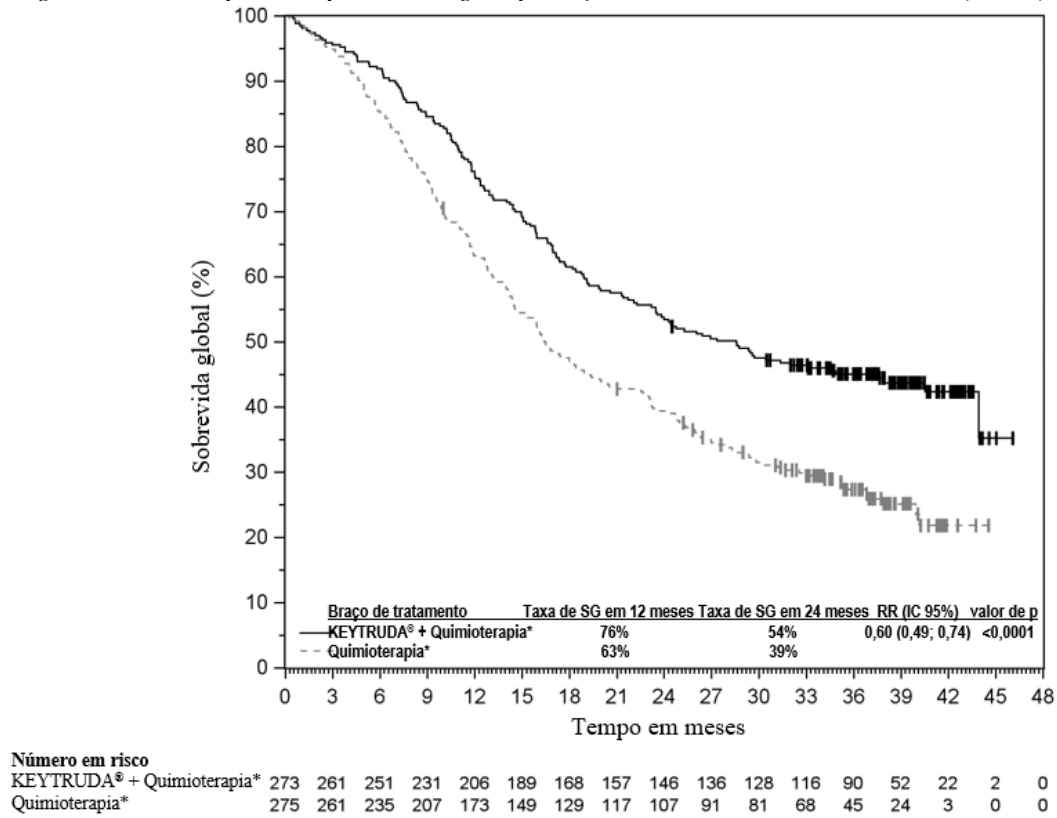
Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier

NA = Não Atingida

A análise final da SG para pacientes com tumores que expressam PD-L1 ($PPC \geq 1$) foi realizada com uma duração mediana de acompanhamento de 21,3 meses após 354 eventos de pacientes (153 para KEYTRUDA® e 201 para placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe). A SG mediana foi de 28,6 meses (IC 95%: 22,1; 38,0) para KEYTRUDA® e 16,5 meses (IC 95%: 14,5; 20,0) para placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. A RR da SG foi de 0,60 (IC 95%: 0,49; 0,74; $p < 0,0001$). A análise final de SLP para pacientes com tumores que expressam PD-L1 ($PPC \geq 1$) foi realizada com base em 391 eventos de pacientes (171 para KEYTRUDA® e 220 para placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe). A SLP mediana foi de 10,5 meses (IC 95%: 9,7; 12,3) para KEYTRUDA® e 8,2 meses (IC 95%: 6,3; 8,5) para placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. A RR da SLP foi de 0,58 (IC 95%: 0,47; 0,71; $p < 0,0001$). Ver Figuras 55 e 56.

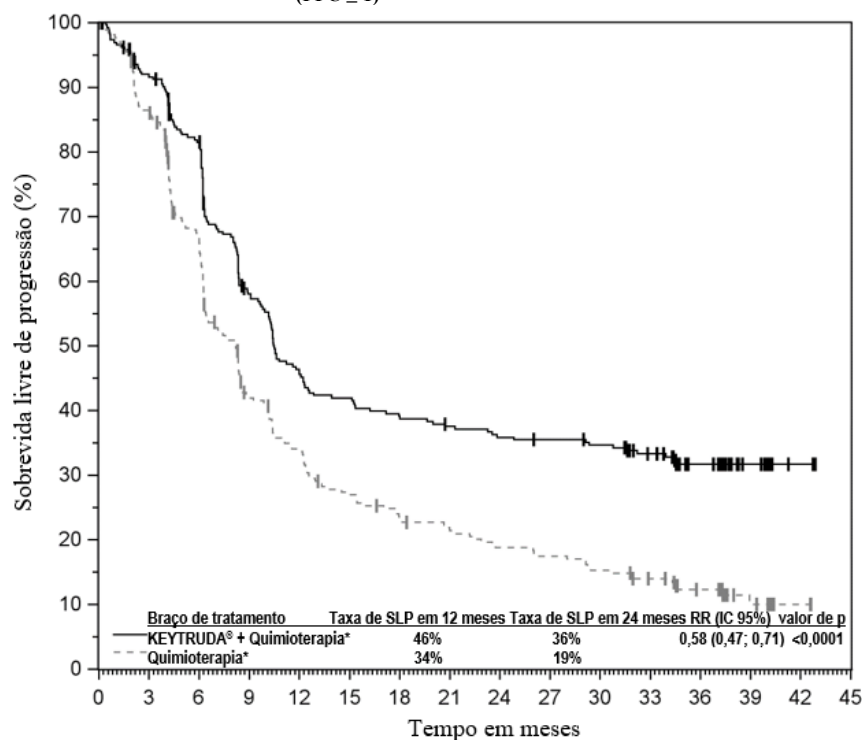
A TRO na análise final foi de 69% para KEYTRUDA® e 51% para placebo, ambas em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. A mediana da duração de resposta foi de 19,2 meses (intervalo 1,3+, 40,9+) para KEYTRUDA® e 10,4 meses (1,5+, 40,7+) para placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. A porcentagem de pacientes com respostas contínuas com base na estimativa de Kaplan-Meier foi de 48% em 24 meses ou mais, em pacientes que receberam KEYTRUDA®, versus 30% em pacientes que receberam placebo, ambos em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe.

Figura 55: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-826 (PPC ≥ 1)



* Quimioterapia (paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e carboplatina) com ou sem bevacizumabe

Figura 56: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no estudo KEYNOTE-826 (PPC ≥ 1)



Número em risco

KEYTRUDA® + 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 bevacizumabe

Os desfechos reportados por pacientes (DRPs) foram avaliados utilizando o EQ-5D-5L. Um tempo mais prolongado para deterioração no EQ-5D-5L foi observado para os pacientes tratados com pembrolizumabe-quimioterapia comparado ao placebo-quimioterapia (RR 0,80; IC 95% 0,61-1,040). Ao longo de 30 semanas de acompanhamento, mais pacientes tratados com pembrolizumabe-quimioterapia tiveram melhora ou status estável de saúde /qualidade de vida (78,1% versus 70,5%).

Carcinoma do Trato Biliar

KEYNOTE-966: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com carcinoma do trato biliar irresssecável localmente avançado ou metastático

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com gencitabina e cisplatina foi investigada no KEYNOTE-966, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que recrutou 1.069 pacientes com CTB irresssecável localmente avançado ou metastático que não receberam terapia sistêmica prévia no cenário de doença avançada. Pacientes foram recrutados independentemente da expressão de PD-L1 do tumor. Os pacientes deviam ter níveis séricos de bilirrubina aceitáveis ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou bilirrubina direta $\leq \text{LSN}$ para participantes com níveis totais de bilirrubina $> 1,5 \times \text{LSN}$) e qualquer obstrução biliar clinicamente significativa tinha que ser resolvida antes da randomização. Pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que exigiu imunossupressão foram inelegíveis para o estudo. A randomização foi estratificada por região (Ásia vs. não-Ásia), localmente avançada versus metastático, e local de origem (vesícula biliar, colangiocarcinoma intra-hepático ou extra-hepático).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para um dos dois grupo de tratamento:

- KEYTRUDA® 200 mg no Dia 1 com gencitabina 1.000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas.
- Placebo no Dia 1 com gencitabina 1.000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados por via de infusão intravenosa. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Para pembrolizumabe, o tratamento continuou até o máximo de 35 ciclos, ou aproximadamente 24 meses. Para cisplatina, o tratamento poderia ser administrado até o máximo de 8 ciclos, e para gencitabina o tratamento poderia continuar além dos 8 ciclos.

A avaliação do status do tumor foi realizada no início e depois a cada 6 semanas até 54 semanas, seguida então a cada 12 semanas.

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

A medida de resultado de eficácia primária foi SG e as medidas de eficácia secundárias foram SLP, TRO e DR conforme avaliado pelo BICR de acordo com RECIST v1.1.

A Tabela 48 e Figuras 57 e 58 resumem os resultados de eficácia para o KEYNOTE-966 com base na análise final.

Tabela 48: Resultados de Eficácia em pacientes com CTB no KEYNOTE-966

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas com gencitabina/cisplatina n=533	Placebo com gencitabina/cisplatina n=536
SG		
Número (%) de pacientes com evento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana em meses (IC de 95%)	12,7 (11,5, 13,6)	10,9 (9,9, 11,6)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,83 (0,72, 0,95)	
Valor de p [†]	0,0034	
SLP		
Número (%) de pacientes com evento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana em meses (IC de 95%)	6,5 (5,7, 6,9)	5,6 (4,9, 6,5)
Razão de Risco* (IC de 95%)	0,87 (0,76, 0,99)	
Valor de p [‡]	0,0171	
Taxa de Resposta Objetiva		
TRO % (IC de 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 de p ^a	0,3610	
Duração de Resposta ^{§, ¶}		
Mediana em meses (faixa)	8,3 (1,2+, 33,0+)	6,8 (1,1+, 30,0+)
% com duração ≥ 6 meses [¶]	65%	55%
% com duração ≥ 12 meses [¶]	38%	27%

* Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

† Valor de p unilateral com base no teste log-rank estratificado. O resultado da SG atendeu ao nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0200

‡ Valor p unilateral baseado no teste de log-rank estratificado. O resultado da SLP não atendeu ao nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

^a Valor de p unilateral com base na análise estratificada Miettinen e Nurminen. O resultado da TRO não atendeu ao nível de significância unilateral pré-especificado de 0,0125

§ Baseado em pacientes com resposta objetiva que é uma resposta completa ou parcial confirmada

¶ Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

Figura 57: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no KEYNOTE-966

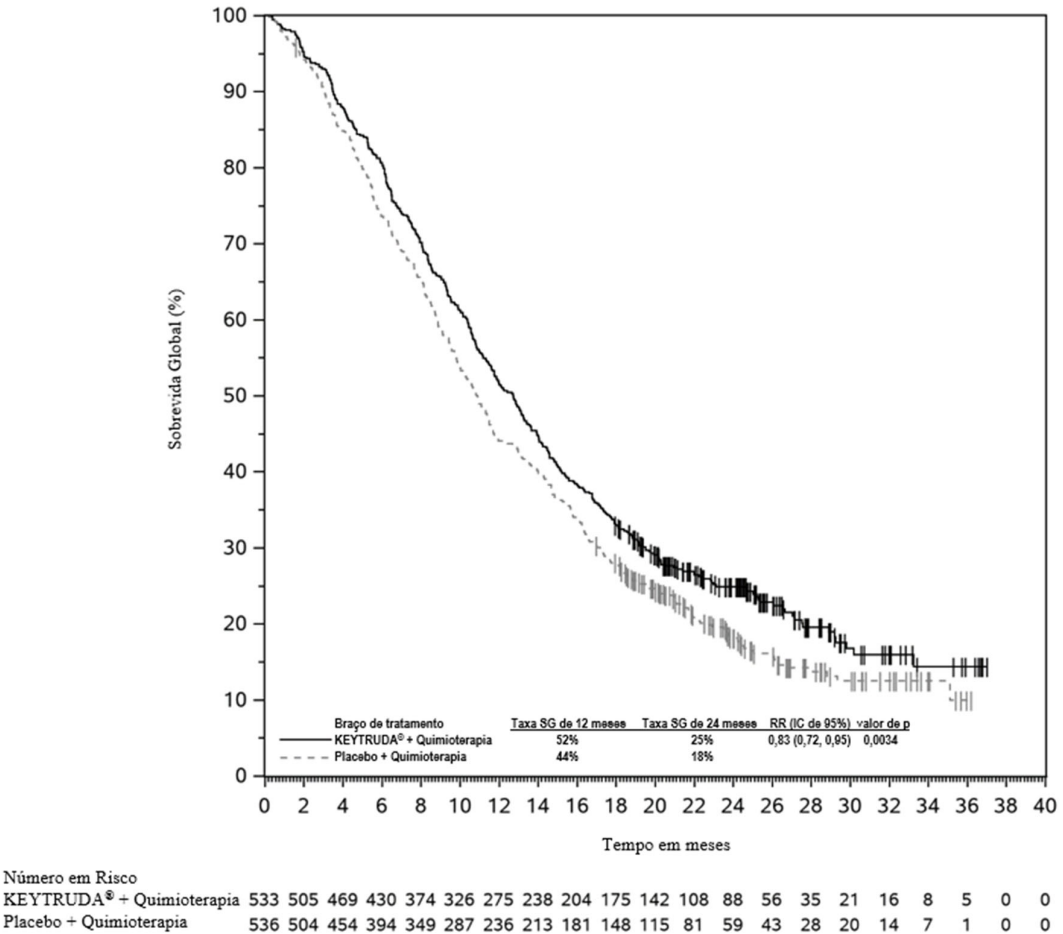
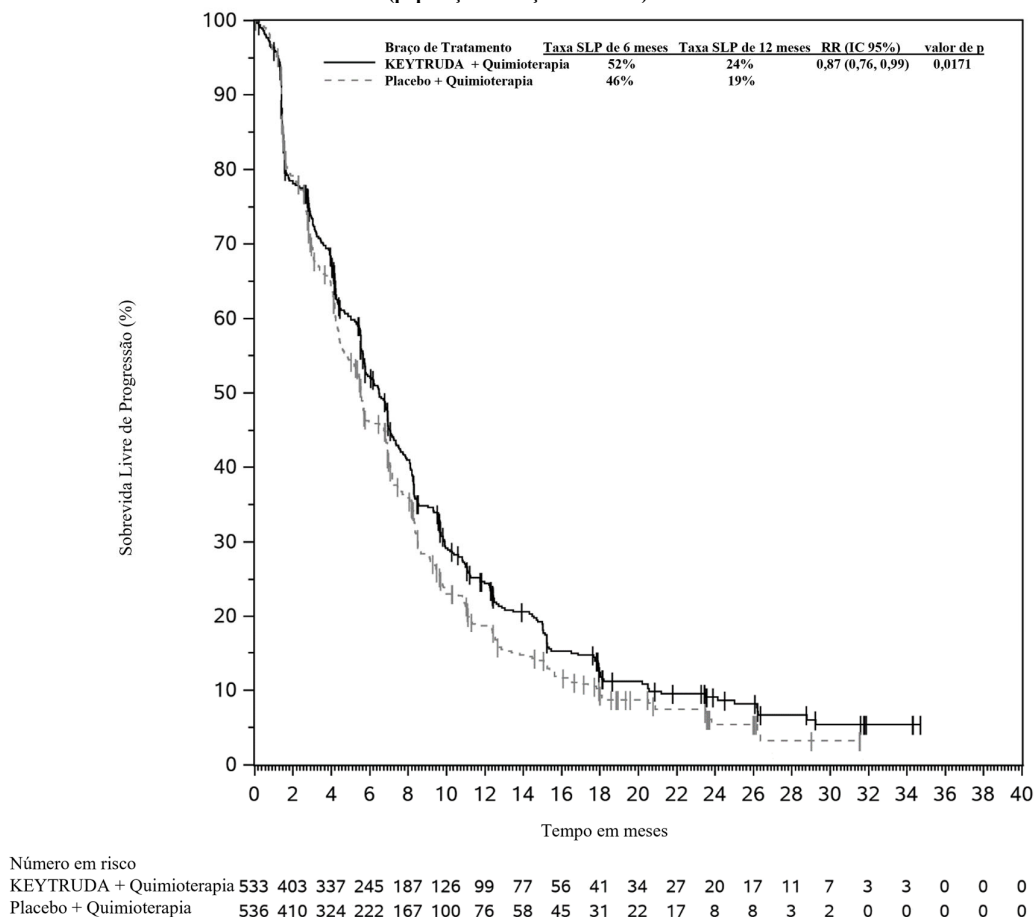


Figura 58: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão pelo braço de tratamento em KEYNOTE-966 (população intenção de tratar)



Carcinoma cutâneo de células escamosas

KEYNOTE-629: Estudo aberto de monoterapia em pacientes com CEC sem tratamento prévio

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada no KEYNOTE-629, um estudo multicêntrico, multi-coorte, não randomizado, aberto que incluiu 159 pacientes com CEC cutâneo recorrente ou metastático ou localmente avançado. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou com condição médica que necessitasse de imunossupressão.

Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200mg por via intravenosa a cada três semanas até a progressão da doença documentada, toxicidade não aceitável, ou por até 24 meses. Pacientes com progressão da doença confirmada pelos exames radiográficos iniciais poderiam receber doses adicionais de KEYTRUDA® durante confirmação da progressão a menos que a progressão da doença fosse assintomática, rapidamente progressiva, necessitasse intervenção urgente, ou que apresentasse diminuição do status de desempenho.

A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 9 semanas durante o segundo ano. As principais medidas de desfecho de eficácia foram TRO e DR, por avaliação do BICR, de acordo com RECIST v1.1, modificado para acompanhar um máximo de 10 lesões alvo e um máximo de 5 lesões alvo por órgão.

Entre os 105 pacientes com CEC cutâneo recorrente ou metastático tratados, as características da população do estudo foram: mediana de idade de 72 anos (faixa: 29 a 95); 71% com 65 anos ou mais; 76% homens; 71% brancos; 25% etnia desconhecida; 34% tinham um ECOG PS de 0 e 66% tinham um ECOG PS de 1. Quarenta e cinco por cento dos pacientes tinham somente CEC cutâneo localmente recorrente, 24% tinham CEC cutâneo metastático apenas, e 31% tinham tanto CEC cutâneo localmente recorrente quanto metastático. Oitenta e sete por cento recebeu uma ou mais linhas de terapia previamente; 74% recebeu radioterapia previamente.

Entre os 54 pacientes tratados com CEC cutâneo localmente avançado, as características da população do estudo foram: mediana de idade de 76 anos (faixa: 35 a 95); 80% com 65 anos ou mais; 72% homens; 83% brancos; 13% etnia desconhecida; 41% tinham um ECOG PS de 0 e 59% tinham um ECOG PS de 1. Vinte e dois por cento recebeu uma ou mais linhas de terapia previamente; 63% recebeu radioterapia previamente.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 49.

Tabela 49: Resultados de Eficácia para pacientes com Carcinoma Cutâneo de Células Escamosas

Desfecho	KEYTRUDA® CEC metastático ou recorrente n=105	KEYTRUDA® CEC localmente avançado n=54	CEC combinado n=159
Taxa de Resposta Objetiva			
TRO (IC 95%)	35% (26; 45)	52% (38; 66)	41% (33; 49)
Taxa de Resposta Completa	12%	22%	16%
Taxa de Resposta Parcial	23%	30%	25%
Tempo para Resposta			
Mediana em meses (faixa)	1,6 (1,2; 24,7)	2,7 (1,1; 12,3)	2,0 (1,1; 24,7)
Duração da Resposta*	n=37	n=28	n=65
Mediana em meses (faixa)	NA (2,7; 64,2+) [†]	47,2 (1,0+; 49,9+) [‡]	52,5 (1,0+; 64,2+) [§]
% com duração ≥ 6 meses	81%	93%	86%
% com duração ≥ 12 meses	78%	85%	81%

* Mediana do tempo de acompanhamento: CEC recorrente ou metastático: 23,8 meses; CEC localmente avançado: 48,0 meses

[†] Baseado nos pacientes (n=37) com resposta confirmada por revisão independente

[‡] Baseado nos pacientes (n=28) com resposta confirmada por revisão independente

[§] Baseado nos pacientes (n=65) com resposta confirmada por revisão independente

+ Denota respostas em andamento

NA = Não atingida

Câncer de alta carga mutacional tumoral

KEYNOTE-158: Estudo aberto em pacientes com câncer de alta carga mutacional tumoral (TMB-H) que receberam terapia anterior

A eficácia de KEYTRUDA® foi investigada em uma análise retrospectiva planejada prospectivamente de 10 coortes (A a J) de pacientes com vários tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos previamente tratados com alta carga de mutação tumoral (TMB H) que foram inscritos no KEYNOTE-158, um estudo aberto, não randomizado e multicêntrico. O estudo excluiu pacientes que receberam anteriormente um anticorpo anti-PD-1 ou outro anticorpo monoclonal imunomodulador, ou que tinham uma doença autoimune, ou uma condição médica que exigisse imunossupressão. Os pacientes receberam KEYTRUDA® 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até toxicidade inaceitável ou progressão documentada da doença. A avaliação do status do tumor foi realizada a cada 9 semanas durante os primeiros 12 meses e a cada 12 semanas a partir de então.

O plano de análise estatística pré-especificou ≥ 10 e ≥ 13 mutações por megabase usando o teste FoundationOne® CDx como pontos de corte para avaliar TMB. O teste de TMB foi cego em relação aos desfechos clínicos. As principais medidas dos desfechos de eficácia foram TRO e DR em pacientes que receberam pelo menos uma dose de KEYTRUDA® conforme avaliado por BICR de acordo com RECIST v1.1.

No KEYNOTE-158, 1.050 pacientes foram incluídos na população de análise de eficácia. O TMB foi analisado no subconjunto de 790 pacientes com tecido suficiente para testes com base nos requisitos de teste especificados pelo protocolo. Dos 790 pacientes, 102 (13%) tinham tumores identificados como TMB-H, definidos como TMB ≥ 10 mutações por megabase. Entre os 102 pacientes com tumores sólidos avançados TMB-H, as características da população do estudo foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 27 a 80); 34% com 65 anos ou mais; 34% masculino; 81% Branco; e 41% ECOG PS de 0 e 58% ECOG PS de 1. Cinquenta e seis por cento dos pacientes tiveram pelo menos duas linhas anteriores de terapia.

Os resultados de eficácia estão resumidos nas Tabelas 50 e 51.

Tabela 50: Resultados de eficácia para pacientes com câncer TMB-H no KEYNOTE-158 (TMB ≥10 mut/Mb)

Desfecho	KEYTRUDA® 200 mg a cada 3 semanas n=102*
Taxa de Resposta Objetiva	
TRO (95% IC)	29% (21; 39)
Taxa de resposta completa	4%
Taxa de resposta parcial	25%
Duração de resposta	n=30
Mediana em meses (intervalo)†	NA (2,2+, 34,8+)
% com duração ≥12 meses	67%
% com duração ≥24 meses	67%
Tempo para resposta	
Mediana em meses (intervalo)	2,1 (1,3; 6,3)
SLP	
Mediana em meses (95% IC)	2,1 (2,1; 4,1)
Taxa de SLP em 12 meses	26%
Taxa de SLP em 24 meses	22%
SG	
Mediana em meses (95% IC)	11,7 (9,1; 19,1)
Taxa de SG em 12 meses	50%
Taxa de SG em 24 meses	34%

* Tempo mediano de acompanhamento de 11,1 meses

† A partir do método de produto-limite (Kaplan-Meier) para dados censurados

+ Denota resposta em andamento

NA=não alcançado

Tabela 51: Resposta por tipo de tumor (TMB ≥10 mut/Mb)

	N	Taxa de Resposta Objetiva n (%)	95% IC	Intervalo de Duração da Resposta (meses)
Geral*	102	30 (29%)	(21%, 39%)	(2,2+, 34,8+)
Câncer de pulmão de pequenas células	34	10 (29%)	(15%, 47%)	(4,1, 32,5+)
Câncer cervical	16	5 (31%)	(11%, 59%)	(3,7+, 34,8+)
Câncer endometrial	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8,4+, 33,9+)
Câncer anal	14	1 (7%)	(0,2%, 34%)	18,8+
Câncer vulvar	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8,8, 11,0)
Câncer neuroendócrino	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2,2+, 32,6+)
Câncer salivar	3	RP, DE, DP		31,3+
Câncer de tireoide	2	RC, RC		(8,2, 33,2+)
Câncer de mesotelioma	1	DP		

* Nenhum paciente com TMB-H foi identificado na coorte de colangiocarcinoma

RC=resposta completa

RP=resposta parcial

DE=doença estável

DP=doença progressiva

Câncer de ovário

KEYNOTE-B96: Estudo controlado de terapia combinada em pacientes com carcinoma de ovário resistentes à platina.

A eficácia de KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel, com ou sem bevacizumabe, foi investigada no KEYNOTE-B96, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que recrutou 643 pacientes com carcinoma epitelial de ovário, tuba uterina ou carcinoma de peritônio primário histologicamente confirmado e com uma ou duas linhas de tratamento sistêmico prévio para o carcinoma de ovário. Pacientes devem ter recebido pelo menos uma linha de quimioterapia baseada em platina para câncer de ovário com evidência radiográfica de progressão da doença em até 6 meses após a última dose do tratamento prévio. Terapia prévia com um inibidor anti-PD-1/ PD-L1, inibidor PARP ou bevacizumabe foi permitida. Pacientes com doença autoimune que requeresse terapia sistêmica dentro de 2 anos de tratamento ou uma condição médica que requeresse imunossupressão foram inelegíveis. A randomização foi estratificada pela decisão do investigador em usar ou não bevacizumabe, região geográfica e status PD-L1 (PPC <1 vs. PPC 1 a <10 vs. PPC ≥10). Pacientes foram randomizados (1:1) para um dos dois grupos de tratamento:

- KEYTRUDA® 400 mg a cada 6 semanas mais paclitaxel 80 mg/m² com ou sem bevacizumabe 10 mg/kg
- Placebo a cada 6 semanas mais paclitaxel 80 mg/m² com ou sem bevacizumabe 10 mg/kg

Todas as medicações do estudo foram administradas por infusão intravenosa. KEYTRUDA® 400 mg ou placebo foram administrados no dia 01 de cada ciclo de tratamento de 6 semanas e paclitaxel 80 mg/m² foi administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. A escolha do uso de bevacizumabe foi realizada pelo investigador previamente à randomização. Bevacizumabe 10 mg/kg foi administrado no dia 01 do ciclo de tratamento de 2 semanas. Tratamento com KEYTRUDA® continuou até a progressão da doença definida no RECIST v 1.1, toxicidade inaceitável ou máximo de 24 meses. A administração de KEYTRUDA® foi permitida além da progressão da doença definida no RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme considerado pelo investigador. Avaliação do status do tumor foi realizada na semana 9 e, posteriormente, a cada 9 semanas durante o

primeiro ano, seguida de avaliações a cada 12 semanas em diante. A medida de desfecho de eficácia primário foi SLP conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1. A medida de desfecho de eficácia secundário foi SG.

Dos 643 pacientes recrutados, 466 pacientes (72%) tinham tumores expressando PD-L1 com a PPC ≥ 1 . O status de PD-L1 foi determinado usando o ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Entre estes 466 pacientes recrutados com tumores expressando PD-L1 com a PPC ≥ 1 , 234 pacientes foram randomizados para KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel com ou sem bevacizumabe e 232 pacientes foram randomizados para placebo em combinação com paclitaxel com ou sem bevacizumabe. As características basais dos 466 pacientes eram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 37 a 85), 38% com 65 anos ou mais; 67% brancas, 20% asiáticas e 2% negras; 13% hispânicas ou latinas; 55% e 44% tinham um status de performance ECOG de 0 ou 1, respectivamente; 73% receberam bevacizumabe como tratamento do estudo; a porcentagem de pacientes que receberam terapia sistêmica prévia inclui: 46% com bevacizumabe; 39% com um inibidor PARP ou 3% com um inibidor anti-PD-1/ PD-L1.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SLP e SG para os pacientes randomizados para KEYTRUDA® em combinação com paclitaxel com ou sem bevacizumabe em comparação com placebo em combinação com paclitaxel com ou sem bevacizumabe em pacientes cujos tumores expressam PD-L1 PPC ≥ 1 .

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 52 e Figuras 59 e 60.

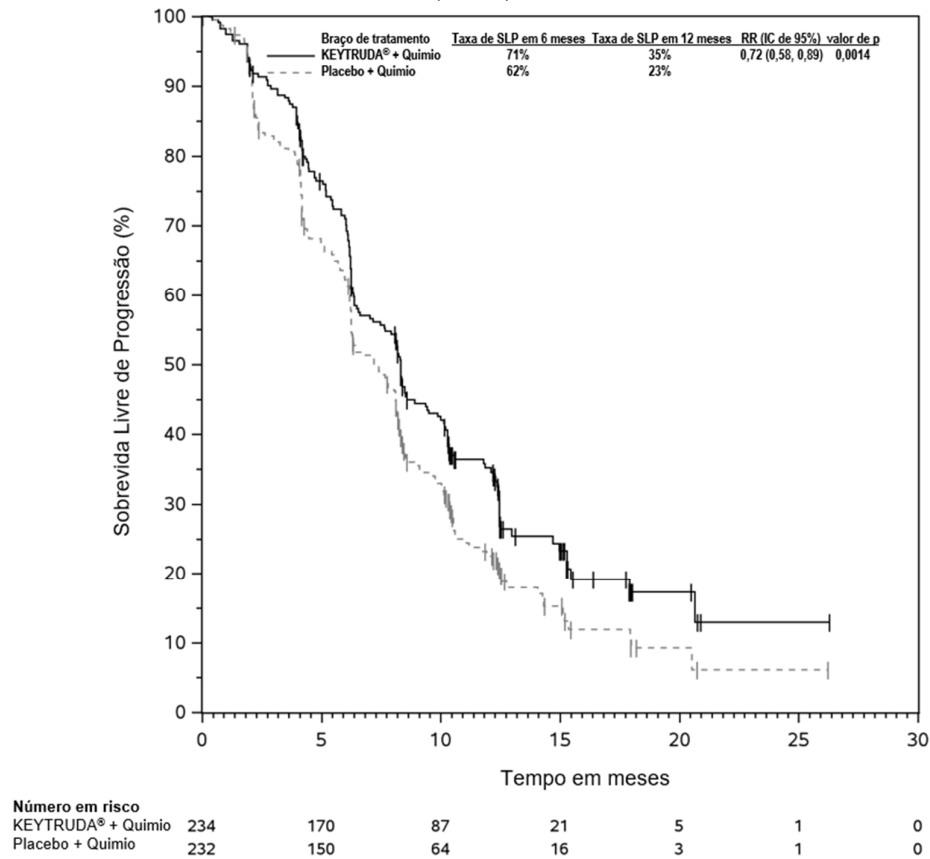
Tabela 52: Resultados de Eficácia em pacientes com câncer de ovário com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1

Desfecho	KEYTRUDA® 400 mg a cada 6 semanas mais paclitaxel com ou sem bevacizumabe n=234	Placebo mais paclitaxel com ou sem bevacizumabe n=232
SLP		
Número de pacientes com evento (%)	162 (69)	180 (78)
Mediana em meses (IC de 95%)	8,3 (7,0; 9,4)	7,2 (6,2; 8,1)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,72 (0,58; 0,89)	
Valor de p	0,0014*	
SG		
Número de pacientes com evento (%)	157 (67)	175 (75)
Mediana em meses (IC de 95%)	18,2 (15,3; 21,0)	14,0 (12,5; 16,1)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,76 (0,61; 0,94)	
Valor de p	0,0053†	

* Com base no teste log-rank estratificado (Valor de p [unilateral] é comparado a um limite alfa de 0,0116)

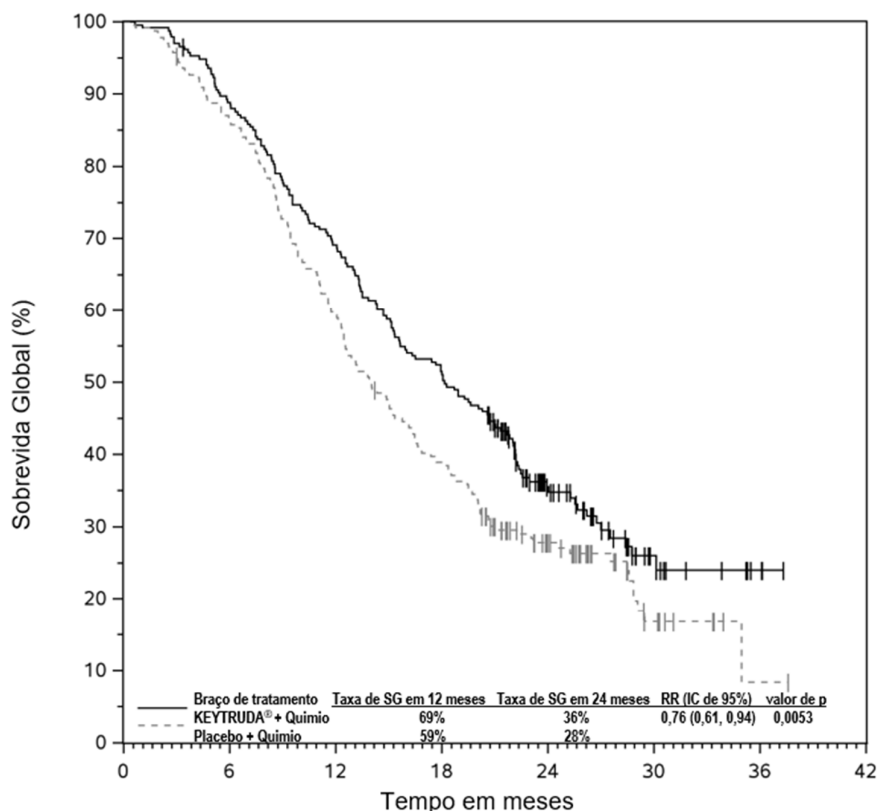
† Com base no teste log-rank estratificado (Valor de p [unilateral] é comparado a um limite alfa de 0,0083)

Figura 59: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão por braço de tratamento no KEYNOTE-B96 (PPC ≥1)



*Quimioterapia (paclitaxel) com ou sem bevacizumabe

Figura 60: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por braço de tratamento no KEYNOTE-B96 (PPC ≥1)



Número em risco								
KEYTRUDA®+ Quimio	234	207	161	120	49	13	3	0
Placebo + Quimio	232	200	137	89	41	10	1	0

*Quimioterapia (paclitaxel) com ou sem bevacizumabe

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos em pacientes tratados com pembrolizumabe em uma dose de 2 mg/kg a cada três semanas, 200 mg a cada três semanas, ou de 10 mg/kg a cada duas ou três semanas, 36 (1,8%) dos 2.034 pacientes avaliáveis teve resultado positivo em exame para anticorpos emergentes contra pembrolizumabe das quais 9 (0,4%) pacientes tiveram anticorpos neutralizantes contra pembrolizumabe. Não houve evidências de alteração no perfil de farmacocinética ou de segurança com o desenvolvimento de anticorpos ligantes ou neutralizantes anti pembrolizumabe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo desenhado para bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O pembrolizumabe é uma imunoglobulina kappa IgG4 com um peso molecular aproximado de 149 kDa.

Farmacologia clínica

Classe terapêutica

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é um agente antineoplásico, um anticorpo monoclonal.

Mecanismo de ação

O PD-1 é um *checkpoint* (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um *checkpoint* de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa. KEYTRUDA® é um anticorpo de alta afinidade contra a PD-1, que exerce bloqueio ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, KEYTRUDA® reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral.

Em modelos murinos pré-clínicos, combinações de um anticorpo anti-PD-1 de camundongo mais um RTK demonstraram atividade anti-tumoral aumentada em comparação com qualquer um dos agentes isoladamente.

Farmacodinâmica

Baseado no modelo de relação dose/exposição para eficácia e segurança de pembrolizumabe, não há diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre as doses de 200 mg ou 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas.

No sangue periférico de pacientes que receberam KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada três semanas ou 10 mg/kg a cada duas ou três semanas, uma percentagem aumentada de células T CD4+ e CD8+ ativadas (por exemplo, HLA-DR+) foi observada após tratamento com todas as doses e em todos os cronogramas, sem aumento no número de linfócitos T circulantes.

Farmacocinética

A farmacocinética do pembrolizumabe foi estudada em 2.993 pacientes com tipos variados de cânceres que receberam doses na faixa de 1 a 10 mg/kg a cada duas semanas, de 2 a 10 mg/kg a cada três semanas ou 200 mg a cada 3 semanas. Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de pembrolizumabe entre as diferentes indicações.

Absorção

KEYTRUDA® é administrado por via intravenosa e, portanto, é biodisponível imediata e completamente.

Distribuição

O volume de distribuição de pembrolizumabe no estado de equilíbrio é pequeno (6,0 L; coeficiente de variação [CV]: 20%), o que é consistente com uma distribuição extravascular limitada. Como esperado de um anticorpo, o pembrolizumabe não se liga às proteínas plasmáticas de modo específico.

Metabolismo

O pembrolizumabe é catabolizado por vias não específicas; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

Eliminação

A depuração sistêmica de pembrolizumabe é ~0,2 L/dia (CV: 37%) e o tempo de meia-vida terminal (t_{1/2}) é de ~25 dias (CV: 38%).

Linearidade/não linearidade

A exposição ao pembrolizumabe, expressa pela concentração máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de tempo de concentração no plasma (AUC) aumentou proporcionalmente dentro do intervalo de dose para a eficácia. As concentrações de pembrolizumabe no estado estacionário foram alcançadas às 16 semanas de administração de doses repetidas, com regime de administração a cada 3 semanas e a acumulação sistêmica foi aproximadamente 2,1 vezes. O estado estacionário através das concentrações (C_{min}) no estado estacionário foi de aproximadamente 22 mcg/ml, com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e 29 mcg/ml, com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas. A área sob a curva concentração-tempo mediana no estado estacionário durante 3 semanas (AUC_{0-3semanas}) foi de 794 mcg.dia/mL com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas e de 1053 mcg.dia/mL com uma dose de 200 mg a cada 3 semanas.

Após a administração de pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas em pacientes com LHC, a mediana de C_{min} observada no estado estacionário foi até 40% superior do que em outros tipos de tumores tratados com a mesma dosagem; entretanto, a faixa de concentrações mínimas é semelhante. Não há diferenças notáveis na mediana de C_{max} entre LHC e outros tipos de tumores. Baseado nos dados disponíveis de segurança em LHC e outros tipos de tumores, estas diferenças não são clinicamente significativas.

Populações especiais

Os efeitos de várias covariáveis na farmacocinética do pembrolizumabe foram avaliados em análises de farmacocinética populacional. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração do pembrolizumabe: idade (faixa de 15 a 94 anos), sexo, raça, insuficiência renal leve ou moderada, insuficiência hepática leve ou moderada e carga tumoral. A relação entre o peso corpóreo e depuração suporta o uso da dose fixa ou da dose baseada no peso corpóreo fornecendo controle similar e adequado da exposição. As concentrações de pembrolizumabe com dosagem baseada em peso de 2 mg/kg a cada 3 semanas em pacientes pediátricos (2 a 17 anos) são comparáveis as de adultos na mesma dosagem (2 mg/kg).

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na depuração do pembrolizumabe foi avaliado pela análise de farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência renal leve (TFG < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou moderada (TFG < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m²) comparados a pacientes com função renal normal (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Diferenças não clinicamente importantes na depuração do pembrolizumabe foram identificadas entre pacientes com insuficiência renal leve ou moderada e pacientes com função renal normal. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m²) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na depuração do pembrolizumabe foi avaliado pela análise de farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total (BT) 1,0 a 1,5 x LSN ou AST > LSN conforme definido usando o critério de disfunção hepática do *National Cancer Institute*) comparados a pacientes com função hepática normal (BT e AST ≤ LSN). Diferenças não clinicamente importantes na depuração do pembrolizumabe foram identificadas entre pacientes com insuficiência hepática leve e função hepática normal. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (BT > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST) ou grave (BT > 3 x LSN e qualquer AST) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Toxicologia animal

Toxicidade crônica

A segurança do pembrolizumabe foi avaliada em um estudo de toxicidade de dose repetida de 1 mês e em um de 6 meses em macacos *Cynomolgus*, com doses de 6, 40 ou 200 mg/kg administradas por via IV, uma vez por semana, no estudo de um mês, e uma vez a cada duas semanas no estudo de 6 meses, seguidas por um período de 4 meses sem tratamento. Não foram observados achados de significância toxicológica e o nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) em ambos os estudos foi de ≥ 200 mg/kg, o que provocou a exposição múltipla de 19 e 94 vezes a exposição em humanos nas doses de 10 e 2 mg/kg, respectivamente. A exposição múltipla entre o NOAEL e uma dose humana de 200 mg foi 74.

Carcinogênese

O potencial carcinogênico do pembrolizumabe não foi avaliado em estudos animais de longa duração.

Mutagênese

A potencial genotoxicidade do pembrolizumabe não foi avaliada.

Reprodução

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com KEYTRUDA®. A função central da via anti PD-1/PD-L1 é preservar a gravidez pela manutenção da tolerância imunológica ao feto. O bloqueio da sinalização do PD-L1 demonstrou interromper a tolerância ao feto e resultar no aumento de perda fetal em modelos murídeos de gravidez. Esses resultados indicam um risco potencial de que a administração de KEYTRUDA® durante a gravidez possa causar danos fetais, incluindo aumento nas taxas de aborto ou de natimorto.

Desenvolvimento

Estudos de toxicidade do desenvolvimento não foram conduzidos com o pembrolizumabe. Com base em estudos de toxicidade com doses repetidas de 1 mês e 6 meses em macacos, não houve efeitos notáveis em órgãos reprodutivos masculinos e femininos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KEYTRUDA® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do status de PD-L1

Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia bem validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo.

Reações adversas imunomediadas

Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA®. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de KEYTRUDA®, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de KEYTRUDA®. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia ou excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender KEYTRUDA® e administrar corticosteroides (veja a seguir). Ao haver melhora para Grau 1 ou inferior, deve-se iniciar a redução do corticosteroide e continuar a diminuição ao longo de pelo menos um mês. De acordo com os dados limitados dos estudos clínicos, em pacientes cujas reações adversas imuno-relacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.

KEYTRUDA® pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra e para qualquer toxicidade de reação adversa imunomediada Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas por reposição hormonal (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Pneumonite imunomediada

Relatou-se pneumonite em pacientes recebendo KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de pneumonite. Se houver suspeita de pneumonite, avaliar com imagem radiográfica e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução), suspender KEYTRUDA® em caso de pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de pneumonite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Colite imunomediada

Relatou-se colite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de colite e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA® em caso de colite moderada (Grau 2) ou grave (Grau 3) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de colite com risco de morte (Grau 4 ou Grau 3 recorrente) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**). O risco de perfuração gastrointestinal deve ser considerado.

Hepatite imunomediada

Relatou-se hepatite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite, e descartar outras causas. Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia [para eventos Grau 2] e 1 a 2 mg/kg/dia [para Grau 3 ou eventos maiores] de prednisona ou equivalente seguida de uma redução) e, com base na gravidade das elevações da enzima hepática, suspender ou descontinuar KEYTRUDA® (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Nefrite imunomediada

Relatou-se nefrite em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de uma redução), e baseado na gravidade das elevações de creatinina, suspender KEYTRUDA® em caso de nefrite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente em caso de nefrite grave ou com risco de morte (Grau 4). (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Endocrinopatias imunomediadas

Endocrinopatias graves, incluindo insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes *mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética, hipotireoidismo e hipertireoidismo foram observadas com o tratamento de KEYTRUDA®.

A terapia de reposição hormonal a longo prazo pode ser necessária em caso de endocrinopatias imunomediadas.

Insuficiência adrenal (primária e secundária) foi reportada em pacientes que receberam KEYTRUDA®. Hipofisite também foi relatada em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal e hipofisite (incluindo hipopituitarismo) e excluir outras causas. Corticosteroides devem ser administrados para tratar insuficiência adrenal e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, e KEYTRUDA® deve ser suspenso para insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática Grau 2 até que o evento esteja controlado com reposição hormonal. KEYTRUDA® deve ser suspenso ou descontinuado para insuficiência adrenal ou hipofisite Grau 3 ou Grau 4. A continuação de KEYTRUDA® pode ser considerada, após redução do corticosteroide, se necessário (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). A função pituitária e os níveis hormonais devem ser monitorados para assegurar uma reposição hormonal apropriada.

Relatou-se diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender KEYTRUDA® em caso de diabetes tipo 1 associada com hiperglicemia Grau ≥ 3 ou cetoacidose até atingir o controle metabólico.

Distúrbios tireoideanos, incluindo hipertireoidismo, hipotireoidismo e tireoidite, foram relatados em pacientes que receberam KEYTRUDA®, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoideana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. A função tireoideana e os níveis hormonais devem ser monitorados para assegurar uma reposição hormonal apropriada.

A continuação do uso de KEYTRUDA® pode ser considerada para pacientes com endocrinopatias Grau 3 ou Grau 4 que melhore para Grau 2 ou inferior, controladas com reposição hormonal, se indicado, após redução do corticosteroide, se necessário. De outra forma, o tratamento para as funções da tireoide deve ser descontinuado. (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **9. REAÇÕES ADVERSAS** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações adversas imunomediadas**).

Reações adversas imunomediadas de pele

Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas em pacientes tratados com KEYTRUDA®. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender para reações de pele Grau 3 até recuperação para $\geq$ Grau 1 ou descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA® para reações de pele Grau 4, e administrar corticosteroides. (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados com KEYTRUDA®. Em caso de suspeita de SSJ ou NET, suspender o tratamento com KEYTRUDA® e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SSJ ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA® (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Deve-se ter cautela ao considerar o uso de KEYTRUDA® em pacientes que tenham experimentado previamente uma reação adversa cutânea grave ou com risco à vida em tratamento prévio com outros agentes anticancerígenos imunoestimuladores.

Outras reações adversas imunomediadas

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes, incluindo casos graves e fatais, foram relatadas em estudos clínicos ou em experiência pós-comercialização: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome miastênica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite intersticial (não infecciosa), hipoparatiroidismo e pericardite.

Baseada na gravidade e tipo da reação adversa, suspender KEYTRUDA® para eventos de Grau 2 e Grau 3 e administrar corticosteroides.

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

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra ou para qualquer reação adversa imunomediada Grau 4 (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

KEYTRUDA® deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 e Grau 4 (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Reações Adversas relacionadas a transplantes

Rejeição de transplante de órgãos sólidos

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com KEYTRUDA®. O tratamento com KEYTRUDA® pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com KEYTRUDA® *versus* o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Complicações decorrentes de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico (TCTH)

TCTH após tratamento com KEYTRUDA®

Casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observadas em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico que foram submetidos a TCTH após exposição prévia ao KEYTRUDA®. Até que dados adicionais estejam disponíveis, uma consideração cuidadosa dos potenciais benefícios do TCTH e o possível aumento do risco de complicações relacionadas ao transplante devem ser feitos caso a caso (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

TCTH prévio ao tratamento com KEYTRUDA®

Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda, incluindo casos fatais, após o tratamento com KEYTRUDA®. Os pacientes que experimentaram DECH após o procedimento de transplante podem ter um risco aumentado de DECH após o tratamento com KEYTRUDA®. Considere o benefício do tratamento com KEYTRUDA® versus o risco de possível DECH em pacientes com história de TCTH.

Aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA® é adicionado a um análogo de talidomida e a dexametasona

Em dois ensaios clínicos randomizados em pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA® a um análogo de talidomida mais a dexametasona, um uso para o qual nenhum anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 em combinação com um análogo de talidomida e a dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados.

Reações relacionadas com a infusão

Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas em pacientes que receberam KEYTRUDA® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Em caso de reações à infusão Grau 3 ou Grau 4, parar a infusão e descontinuar KEYTRUDA® permanentemente (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes com reação à infusão Grau 1 ou Grau 2 podem continuar a receber KEYTRUDA® desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Administração de KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia

KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia deve ser usado com precaução em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos após avaliação cuidadosa e individual do potencial benefício / risco (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Precauções específicas da doença

Uso de KEYTRUDA® em pacientes com carcinoma urotelial que receberam quimioterapia a base de platina.

Médicos devem considerar início tardio do efeito de KEYTRUDA® antes de iniciar o tratamento em pacientes com características prognósticas baixas e/ou doença agressiva. Para câncer urotelial, foi observado um número maior de óbitos dentro de 2 meses em comparação à quimioterapia (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Os fatores associados com mortes prematuras foram a rápida progressão da doença em terapia prévia com platina e metástases hepáticas.

Uso de KEYTRUDA® em pacientes com carcinoma urotelial considerados inelegíveis à quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com $PPC \geq 10$

As características basais e da doença prognóstica na população do estudo KEYNOTE-052 incluíram uma proporção de pacientes elegíveis à combinação à base de carboplatina ou monoquimioterapia nos quais o benefício está sendo avaliado em um estudo comparativo, e pacientes elegíveis a monoquimioterapia, para os quais não há dados randomizados disponíveis. Além disso, não há dados de segurança e eficácia disponíveis em pacientes debilitados (por exemplo, performance status no ECOG de 3) considerados não elegíveis à quimioterapia. Na ausência desses dados, KEYTRUDA® deve ser utilizado com cautela nessa população após consideração cuidadosa do potencial risco-benefício individual.

Uso de KEYTRUDA® para tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP

Em geral, observa-se que a frequência de reações adversas para terapia combinada com KEYTRUDA® é maior do que para monoterapia de KEYTRUDA® ou quimioterapia sozinha, refletindo as contribuições de cada um desses componentes (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USO** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Uma comparação direta da segurança de KEYTRUDA® quando usado em combinação com pemetrexede e quimioterapia a base de platina com KEYTRUDA® em monoterapia não está disponível.

Médicos devem considerar o equilíbrio risco/benefício das opções de tratamentos disponíveis (KEYTRUDA® monoterapia ou KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em pacientes não tratados previamente com CPCNP cujos tumores expressarem PD-L1.

No KEYNOTE-042, foi observado um número maior de mortes dentro de 4 meses do início de tratamento seguido por um benefício de sobrevida a longo prazo com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Uso de KEYTRUDA® para tratamento adjuvante de pacientes com melanoma

Foi observada uma tendência de aumento da frequência de reações adversas severas e graves em pacientes com idade ≥ 75 anos. Os dados de segurança de KEYTRUDA® no cenário de melanoma adjuvante em pacientes com idade ≥ 75 anos são limitados.

Uso de KEYTRUDA® em combinação com axitinibe para tratamento de primeira linha em pacientes com RCC

Quando KEYTRUDA® foi administrado com axitinibe, foram reportadas frequências maiores do que as esperadas para elevações de ALT e AST de grau 3 e 4 em pacientes com RCC avançado (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Monitorar as enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento e periodicamente ao longo do mesmo. Considerar monitoramento das enzimas hepáticas mais frequente em comparação com os medicamentos usados em monoterapia. No caso de aumento nos níveis das enzimas hepáticas, interromper a administração de KEYTRUDA® e axitinibe e considerar a administração de corticosteroides, conforme necessário. Seguir as diretrizes de manejo clínico para ambos os medicamentos (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e a bula de axitinibe).

Uso de pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha em pacientes com HNSCC

Em geral, observa-se que a frequência de reações adversas para terapia combinada com KEYTRUDA® é maior do que para monoterapia de KEYTRUDA® ou quimioterapia sozinha, refletindo as contribuições de cada um desses componentes (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Médicos devem considerar a razão risco-benefício das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA® em monoterapia ou em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas que possuam expressão de PD-L1 (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Uso de pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com carcinoma endometrial MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente

Uma comparação direta de KEYTRUDA® quando usado em combinação com lenvatinibe *versus* KEYTRUDA® em monoterapia não está disponível. Os médicos devem considerar o balanço benefício/risco das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA® em monoterapia ou KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe) antes de iniciar o tratamento em pacientes com carcinoma endometrial MSI-H ou dMMR avançado ou recorrente.

Uso de pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha com CTB

Colangite e infecções do trato biliar não são incomuns em pacientes com CTB. Eventos de colangite foram relatados no KEYNOTE-966 em ambos os grupos de tratamento [11,2% (n=59) dos participantes no braço de pembrolizumabe mais quimioterapia e 10,3% (n=55) dos participantes no braço de placebo mais quimioterapia]. Pacientes com stents e drenos biliares (n=74) apresentaram risco aumentado de colangite e infecções do trato biliar no KEYNOTE-966 [39,4% (n=13) dos participantes no braço de pembrolizumabe mais quimioterapia vs. 29,3% (n=12) dos participantes no braço de placebo mais quimioterapia]. Pacientes com CTB (especialmente aqueles com stents biliares) devem ser monitorados de perto para o desenvolvimento de colangite ou infecções do trato biliar antes do início do tratamento e, regularmente, depois disso.

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Os pacientes com as seguintes condições foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), ECOG PS ≥ 2 (exceto para carcinoma urotelial e RCC), HIV, hepatite B ou hepatite C (exceto para CTB), doença autoimune sistêmica ativa, doença pulmonar intersticial, pneumonia anterior que requereu terapia sistêmica com corticosteroide, histórico de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal, ter recebido terapia imunossupressora e histórico de reações adversas imunomediadas graves em tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou toxicidade Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroide (>10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas. Pacientes com infecções ativas foram excluídos dos estudos clínicos e foram obrigados a tratar a infecção antes de receber o tratamento com KEYTRUDA®. Pacientes com infecções ativas que ocorreram durante o tratamento com KEYTRUDA® foram tratados com terapia médica apropriada. Pacientes com anormalidades renais (creatinina $> 1,5 \times$ LSN) ou hepáticas (bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSN em ausência de metástase hepática) clinicamente significantes na linha de base foram excluídos dos estudos clínicos e portanto, as informações são limitadas em pacientes com insuficiência renal grave e insuficiência hepática moderada a grave.

Após consideração cautelosa do aumento de risco potencial, KEYTRUDA® pode ser utilizado com gerenciamento médico apropriado nestes pacientes.

Uso em população específica

Gravidez

Categoria D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não há dados sobre o uso de pembrolizumabe em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com pembrolizumabe; entretanto, o bloqueio da sinalização do PD-L1 demonstrou interromper a tolerância ao feto e resultar no aumento de perda fetal em modelos murídeos de gravidez. Esses resultados indicam um risco potencial, baseado no seu mecanismo de ação, que a administração de KEYTRUDA® durante a gravidez possa causar danos fetais, incluindo taxas aumentadas de aborto ou de natimorto. A IgG4 (imunoglobulina) humana é conhecida por atravessar a barreira placentária, e o pembrolizumabe é um IgG4; assim, o pembrolizumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. KEYTRUDA® não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício clínico supere o risco potencial para o feto. Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos anticoncepcionais efetivos durante o tratamento com KEYTRUDA® e por pelo menos 4 meses após a última dose de KEYTRUDA®.

Lactantes

Desconhece-se se KEYTRUDA® é secretado pelo leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou KEYTRUDA®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com KEYTRUDA® para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

No KEYNOTE-051, 161 pacientes pediátricos (62 crianças com 6 meses a 12 anos de idade e 99 adolescentes entre 12 a 17 anos) com melanoma avançado, linfoma, ou tumores sólidos avançados, recidivados ou refratários com PD-L1 positivos ou MSI-H foram tratados com KEYTRUDA® 2 mg/kg a cada 3 semanas. Pacientes receberam KEYTRUDA® por uma mediana de 4 doses (faixa de 1-35 doses), com 138 pacientes (86%) recebendo KEYTRUDA® por 2 doses ou mais. A concentração de pembrolizumabe em pacientes pediátricos foi comparada com aquela observadas em pacientes adultos no mesmo regime de dosagem de 2 mg/kg a cada 3 semanas.

O perfil de segurança nesses pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos tratados com pembrolizumabe. As reações adversas mais comuns (reportadas em pelo menos 20% dos pacientes pediátricos) foram pirexia, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, anemia, tosse e constipação (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A eficácia para pacientes pediátricos com melanoma, LHC, LCBPM ou TMB-H é extrapolada dos resultados nas respectivas populações adultas (veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O pembrolizumabe pode apresentar uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, tontura e fadiga têm sido relatadas após a administração de pembrolizumabe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos formais de interação farmacocinética de fármacos não foram conduzidos com KEYTRUDA®. Uma vez que o pembrolizumabe é eliminado da circulação pelo catabolismo, interações medicamentosas metabólicas não são esperadas. O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA® deve ser evitado por causa de suas potenciais interferências na atividade farmacodinâmica e na eficácia de KEYTRUDA®. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados depois do início de KEYTRUDA® para tratar reações adversas imunomediadas (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Os corticosteróides também podem ser usados como pré-medicação, quando KEYTRUDA® é usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e / ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C).

Não congelar.

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz. Não agitar.

Para condições de armazenamento após diluição do produto, veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

KEYTRUDA® apresenta-se na forma de solução límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela.

Descartar o medicamento caso note partículas visíveis nele.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes

Se especificado na indicação, os pacientes devem ser selecionados para o tratamento com KEYTRUDA® com base na presença positiva de expressão de PD-L1 ou *status* do tumor MSI-H ou dMMR, ou *status* do tumor TMB-H (veja **1. INDICAÇÕES**).

A expressão de PD-L1 deve ser avaliada usando o ensaio PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ou equivalente.

O *status* do tumor MSI-H ou MMR deve ser avaliado utilizando um teste validado.

O *status* do tumor TMB-H deve ser avaliado usando o teste FoundationOne® CDx ou por um teste validado.

Como os efeitos de quimioterapia anterior nos resultados dos testes para alta carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H, ou dMMR em pacientes com gliomas de alto grau é incerto, é recomendado o teste para este marcador nas amostras do tumor primário obtidas anteriormente ao início do tratamento de quimioterapia com temozolomida em pacientes com gliomas de alto grau.

Dose recomendada

Administre KEYTRUDA® como uma infusão intravenosa de 30 minutos. As dosagens recomendadas de KEYTRUDA® são apresentadas na Tabela de Dosagem Recomendada.

Indicação	Dose Recomendada de KEYTRUDA®	Duração/Tempo de Tratamento
Monoterapia		
Tratamento de melanoma metastático ou irressecável em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Tratamento adjuvante de melanoma, CPCNP ou RCC em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas	Até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, ou até 12 meses.
Tratamento de CPCNP, HNSCC, LHc, LCBPM, carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, cânceres MSI-H ou dMMR, câncer esofágico, CEC cutâneo, ou câncer TMB-H em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de CBNMI, de alto risco, não responsivo ao BCG em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas	Até persistência ou recorrência de CBNMI de alto risco, progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de pacientes pediátricos com LHc, LCBPM ou câncer TMB-H	2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg)	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento adjuvante de pacientes pediátricos (12 anos ou mais) com melanoma	2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg)	Até recorrência da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 12 meses
Terapias de Combinação*		
Tratamento de CPCNP, MPM, HNSCC, Câncer gástrico HER2-negativo, Câncer esofágico ou CTB em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses

	Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	
Pacientes adultos com HNSCC localmente avançado, ressecável	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administre KEYTRUDA® antes da radioterapia com quimioterapia ou antes da radioterapia quando administrado no mesmo dia.	Tratamento neoadjuvante como monoterapia (2 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 1 dose de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença que impede a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, continuando como tratamento adjuvante em combinação com RT com ou sem quimioterapia por 3 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 2 doses de 400 mg a cada 6 semanas, seguindo como monoterapia por 12 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 6 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
Pacientes adultos com CPCNP ressecável	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia durante 12 semanas ou até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguido de tratamento adjuvante com KEYTRUDA® em monoterapia durante 39 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
Pacientes adultos com câncer gástrico HER-2 positivo	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes do trastuzumabe e quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses
Tratamento de pacientes adultos com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimiorradioterapia ou antes da quimioterapia com ou sem bevacizumabe, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Tratamento de RCC em pacientes adultos.	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® em combinação com axitinibe 5 mg por via oral duas vezes ao dia [†] ou Administrar KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe 20 mg por via oral uma vez ao dia.	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou para KEYTRUDA®, por até 24 meses
Tratamento de câncer endometrial em pacientes adultos	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia ou Administrar KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe 20 mg por via oral uma vez ao dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou para KEYTRUDA®, por até 24 meses.
Tratamento de pacientes adultos com TNBC localmente recorrente irressecável ou metastático	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Pacientes adultos com TNBC de alto risco em estágio inicial	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia	Tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com

		KEYTRUDA® como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. ‡
Pacientes adultos com câncer urotelial localmente avançado ou metastático	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® após o enfortumabe vedotina, quando administrado no mesmo dia§	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses
Pacientes adultos com câncer de ovário	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA® antes de paclitaxel com ou sem bevacizumabe, quando administrado no mesmo dia	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses

* Para uso em combinação, veja as bulas das terapias concomitantes

† Quando axitinibe é utilizado em combinação com KEYTRUDA®, o escalonamento de dose de axitinibe acima dos 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**)

‡ Pacientes que apresentam progressão da doença ou toxicidade inaceitável relacionada a KEYTRUDA® com tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia não devem receber KEYTRUDA® como agente adjuvante único.

§ Quando enfortumabe vedotina é utilizado em combinação com KEYTRUDA®, a dose inicial recomendada de enfortumabe vedotina é 1,25 mg/kg (até o máximo de 125 mg para paciente ≥ 100 kg) como uma solução intravenosa nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Suspensão ou descontinuação da dose (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Não são recomendadas reduções da dose de KEYTRUDA®. Suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA® para gerenciar as reações adversas são descritas na tabela 53.

Tabela 53: Diretrizes para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA®

Reações Adversas Imunomediadas	Gravidade	Modificação do Tratamento
Pneumonite	Grau 2	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau 3 ou 4, ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente
Nefrite	Grau 2 com creatinina > 1,5 a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Grau ≥ 3 com creatinina > 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatias	Hipofisite e insuficiência adrenal Grau 2	Descontinuar o tratamento até ser controlado por reposição hormonal
	Insuficiência adrenal Grau 3 ou Grau 4 ou hipofisite sintomática	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	Diabetes tipo 1 associado à hiperglicemia Grau > 3 (glicose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associada à cetoacidose	Para pacientes com endocrinopatias Grau 3 ou 4 que melhorou para Grau 2 ou menos e estejam controladas com reposição hormonal, se indicado, a continuidade de pembrolizumabe pode ser considerada após redução dos corticosteroides, se necessário. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado.
	Hipertireoidismo Grau ≥ 3	
	Hipotireoidismo	Hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento.
Hepatite	(Grau 2) Hepatite com aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1*
	(Grau ≥ 3) Hepatite com AST ou ALT > 5 vezes o LSN ou bilirrubina total > 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
	No caso de metástase hepática com elevação basal Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumento de AST ou ALT ≥ 50% e duração ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente

Para elevações nas enzimas hepáticas em pacientes com RCC tratados com terapia combinada com axitinibe, veja as diretrizes de posologia após esta tabela

Reações graves de pele	(Grau 3) ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1 *
	(Grau 4) ou confirmação de SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas	Baseada na gravidade e tipo de reação (Grau 2 ou Grau 3)	Suspender até as reações adversas se recuperarem para Grau 0-1 *
	Miocardite, encefalite ou síndrome de Guillain-Barré Grau 3 ou Grau 4	Descontinuar permanentemente
	Grau 3 recorrente ou Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas à infusão	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

Nota: os graus de toxicidade estão em conformidade com os Critérios de Terminologia Comum do *National Cancer Institute* para Eventos Adversos Versão 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Se a toxicidade relacionada ao tratamento não retornar ao Grau 0-1 dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA®, ou se a dose do corticosteroide não puder ser reduzida para ≤10 mg/dia de prednisona ou equivalente dentro das 12 semanas, KEYTRUDA® deve ser descontinuado permanentemente.

Não se conhece a segurança caso a terapia com pembrolizumabe seja reiniciada em pacientes com quadros prévios de miocardite imunomediada.

Em pacientes com RCC em tratamento com KEYTRUDA® em combinação com axitinibe:

- Se ALT ou AST ≥ 3 vezes LSN mas < 10 vezes LSN, sem bilirrubina total ≥ 2 vezes LSN concomitante, suspender KEYTRUDA® e axitinibe até a recuperação das reações adversas para Grau 0-1. Considerar terapia com corticosteroide. Considerar a reintrodução com um medicamento isolado ou reintrodução sequencial com ambos os medicamentos após a recuperação. Se houver reintrodução com axitinibe, considerar a redução da dose de acordo com as informações descritas na bula de axitinibe.
- Se ALT ou AST ≥ 10 vezes LSN ou > 3 vezes LSN com bilirrubina total ≥ 2 vezes LSN concomitante, descontinuar permanentemente ambos KEYTRUDA® e axitinibe e considerar terapia com corticosteroide.

Quando administrar KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe, interromper um ou ambos ou reduzir a dose ou descontinuar lenvatinibe para controlar as reações adversas conforme apropriado. Redução de doses não são recomendadas para KEYTRUDA®.

Para recomendações de tratamento de reações adversas ao lenvatinibe, consulte as informações de prescrição do lenvatinibe. As reduções de dose recomendadas para lenvatinibe quando usado no tratamento de câncer endometrial e RCC são mostradas na Tabela 54. Para informação da dose média e duração média de exposição de lenvatinibe veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

Tabela 54: Reduções de dose recomendada de lenvatinibe para reações adversas

Indicação	Dose inicial	Primeira Redução de Dose para	Segunda Redução de Dose para	Terceira Redução de Dose para
Câncer endometrial	20 mg uma vez ao dia via oral	14 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia	8 mg uma vez ao dia
RCC	20 mg uma vez ao dia via oral	14 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia	8 mg uma vez ao dia

Modificações de dose de lenvatinibe para deficiência renal grave

A dose recomendada de lenvatinibe para pacientes com câncer endometrial ou RCC e insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min calculada pela equação de Cockcroft-Gault usando o peso corporal real) é de 10 mg por via oral uma vez ao dia. Para obter informações adicionais sobre a toxicidade renal com lenvatinibe, consulte as informações de prescrição para lenvatinibe.

Modificações da dose de lenvatinibe para insuficiência hepática grave

A dose recomendada de lenvatinibe para pacientes com câncer endometrial ou RCC e insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) é de 10 mg por via oral uma vez ao dia. Para obter informações adicionais sobre a hepatotoxicidade com lenvatinibe, consulte as informações de prescrição para lenvatinibe.

KEYTRUDA® deve ser descontinuado permanentemente nos casos de reações adversas Grau 3 recorrentes ou Grau 4, exceto quando especificado de outra forma na Tabela 53.

Nos pacientes com LHc ou LCBPM, com toxicidade hematológica grau 4, KEYTRUDA® deve ser descontinuado até a recuperação dos eventos adversos para grau 0-1.

Preparação e administração

- Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.
- Manter o frasco de KEYTRUDA® equilibrado à temperatura ambiente.
- Antes da diluição, o frasco-ampola pode ser retirado da refrigeração (manter em temperatura de 25°C ou inferior) por até 24 horas.

- Antes da administração, os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a presença de material particulado e descoloração. KEYTRUDA® é uma solução límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela. Descartar o frasco se notar partículas visíveis nele.
- Retirar o volume requerido de até 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® e transferi-lo para uma bolsa de soro intravenoso contendo 0,9% de cloreto de sódio ou 5% de glicose (dextrose) para preparar uma solução diluída com uma concentração final na faixa de 1 a 10 mg/mL. Misturar a solução diluída por meio de inversão leve.
- Não congelar a solução de infusão.
- O produto não contém conservante. O produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não for usada imediatamente, a solução diluída de KEYTRUDA® poderá ser armazenada à temperatura de até 25°C por um tempo cumulativo de até 6 horas. A solução diluída de KEYTRUDA® pode também ser armazenada sob refrigeração de 2°C a 8°C; entretanto, o tempo total da diluição de KEYTRUDA® até a conclusão da infusão não deve exceder 96 horas. Se refrigerados, deixar o frasco e/ou as bolsas IV atingirem a temperatura ambiente antes do uso.
- Partículas proteicas translúcidas a brancas podem ser vistas na solução diluída. Administrar a solução de infusão por via intravenosa durante 30 minutos usando linha de infusão de 0,2 a 5 µm estéril, não pirogênica, de baixa afinidade proteica ou um filtro adicional.
- Não coadministrar outros fármacos através da mesma linha de infusão.
- Descartar qualquer porção não utilizada que sobrar no frasco.

Pacientes pediátricos

Para melanoma, a dose recomendada de KEYTRUDA® em pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 12 anos, é 2 mg/kg (máxima de 200 mg), administrada como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas. Para Linfoma de Hodgkin clássico, a dose recomendada de KEYTRUDA® em pacientes pediátricos, com idade igual ou superior a 3 anos, é 2 mg/kg (máxima de 200 mg), administrada como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas.

Para LCBPM e câncer TMB-H, a dose recomendada de KEYTRUDA® em pacientes pediátricos é 2 mg/kg (máxima de 200 mg), administrada como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas.

Pacientes geriátricos

Não foram relatadas diferenças globais na segurança e na eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes jovens (< 65 anos). Nenhum ajuste de dose é necessário para essa população.

Pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico: No geral, 46 pacientes com LHC ≥ 65 anos foram tratados com KEYTRUDA® nos estudos KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204. Os dados desses pacientes são limitados demais para tirar conclusões sobre segurança ou eficácia nessa população.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. KEYTRUDA® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

KEYTRUDA® é mais comumente associado as reações adversas imunomediadas. A maioria delas, incluindo reações graves, são resolvidas após início de um tratamento médico apropriado ou descontinuação de KEYTRUDA® (veja “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo). As frequências incluídas abaixo na Tabela 55 baseiam-se em todas as reações adversas reportadas, independentemente da avaliação de causalidade pelo investigador.

KEYTRUDA® em monoterapia (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

A segurança de KEYTRUDA® foi avaliada em estudos clínicos com 7.631 pacientes entre todos os tipos de tumores e através de quatro doses (2 mg/kg por peso corporal a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas). Nesta população de pacientes, a mediana do tempo de observação foi de 8,5 meses (variação: 1 dia a 39 meses) e as reações adversas mais frequentes com KEYTRUDA® foram: fadiga (31%), diarreia (22%) e náusea (20%). A maioria das reações adversas reportada para monoterapia foram de Grau 1 ou 2 em gravidade. Os eventos adversos mais graves foram de reações adversas imunomediadas e reações graves relacionadas à infusão (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A incidência de reações adversas imunomediadas foram 37% para todos os graus e 9% para os graus 3-5 para KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante e 25% para todos os graus e 6% para os graus 3-5 no cenário metastático. Nenhuma nova reação adversa imunomediada foi identificada no cenário adjuvante.

KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia, radioterapia (RT) ou quimiorradioterapia (CRT) (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Quando KEYTRUDA® é administrado em combinação, remeter à bula do respectivo componente da terapia em combinação previamente ao início do tratamento.

A segurança de KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia, RT ou CRT foi avaliada em 6.695 pacientes entre os tipos de tumores recebendo 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (51%), anemia (50%), diarreia (35%), fadiga (35%), constipação (32%), vômitos (27%), diminuição na contagem de neutrófilos (26%) e perda de apetite (26%). As incidências de reações adversas de grau 3-5 em pacientes com CPCNP foram 69% para a terapia com KEYTRUDA® em combinação e 61% para quimioterapia em monoterapia, em pacientes com HNSCC foram 80% para a terapia com KEYTRUDA® em combinação (quimioterapia ou RT com ou sem quimioterapia), e 79% para quimioterapia e cetuximabe ou RT com ou sem quimioterapia, em pacientes com carcinoma esofágico foram 86% para terapia em combinação com KEYTRUDA® e 83% para apenas quimioterapia, em pacientes com TNBC foram 80% para terapia em combinação com KEYTRUDA® e 77% para apenas quimioterapia, e em pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero, foram 77% para a terapia com KEYTRUDA® em combinação (quimioterapia com ou sem bevacizumabe ou em

combinação com CRT) e 71% para quimioterapia com ou sem bevacizumabe ou CRT sozinho, em pacientes com câncer gástrico foram 74% para terapia com KEYTRUDA® em combinação (quimioterapia com ou sem trastuzumabe) e 68% para quimioterapia com ou sem trastuzumabe, em pacientes com carcinoma do trato biliar foram 85% para terapia com KEYTRUDA® em combinação e 84% para quimioterapia isoladamente, em pacientes com carcinoma endometrial foram de 59% para terapia combinada com pembrolizumabe e 46% para quimioterapia isoladamente e em pacientes com mesotelioma pleural maligno foram 44% para terapia com KEYTRUDA® em combinação e 30% para quimioterapia isoladamente.

KEYTRUDA® em combinação com inibidores da tirosina quinase (Veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

Quando KEYTRUDA® é administrado em combinação com axitinibe ou lenvatinibe, remeter à bula de axitinibe ou lenvatinibe previamente ao início do tratamento. Para informações de segurança adicionais sobre o aumento nos níveis de enzimas hepáticas relacionadas a combinação com axitinibe, veja seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.**

A segurança de KEYTRUDA® em combinação com axitinibe ou lenvatinibe em RCC avançado, e em combinação com lenvatinibe em câncer endometrial avançado foram avaliadas em estudos clínicos num total de 1.456 pacientes com RCC avançado ou câncer endometrial avançado recebendo 200 mg de KEYTRUDA® a cada 3 semanas e 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia ou 20 mg de lenvatinibe uma vez ao dia, conforme apropriado. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (58%), hipertensão (54%), hipotireoidismo (46%), fadiga (41%), redução de apetite (40%), náusea (40%), artralgia (30%), vômitos (28%), diminuição de peso (28%), dissonia (28%), dor abdominal (28%), proteinúria (27%), síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (26%), erupção cutânea (26%), estomatite (25%), constipação (25%), dor musculoesquelética (23%), cefaleia (23%) e tosse (21%). A incidência de reações adversas de grau 3-5 em pacientes com RCC foram 80% para a terapia combinada de KEYTRUDA® com axitinibe ou lenvatinibe e 71% para sunitinibe isolado. Para pacientes com câncer endometrial, a incidência de reações adversas de graus 3-5 foi de 89% para KEYTRUDA® em combinação com lenvatinibe e 73% no braço de quimioterapia.

KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina

Quando pembrolizumabe é administrado em combinação com enfortumabe vedotina, consultar a bula do enfortumabe vedotina antes do início do tratamento.

A segurança de pembrolizumabe em combinação com enfortumabe vedotina tem sido avaliada entre 564 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático recebendo 200 mg de pembrolizumabe no dia 01 e 1,25 mg/kg de enfortumabe vedotina nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. No geral, a incidência de reações adversas observadas para pembrolizumabe em combinação com enfortumabe vedotina foi superior à pembrolizumabe em monoterapia refletindo a contribuição de enfortumabe vedotina e a maior duração do tratamento da terapia combinada. Reações adversas foram geralmente similares àquelas observadas nos pacientes recebendo pembrolizumabe ou enfortumabe vedotina em monoterapia. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram erupção cutânea (52%), prurido (42%), fadiga (40%), diarreia (39%), alopecia (39%), diminuição do apetite (34%), náuseas (28%), constipação (27%), anemia (26%) e disgeusia (24%). No KEYNOTE-A39, as reações adversas de Graus 3-5 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático foram de 73% para KEYTRUDA® em combinação com enfortumabe vedotina (n=440) e 79% para quimioterapia (n=433) isoladamente.

População Pediátrica:

A segurança de KEYTRUDA® em monoterapia foi avaliada em 161 pacientes pediátricos com idades entre 9 meses e 17 anos com melanoma avançado, linfoma ou tumores sólidos avançados, recidivados ou refratários com PD-L1 positivo na dose de 2 mg/kg por peso corporal a cada 3 semanas na Fase I/II do estudo KEYNOTE-051. A população LHc (n=22) incluiu pacientes de 11 a 17 anos de idade. O perfil de segurança em paciente pediátricos foi geralmente similar ao observado em adultos tratados com pembrolizumabe. As reações adversas mais comuns (relatadas em pelo menos 20% dos pacientes pediátricos) foram pirexia (33%), vômitos (30%), dor de cabeça (26%), dor abdominal (22%), anemia (21%), tosse (21%) e constipação (20%). A maioria das reações adversas notificadas para monoterapia foram de gravidade Graus 1 ou 2. Setenta e seis (47,2%) pacientes tiveram 1 ou mais reações adversas de Graus 3 a 5, dos quais 5 (3,1%) pacientes tiveram 1 ou mais reações adversas que resultaram em morte. As frequências são baseadas em todas as reações adversas ao medicamento relatadas, independentemente da avaliação de causalidade do investigador. Os dados de segurança a longo prazo de pembrolizumabe em adolescentes com melanoma com estágio IIB, IIC e III tratados no cenário adjuvante não estão disponíveis atualmente.

Resumo tabulado de reações adversas

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de KEYTRUDA® como monoterapia ou em combinação com a quimioterapia, RT ou CRT ou com outros medicamentos anti-tumorais ou reportadas a partir do uso mundial pós-comercialização de pembrolizumabe são apresentadas na Tabela 55. Essas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); e desconhecidas (não foi possível estimar frequência com os dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Reações adversas conhecidas por ocorrerem com KEYTRUDA® ou componentes de terapia combinada administrados isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido reportadas nos estudos clínicos da terapia combinada.

Para informações de segurança adicional, quando pembrolizumabe é administrado em combinação, referir-se à bula do respectivo componente da terapia de combinação.

Tabela 55: Reações adversas em pacientes tratados com KEYTRUDA® nos estudos clínicos†

Classe de Sistemas e Órgãos do MedDRA e categoria de frequência	Monoterapia	Em combinação com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia	Em combinação com axitinibe e lenvatinibe	Em combinação com enfortumabe vedotina
Infecções e infestações				
Muito comuns			infecção do trato urinário	
Comuns	pneumonia	pneumonia	pneumonia	pneumonia
Distúrbios do sangue e sistema linfático				

Muito comuns	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia	anemia, neutropenia
Comuns	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, eosinofilia
Incomuns	leucopenia, trombocitopenia imune, eosinofilia	anemia hemolítica*, eosinofilia	eosinofilia	neutropenia febril, trombocitopenia imune, anemia hemolítica
Raros	anemia hemolítica*, linfocitose hemofagocítica, aplasia de glóbulos vermelhos	trombocitopenia imune		
Distúrbios do sistema imune				
Comuns	reação relacionada à infusão*	reação relacionada à infusão*	reação relacionada à infusão*	reação relacionada à infusão*
Incomuns	sarcoidose*			sarcoidose
Raros		sarcoidose		
Não conhecidos	rejeição de transplante de órgãos sólidos			
Distúrbios endocrinológicos				
Muito comuns	hipotireoidismo*	hipotireoidismo*	hipotireoidismo	hipotireoidismo*
Comuns	hipertireoidismo	insuficiência adrenal*, hipertireoidismo*, tireoidite*	insuficiência adrenal*, hipertireoidismo, tireoidite*	insuficiência adrenal*, hipertireoidismo
Incomuns	insuficiência adrenal*, hipofisite*, tireoidite*	hipofisite*	hipofisite*	hipofisite, tireoidite*
Raros	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Muito comuns	redução de apetite	hipocalcemia, redução de apetite	redução de apetite	redução de apetite
Comuns	hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia
Incomuns	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1
Distúrbios psiquiátricos				
Muito comuns		insônia		insônia
Comum	insônia		insônia	
Distúrbios do sistema nervoso				
Muito comuns	cefaleia	neuropatia periférica, cefaleia	cefaleia, disgeusia	tontura, disgeusia
Comuns	tontura, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	tontura, disgeusia	tontura, neuropatia periférica, letargia	cefaleia
Incomuns	síndrome miastênica*, epilepsia	encefalite*, epilepsia, letargia	síndrome miastênica*, encefalite*	síndrome miastênica*, encefalite*, neurite óptica, letargia
Raros	síndrome de Guillain-Barré*, encefalite*, mielite*, neurite óptica, meningite (asséptica)*	síndrome miastênica, síndrome de Guillain-Barré*, mielite, neurite óptica, meningite (asséptica)	neurite óptica	
Distúrbios oculares				
Muito comuns				olho seco
Comuns	olho seco	olho seco	olho seco	
Incomuns	uveíte*	uveíte*	uveíte*	uveíte*
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	
Distúrbios cardíacos				
Comuns	arritmia cardíaca† (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca† (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca† (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca† (incluindo fibrilação atrial)
Incomuns	miocardite, pericardite*, efusão pericárdica	miocardite*, pericardite*, efusão pericárdica	miocardite*, efusão pericárdica	miocardite*, efusão pericárdica
Distúrbios vasculares				
Muito comuns			hipertensão	
Comuns	hipertensão	hipertensão		hipertensão
Incomuns		vasculite*	vasculite*	
Raras	vasculite*			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Muito comuns	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse	dispneia, tosse
Comuns	pneumonite*	pneumonite*	pneumonite*	pneumonite*

Distúrbios gastrointestinais				
Muito comuns	diarreia, dor abdominal*, náusea, vômitos, constipação	diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal*, constipação	diarreia, dor abdominal*, náusea, vômitos, constipação	diarreia, dor abdominal*, náusea, vômitos, constipação, boca seca
Comuns	colite*, boca seca	colite*, gastrite*, boca seca	colite*, pancreatite*, gastrite*, boca seca	colite*, pancreatite*, gastrite*
Incomuns	pancreatite*, gastrite*, úlcera péptica*	pancreatite*, úlcera péptica*	úlcera péptica*	úlcera péptica*
Raros	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	insuficiência pancreática exócrina, perfuração do intestino delgado, doença celíaca	perfuração do intestino delgado	
Não conhecidos			insuficiência pancreática exócrina, doença celíaca	
Distúrbios hepatobiliares				
Comuns	hepatite*	hepatite*	hepatite*	hepatite*
Incomuns				colangite esclerosante*
Raras	colangite esclerosante	colangite esclerosante*		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Muito comuns	prurido*, erupção cutânea*	erupção cutânea*, alopecia, prurido*	erupção cutânea*, prurido*	reações cutâneas graves*, erupção cutânea*, alopecia, pele seca, prurido*
Comuns	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	eritema, dermatite, eczema, queratose liquenoide*, vitiligo*, dermatite acneiforme
Incomuns	psoríase, queratose liquenoide*, pápula, alterações na cor do cabelo	psoríase, queratose liquenoide*, vitiligo*, pápula	eczema, queratose liquenoide*, psoríase, vitiligo*, pápula, alterações na cor do cabelo	psoríase, pápula
Raros	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólise epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, alterações na cor do cabelo	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Muito comuns	dor musculoesquelética*, artralgia	dor musculoesquelética*, artralgia	artralgia, dor musculoesquelética*, miosite*, dor nas extremidades	dor musculoesquelética*, artralgia
Comuns	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	miosite*, dor nas extremidades, artrite*	artrite*	miosite*, dor nas extremidades, artrite*
Incomuns	tenossinovite*	tenossinovite*	tenossinovite*	síndrome de Sjögren, tenossinovite*
Rara	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren	
Distúrbios renais e urinários				
Comuns		disfunção renal aguda	nefrite*	nefrite*, disfunção renal aguda
Incomuns	nefrite*	nefrite*, cistite não infecciosa		cistite não infecciosa
Rara	cistite não infecciosa		cistite não infecciosa	
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Muito comuns	fadiga, astenia, edema*, pirexia	fadiga, astenia, pirexia, edema*	fadiga, astenia, edema*, pirexia	fadiga, astenia, pirexia
Comuns	doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	doença tipo <i>influenza</i> , calafrios	calafrios
Incomuns				edema*, doença tipo <i>influenza</i>
Exames Laboratoriais				
Muito comuns		aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase	aumento da lipase, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de creatinina sanguínea	aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase
Comuns	aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato	aumento de bilirrubina sanguínea	aumento de amilase, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de	aumento de amilase, aumento de fosfatase alcalina sanguínea,

	aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea	aumento de fosfatase alcalina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea, hipercalcemia	fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia	hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea
Incomuns	aumento de amilase	aumento de amilase		
† As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 55 podem não ser totalmente atribuíveis ao pembrolizumabe isoladamente, pois podem conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação. ‡ Baseado em uma consulta padrão, incluindo bradiarritmias e taquiarritmias * Os seguintes termos representam um grupo de eventos relacionados que descrevem uma condição médica em vez de um evento único.				
- Anemia hemolítica (anemia hemolítica autoimune e anemia hemolítica Coombs negativa) - Reações relacionadas à infusão (hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, reação anafilatóide, hipersensibilidade, reação de hipersensibilidade relacionada à infusão, síndrome de liberação de citocina e doença do soro) - Sarcoidose (sarcoidose cutânea e sarcoidose pulmonar) - Hipotireoidismo (mixedema, hipotireoidismo imunomediado e hipotireoidismo autoimune) - Insuficiência adrenal (doença de Addison, insuficiência adrenocortical aguda, insuficiência adrenocortical secundária e insuficiência adrenal primária) - Tireoidite (tireoidite autoimune, tireoidite silenciosa, desordem da tireoide, tireoidite aguda e tireoidite imunomediada) - Hipertireoidismo (doença de Graves) - Hipofisite (hipopituitarismo e hipofisite linfocítica) - Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (cetoacidose diabética) - Síndrome miastênica (miastenia grave, incluindo exacerbação) - Encefalite (encefalite autoimune e encefalite não-infecciosa) - Síndrome de Guillain-Barré (neuropatia axonal e polineuropatia desmielinizante) - Mielite (incluindo mielite transversal) - Meningite asséptica (meningite e meningite não-infecciosa) - Uveíte (coriorretinite, irite e iridociclite) - Miocardite (miocardite autoimune, miocardite imunomediada) - Pericardite (pericardite autoimune, pleuropericardite e miopericardite) - Vasculite (vasculite no sistema nervoso central, aortite e arterite de células gigantes) - Pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização, pneumonite imunomediada e doença do pulmão imunomediada) - 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, gastrite erosiva hemorrágica e gastrite imunomediada) - Pancreatite (pancreatite autoimune, pancreatite aguda e pancreatite imunomediada) - Úlcera péptica (úlceras gástrica e úlcera duodenal) - Hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por drogas e hepatite aguda) - Colangite esclerosante (colangite imunomediada) - Prurido (urticária, urticária papular e prurido genital) - Erupção cutânea (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea genital) - Reações cutâneas graves (erupção cutânea esfoliativa, penfigoide, e Grau ≥ 3 das seguintes reações: vasculite cutânea, penfigoide bolhoso, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, eritema multiforme, líquen plano, líquen plano penfigoide, líquen plano oral, penfigoide, prurido, prurido genital, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea prurítica, erupção pustular, necrose cutânea e sobreposição SSJ-NET, necrólise epidérmica tóxica e erupção epidérmica tóxica). - Vitiligo (despigmentação cutânea, hipopigmentação cutânea e hipopigmentação da pálpebra) - Queratose liquenoide (líquen plano e líquen escleroso) - Dor musculoesquelética (desconforto musculoesquelético, lombalgia, rigidez musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética e torcicolo) - Miosite (mialgia, miopatia, miosite necrotizante, polimialgia reumática e rabdomiólise) - Artrite (inchaço articular, poliartrite, efusão articular, artrite autoimune e artrite imunomediada) - Tenossinovite (tendinite, sinovite e dor no tendão) - Nefrite (nefrite autoimune, nefrite imunomediada, nefrite tubulointersticial e insuficiência renal, insuficiência renal aguda, ou lesão aguda renal com evidência de nefrite, síndrome nefrítica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulonefrite aguda) - Edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de fluido, retenção de fluido, edema palpebral e edema labial, edema facial, edema localizado e edema periorbital)				

Em pacientes com câncer de ovário recebendo KEYTRUDA® mais paclitaxel, com ou sem bevacizumabe, as reações adversas que ocorreram com maior incidência ($\geq 2\%$ diferença) de Graus 3-4 de severidade em comparação com placebo mais paclitaxel com ou sem bevacizumabe foram: anemia (13,4% vs. 10,4%), infecção do trato urinário (6,3% vs. 2,8%), diarreia (5,0% vs. 1,3%), hiponatremia (4,7% vs. 1,9%), pneumonia (3,8% vs. 1,6%) e insuficiência adrenal (2,2% vs. 0,0%).

Descrição das reações adversas selecionadas

As informações das seguintes reações adversas imunomediadas foram baseadas nos pacientes que receberam pembrolizumabe através dos estudos clínicos com 4 doses diferentes (2 mg/kg por peso corporal a cada 3 semanas, 10 mg/kg por peso corporal a cada 2 ou 3

semanas, ou 200 mg a cada 3 semanas) (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). O guia de manejo dessas reações adversas está descrito em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Reações adversas imunomediadas (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pneumonite imunomediada

Pneumonite ocorreu em 324 (4,2%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3, 4 ou 5 em 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) e 9 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da pneumonite foi de 3,9 meses (faixa de 2 dias a 27,2 meses). A duração mediana foi 2,0 meses (faixa de 1 dia a 51,0+ meses). Pneumonite ocorreu com maior frequência em pacientes com histórico de radiação torácica prévia (8,1%) do que em pacientes que não receberam radiação torácica anteriormente (3,9%). Pneumonite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 131 (1,7%) dos pacientes. Pneumonite foi resolvida em 196 pacientes, 6 com sequelas.

Em pacientes com CPCNP, pneumonite ocorreu em 230 casos (6,1%), incluindo Grau 2, 3, 4 ou 5 em 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,5%) e 10 (0,3%), respectivamente. Em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático, pneumonite ocorreu em 8,9% com história de radiação torácica prévia.

Em pacientes com LHC tratados com KEYTRUDA® como monoterapia, a incidência de pneumonite (todos os Graus) variou de 5,2% a 10,8% em pacientes com LHC nos estudos de KEYNOTE-087 (n=210) e KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Colite imunomediada

Colite ocorreu em 158 (2,1%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 49 (0,6%), 82 (1,1%) e 6 (0,1%) pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da colite foi de 4,3 meses (faixa de 2 dias a 24,3 meses). A duração mediana foi 1,1 mês (faixa de 1 dia a 45,2 meses). Colite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 48 (0,6%) dos pacientes. Colite foi resolvida em 132 pacientes, 2 com sequelas. Em pacientes com CCR tratados com pembrolizumabe como monoterapia (n=153), a incidência de colite foi 6,5% (todos os Graus) com 2,0% Grau 3 e 1,3% Grau 4.

Hepatite imunomediada

Hepatite ocorreu em 80 (1,0%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 12 (0,2%), 55 (0,7%) e 8 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da hepatite foi de 3,5 meses (faixa de 8 dias a 26,3 meses). A duração mediana foi 1,3 meses (faixa de 1 dia a 29,0+ meses). Hepatite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 37 (0,5%) dos pacientes e foi resolvida em 60 pacientes.

Nefrite imunomediada

Nefrite ocorreu em 37 (0,5%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 11 (0,1%), 19 (0,2%) e 2 (<0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe como monoterapia. O tempo mediano para início da nefrite foi de 4,2 meses (faixa de 12 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 3,3 meses (faixa de 6 dias a 28,2+ meses). Nefrite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 17 (0,2%) dos pacientes. Nefrite foi resolvida em 25 pacientes, 5 com sequelas. Em Pacientes com CPCNP não escamoso tratados com KEYTRUDA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia com platina (n = 488), a incidência de nefrite foi de 1,4% (todos os graus) com 0,8% grau 3 e 0,4% grau 4.

Endocrinopatias imunomediadas

Insuficiência adrenal ocorreu em 74 (1,0%) pacientes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 34 (0,4%), 31 (0,4%) e 4 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da insuficiência adrenal foi de 5,4 meses (variando de 1 dia a 23,7 meses). A duração mediana não foi alcançada (variando de 3 dias a 40,1+ meses). Insuficiência adrenal levou a descontinuação de pembrolizumabe em 13 (0,2%) dos pacientes. Insuficiência adrenal foi resolvida em 28 pacientes, 11 com sequelas.

Hipofisite ocorreu em 52 (0,7%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2, 3 ou 4 em 23 (0,3%), 24 (0,3%) e 1 (<0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início da hipofisite foi de 5,9 meses (faixa de 1 dia a 17,7 meses). A duração mediana foi 3,6 meses (faixa de 3 dias a 48,1+ meses). Hipofisite levou a descontinuação de pembrolizumabe em 14 (0,2%) dos pacientes. Hipofisite foi resolvida em 23 pacientes, 8 com sequelas.

Hipertireoidismo ocorreu em 394 (5,2%) dos pacientes, incluindo casos Graus 2 ou 3 em 108 (1,4%) e 9 (0,1%) dos pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início do hipertireoidismo foi de 1,4 meses (faixa de 1 dia a 23,2 meses). A duração mediana foi 1,6 meses (faixa de 4 dias a 43,1+ meses). Hipertireoidismo levou a descontinuação de pembrolizumabe em 4 (0,1%) dos pacientes. Hipertireoidismo foi resolvido em 326 (82,7%) pacientes, 11 com sequelas. Em pacientes com melanoma, CPCNP e RCC tratados com KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante (n=2.060), a incidência de hipertireoidismo foi 10,9%, cuja maioria era Grau 1 ou 2.

Hipotireoidismo ocorreu em 939 (12,3%) dos pacientes, incluindo casos Grau 2 ou 3 em 687 (9,0%) e 8 (0,1%) dos pacientes recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano para início do hipotireoidismo foi de 3,4 meses (faixa de 1 dia a 25,9 meses). A duração mediana não foi alcançada (faixa de 2 dias a 63,0+ meses). Hipotireoidismo levou a descontinuação de pembrolizumabe em 6 (0,1%) dos pacientes. Hipotireoidismo foi resolvido em 216 (23,0%) pacientes, 16 com sequelas. Em pacientes com LHC (n=389) a incidência de hipotireoidismo foi 17%, todos os graus 1 e 2. Em pacientes com HNSCC recorrente ou metastático tratados com pembrolizumabe em monoterapia (n=909), a incidência de hipotireoidismo foi de 16,1% (todos os graus) com 0,3% grau 3. Em pacientes com HNSCC recorrente ou metastático tratados com pembrolizumabe em combinação com platina e quimioterapia 5-FU (n = 276), a incidência de hipotireoidismo foi de 15,2%, todos de graus 1 ou 2. Em pacientes com HNSCC localmente avançado, ressecável tratados com pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante e em combinação com radioterapia com ou sem quimioterapia à base de platina para tratamento adjuvante (n = 361), a incidência de hipotireoidismo foi de 24,7%, todos os quais eram graus 1 ou 2. Em pacientes tratados com pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe ou axitinibe (n=1.456), a incidência do hipotireoidismo foi 46,2% (todos os Graus) com 0,8% Grau 3 ou 4. Em pacientes com melanoma, CPCNP e RCC tratados com KEYTRUDA® monoterapia no cenário adjuvante (n=2.060), a incidência de hipotireoidismo foi 18,5%, cuja maioria era Grau 1 ou 2.

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Reações cutâneas graves imunomediadas ocorreram em 130 (1,7%) pacientes, incluindo casos de Grau 2, 3, 4 ou 5 em 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (<0,1%) e 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, recebendo pembrolizumabe. O tempo mediano de início das reações cutâneas graves foi de 2,8 meses (variação de 2 dias a 25,5 meses). A duração mediana foi de 1,9 meses (variação de 1 dia a 47,1+ meses). Reações cutâneas graves levaram à descontinuação do pembrolizumabe em 18 (0,2%) pacientes. Reações cutâneas graves foram resolvidas em 95 pacientes, 2 com sequelas.

Foram observados casos raros de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, alguns deles com resultado fatal [veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** - Reações cutâneas graves].

Complicações do TCTH alogênico no Linfoma de Hodgkin clássico (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Em 14 pacientes do KEYNOTE-013 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 6 pacientes relataram DECH agudo e 1 paciente relatou DECH crônico, nenhum deles foi fatal. Dois pacientes apresentaram DVO hepático, um deles foi fatal. Um paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Em 32 pacientes do KEYNOTE-087 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 16 pacientes relataram DECH agudo e 7 pacientes relataram DECH crônico, dois deles foram fatais. Nenhum paciente apresentou DVO hepático. Nenhum paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Em 14 pacientes do KEYNOTE-204 que realizaram TCTH alogênico após o tratamento com pembrolizumabe, 8 pacientes relataram DECH agudo e 3 pacientes relataram DECH crônico, nenhum deles foi fatal. Nenhum paciente apresentou DVO hepático. Um paciente apresentou síndrome de enxerto pós-transplante.

Elevações de enzimas hepáticas quando KEYTRUDA® é combinado com axitinibe no RCC

Em um estudo clínico com pacientes sem tratamento prévio para RCC recebendo pembrolizumabe em combinação com axitinibe, uma incidência maior do que a esperada para ALT aumentada (20%) e AST aumentada (13%) de graus 3 e 4 foram observadas. A mediana de início para a ALT aumentada foi de 2,3 meses (faixa: 7 dias a 19,8 meses). Em pacientes com ALT $\geq$ 3 LSN (graus 2-4, N = 116), ALT regrediu para grau 0-1 em 94% dos casos. Cinquenta e nove por cento dos pacientes com ALT aumentada receberam corticosteroide sistêmico. Nos pacientes recuperados, 92 (84%) foram retratados com pembrolizumabe (3%) ou axitinibe (31%) em monoterapia ou com ambos (50%). Destes pacientes, 55% não tiveram recorrência da ALT $\geq$ 3 LSN, e dos pacientes com recorrência da ALT $\geq$ 3 LSN, todos se recuperaram. Não houve eventos hepáticos de grau 5.

Anormalidades laboratoriais

Nos pacientes tratados com KEYTRUDA® em monoterapia, a proporção de pacientes que sofreram uma alteração do valor basal para uma alteração laboratorial de Grau 3 ou 4 foi de 9,9% para diminuição de linfócitos, 7,3% para diminuição de sódio, 5,7% para redução de hemoglobina, 4,6% para aumento de glicose, 4,5% para redução de fosfato, 3,1% para aumento da ALT, 2,9% para aumento de AST, 2,6% para aumento de fosfatase alcalina, 2,2% para diminuição de potássio, 2,1% para redução de neutrófilos, 1,7% para aumento de bilirrubina, 1,7% para redução de plaquetas, 1,7% para aumento de potássio, 1,6% para aumento de cálcio, 1,4% para redução de albumina, 1,3% para redução de cálcio, 1,2% para aumento de creatinina, 0,8% para redução de leucócitos, 0,8% para aumento de magnésio, 0,8% para redução de glicose, 0,2% para redução de magnésio e 0,2% para aumento de sódio.

Em pacientes tratados com KEYTRUDA® em associação com quimioterapia, RT or CRT, a proporção de pacientes que sofreram uma alteração do valor basal para uma alteração laboratorial de Grau 3 ou 4 foi de 36,2% para redução de neutrófilos, 31,9% para redução de linfócitos, 23,7% para redução de leucócitos, 20,3% para redução de hemoglobina, 11,8% para redução de plaquetas, 9,6% para redução de sódio, 7,8% para redução de potássio, 7,2% para redução de fosfato, 5,5% para aumento de glicose, 5,2% para aumento de ALT, 4,6% para aumento de AST, 3,4% para redução de cálcio, 3,0% para aumento de bilirrubina, 3,0% para aumento de potássio, 2,9% para aumento de creatinina, 2,4% para aumento de fosfatase alcalina, 2,2% para redução de albumina, 1,6% para aumento de cálcio, 0,8% para redução de glicose e 0,4% para aumento de sódio.

Em pacientes tratados com KEYTRUDA® em combinação com axitinibe ou lenvatinibe, a proporção de pacientes que apresentaram uma alteração da linha de base para anormalidades em exames laboratoriais de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 23,0% para aumento de lipase (não medida em pacientes tratados com KEYTRUDA® e axitinibe), 12,3% para redução de linfócitos, 11,4% para redução de sódio, 11,2% para aumento de amilase, 11,2% para aumento de triglicerídeos, 10,4% para aumento de ALT, 8,9% para aumento de AST, 7,8% para aumento de glicose, 6,8% para redução de fosfato, 6,1% para redução de potássio, 5,1% para aumento de potássio, 4,5% para aumento de colesterol, 4,4% para aumento de creatinina, 4,2% para redução de hemoglobina, 4,0% para redução de neutrófilos, 3,1% para aumento de fosfatase alcalina, 3,0% para redução de plaquetas, 2,8% para aumento de bilirrubina, 2,2% para redução de cálcio, 2,2% para aumento de magnésio, 1,7% para redução de leucócitos, 1,5% para redução de magnésio, 1,5% para aumento de protombina INR, 1,4% para redução de glicose, 1,2% para redução de albumina, 1,0% para aumento de cálcio, 0,4% para aumento de sódio e 0,1% para aumento de hemoglobina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informação de superdose com KEYTRUDA®. A dose máxima tolerada de KEYTRUDA® não foi determinada. Em ensaios clínicos, os pacientes receberam até 10 mg/kg com um perfil de segurança semelhante ao observado em pacientes que receberam 2 mg/kg. Em caso de superdose, os pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa observação quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e deve-se ministrar tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0209

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232
aquimsd.brasil@msd.com
msd.com.br

Produzido por:
MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)
Carlow, Irlanda

Uso restrito a estabelecimentos de saúde
Venda sob prescrição

KEYTRUDA_BU269_072025a_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/FEV/2026



Copyright © 2022-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.