

Uso de Pembrolizumab em Dose Ajustada ao Peso

Farmacocinética e Farmacodinâmica

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal com eliminação predominantemente linear e clearance mediada por catabolismo proteolítico, independente de metabolismo hepático ou excreção renal relevantes. A distribuição é restrita ao compartimento vascular e intersticial, o que resulta em baixa variabilidade interindividual. Estudos populacionais demonstraram que tanto o regime de 2 mg/kg quanto o de 200 mg fixos, a cada 3 semanas, produzem exposições sistêmicas semelhantes (AUC e C_{val}), ambas amplamente acima da concentração mínima necessária para saturação periférica do recetor PD-1. Desta forma, espera-se que o efeito biológico e a atividade clínica sejam semelhantes entre ambas as doses, para a grande maioria das distribuições de peso. A única exceção prende-se com as utilizações pediátricas, em que o próprio RCM recomenda o ajustamento ao peso em detrimento da dose fixa, dada a maior variabilidade da população-alvo.

Evidência clínica

Ensaio clínico aleatorizado (como o KEYNOTE-010, -024 e -042) e análises de modelação farmacocinética dos dados individuais dos indivíduos incluídos nestes ensaios (conduzidos em monoterapia, tanto em melanoma como em cancro do pulmão de não pequenas células) confirmaram a ausência de relação exposição-resposta. Foi inclusivamente testada a eficácia e segurança de doses menores (1 mg/kg) e maiores (10 mg/kg), que foram ambas considerada equivalentes quanto à saturação do PD-1 e resposta tumoral.

A evidência descrita acima foi avaliada em 2018 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), na sequência de um pedido de alteração do RCM do medicamento. Este pedido sustentava que, com base na evidência acima descrita (farmacocinética e clínica), a dose de 2 mg/kg (única dose autorizada em RCM até então para melanoma e CPNPC) poderia ser substituída no RCM por uma dose fixa de 200 mg, com o argumento que a dose fixa era mais simples do ponto de vista logístico. A EMA deferiu o pedido para todas as indicações aprovadas à data, com o seguinte parecer:

“As doses de pembrolizumab de 2 mg/kg a cada 3 semanas, 10 mg/kg a cada 3 semanas e 10 mg/kg a cada 2 semanas foram avaliadas em ensaios clínicos com melanoma ou cancro do pulmão de não pequenas células previamente tratado.

Com base na relação entre a dose/exposição e a eficácia e segurança do pembrolizumab, não existem diferenças clinicamente significativas em eficácia ou segurança entre as doses de 200 mg fixos e 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com melanoma ou NSCLC.

A dose recomendada de pembrolizumab é [passa a ser] 200 mg a cada 3 semanas.”

A partir dessa data, a dose de 2 mg/kg foi retirada do RCM, passando a tratar-se de uma dose off-label, e todas as indicações futuras em adultos passaram a contemplar apenas a possibilidade de dose fixa.

Desde então, diversas organizações e sociedades científicas têm debatido o assunto, e muitas contribuído para a geração de evidência, sobretudo através da condução de estudos observacionais, incluindo o IPO Lisboa. Para além da evidência proveniente de ensaios clínicos, existe também ampla literatura baseada em evidência de “mundo real” que suporta a possibilidade de utilização da combinação de pembrolizumab 2 mg/kg com quimioterapia convencional, bem como da utilização de doses de 4 mg/kg em alternativa ao esquema posológico que prevê a utilização de dose fixa de 400 mg a cada 6 semanas.

Toda a evidência disponível aponta de forma coerente, e em qualquer contexto, para a equivalência terapêutica entre as estratégias de doseamento ajustado ao peso e as doses fixas preconizadas em RCM, não estando disponível à data qualquer evidência contraditória.

Apreciação da evidência e transposição para as recomendações de uso off-label da CNFT

Com base na evidência farmacocinética, farmacodinâmica e clínica, conclui-se que o uso de pembrolizumab em dose ajustada ao peso (2 mg/kg) aparenta ser clinicamente equivalente ao regime fixo de 200 mg a cada três semanas. Ambas as estratégias atingem saturação total do PD-1 e eficácia máxima, apresentando perfis de eficácia e segurança semelhantes sempre que foram comparadas. A equivalência aparenta estender-se à combinação entre pembrolizumab e quimioterapia e aos regimes que preveem a utilização a cada 6 semanas.

De acordo com as recomendações da CNFT para uso off-label de medicamentos, pode assim considerar-se que a utilização de pembrolizumab em dose ajustada ao peso do doente se enquadra no Grupo 1, dado que se trata de um uso off-label apoiado em prova clínica reconhecida e plenamente instituído na prática clínica, podendo ser considerado como “uso estabelecido”.

Sob a ótica do uso racional e da sustentabilidade do tratamento oncológico, a dose ajustada ao peso representa uma alternativa segura, eficaz e economicamente mais vantajosa.

Referências Bibliográficas

Malmberg R, et al. Alternative dosing strategies for immune checkpoint inhibitors to improve cost-effectiveness: a special focus on nivolumab and pembrolizumab. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):e552–e561.

Malmberg R, et al. Bioequivalence of alternative pembrolizumab dosing regimens: current practice and future perspectives. *Cancer Commun (Lond).* 2025 Apr;45(4):471-475. doi: 10.1002/cac2.12661. Epub 2025 Jan 16.

Grit G, et al. Real-world overall survival after alternative dosing for pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: A nationwide retrospective cohort study with a non-inferiority primary objective. *Lung Cancer.* 2024 Oct;196:107950. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107950. Epub 2024 Aug 30.

Smeenk MM, et al. Pembrolizumab hybrid dosing is non-inferior to flat dosing in advanced non-small cell lung cancer: a real-world, retrospective bicenter cohort study. *J Immunother Cancer*. 2025 Feb 6;13(2):e010065. doi: 10.1136/jitc-2024-010065.

Raphael A, Shachar E. Is Weight-Based Pembrolizumab Dosing as Effective as Standard Fixed Dose in Advanced NSCLC? *Journal of Thoracic Oncology*. Oct 2025. Epub ahead of print.

Parecer EMA/CHMP/427506/2018.

Orientação da CNFT Nº19 – Utilização de medicamentos em regime off-label. Março 2025.

Pires V, et al. Impacto Económico da Dose Fixa de Nivolumab e Pembrolizumab numa Instituição Oncológica - Comparação do impacto económico de 3 estratégias de cálculo de dose do Nivolumab Pembrolizumab. *Revista Portuguesa de Oncologia*. 2023

Aprovado em janeiro 2026.