

I. Denominación Distintiva

KEYTRUDA®

II. Denominación Genérica

Pembrolizumab

III. Forma Farmacéutica y

Formulación Forma Farmacéutica:

Solución

Formulación:

El frasco ampula contiene:

Pembrolizumab	100 mg
Vehículo cs	4 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

IV. Indicaciones Terapéuticas

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de 12 años y mayores) con melanoma estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa.

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma en estadio III y compromiso de los ganglios linfáticos que se han sometido a una resección completa.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por las siglas en inglés para *non-small cell lung carcinoma*) no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel, o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés para *tumor proportion score*) $\geq 1\%$ determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR y ALK donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ determinada por una prueba validada y que han recibido

Información para Prescribir Amplia

quimioterapia que contiene platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deben haber recibido previamente tratamiento para estas aberraciones, antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con NSCLC en etapa IB (T2a \geq 4 cm), II o IIIA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para *head and neck squamous cell carcinoma*), metastásico o recurrente no resecable

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC metastásico o recurrente no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS, por las siglas en inglés para *combined positive score*) \geq 1], determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por las siglas en inglés para *classical Hodgkin lymphoma*) en recaída o refractario.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) \geq 10], determinado por una prueba validada, o en pacientes que son inelegibles para cualquier quimioterapia que contiene platino, independientemente de su estado de PD-L1.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Gástrico

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés para *gastroesophageal junction*), positivo para HER2 localmente avanzado no resecable o metastásico.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2 negativo, localmente avanzado no resecable o metastásico.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas del esófago recurrente, localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) \geq 10], determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad después de una línea previa de tratamiento sistémico.

Cáncer con Inestabilidad Microsatelital Alta

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por las siglas en inglés para *microsatellite instability-high*), incluyendo cáncer por deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR, por las siglas en inglés para *mismatch repair deficient*) que han recibido tratamiento previo.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por las siglas en inglés para *colorectal cancer*), con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o por deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) no resecable o metastásico.

Cáncer Cervicouterino

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de tratamiento con quimioterapia.

Carcinoma de Células Renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales (RCC, por las siglas en inglés para *renal cell carcinoma*) avanzado.

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Carcinoma Endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado (EC, por las siglas en inglés para *endometrial carcinoma*) que no presentan MSI-H o dMMR, que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier entorno y que no son candidatas a radiación o cirugía curativa.

Cáncer con Alta Carga Mutacional Tumoral

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por las siglas en inglés para *tumor mutational burden-high cancer*) [≥ 10 mutaciones/megabase (mut/Mb)] determinado por una prueba validada, que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones satisfactorias de tratamiento alternativo.

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por las siglas en inglés para *triple-negative breast cancer*) de alto riesgo en estadio temprano en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba validada.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.
Grupo ATC: L01FF02.

Mecanismo de Acción

PD-1 es un receptor de control inmunológico que limita la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos. La vía PD-1 es un punto de control inmunitario que puede ser activado por las células tumorales para inhibir la vigilancia inmunitaria de las células T activas. KEYTRUDA es un anticuerpo de alta afinidad contra PD-1, que ejerce un doble bloqueo del ligando de la vía PD-1, incluyendo PD-L1 y PD-L2, en células presentadoras de antígeno o tumorales. Al inhibir que el receptor PD-1 se una a sus ligandos, KEYTRUDA reactiva a los linfocitos T citotóxicos específicos para el tumor en el microambiente tumoral y reactiva la inmunidad antitumoral.

El efecto antiangiogénico de lenvatinib (multi-TKI) en combinación con el efecto estimulador inmune de pembrolizumab (anti-PD-1) resulta en un microambiente tumoral con mayor activación de linfocitos T para ayudar a vencer la resistencia primaria y adquirida a la inmunoterapia y puede mejorar las respuestas tumorales en comparación con cualquiera de los tratamientos solos.

En modelos murinos preclínicos, los inhibidores PD-1 más TKI han demostrado una actividad antitumoral mejorada en comparación con cualquiera de los agentes solos.

Farmacodinamia

Con base en el modelo de las relaciones de dosis/exposición para eficacia y seguridad de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en eficacia y seguridad entre las dosis de 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.

En la sangre periférica de pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, se observó un aumento en el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ activados (es decir, HLA-DR+) después del tratamiento en todas las dosis y esquemas sin un aumento en el número de linfocitos T circulantes.

Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2,993 pacientes con distintos tipos de cáncer que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas. No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pembrolizumab entre indicaciones.

Absorción

KEYTRUDA se administra por vía IV y por lo tanto está inmediata y completamente biodisponible.

Distribución

De manera consistente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en estado de equilibrio es pequeño (6.0 L; coeficiente de variación [CV]: 20%). Como se espera de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una manera específica.

Metabolismo

Pembrolizumab se cataboliza a través de vías no específicas; el metabolismo no contribuye a su depuración.

Eliminación

La depuración de pembrolizumab (CV%) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 mL/día (40%)] después de alcanzar el cambio máximo en el estado de equilibrio comparado con la primera dosis (252 mL/día [CV%: 37%]); esta disminución en la depuración con el tiempo no se considera como clínicamente importante. El valor de la media geométrica (CV%) para la vida media ($t_{1/2}$) terminal es de 22 días (32%).

Las concentraciones de pembrolizumab en estado de equilibrio se alcanzaron a las 16 semanas de la dosificación repetida con un esquema de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue de 2.1 veces. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) y el área bajo la curva de la concentración plasmática

versus tiempo en el estado de equilibrio (AUC_{ss} , por las siglas en inglés para *area under the plasma concentration versus time curve at steady state*) de pembrolizumab incrementaron de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones Especiales

Se evaluaron los efectos de varias covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab en análisis de farmacocinética poblacional. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la depuración de pembrolizumab: edad (rango 15-94 años), sexo, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve o moderada y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y la depuración apoya el uso, ya sea de la dosis fija o la dosis ponderal, para proporcionar un control adecuado y similar de exposición. Las concentraciones de pembrolizumab con dosificación ponderal a 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (2 a 17 años) son comparables a las de adultos a la misma dosis.

Insuficiencia Renal

Mediante análisis de farmacocinética poblacional se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la depuración de pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (Tasa de Filtración Glomerular, [TFG o GFR, por las siglas en inglés para *glomerular filtration rate*] <90 y ≥ 60 mL/min/1.73 m²) o moderada (TFG <60 y ≥ 30 mL/min/1.73 m²), comparado con pacientes con función renal normal (TFG ≥ 90 mL/min/1.73 m²). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 y ≥ 15 mL/min/1.73 m²). [Ver *Dosis y Vía de Administración.*]

Insuficiencia Hepática

Mediante análisis de farmacocinética poblacional se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre la depuración de pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (bilirrubina total [TB] 1.0 a 1.5 x ULN (por las siglas en inglés para *upper limit of normal*), o AST $>ULN$ y TB >1.5 a 3 x ULN y cualquier valor de AST, respectivamente, como se define utilizando los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (de EE. UU.) para insuficiencia hepática), comparado con pacientes con función hepática normal (TB y AST $\leq ULN$). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y con función hepática normal. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (TB >3 x ULN y cualquier valor de AST). [Ver *Dosis y Vía de Administración.*]

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma

KEYNOTE-006: Estudio clínico controlado en pacientes con melanoma sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-006, un estudio Fase III multicéntrico, controlado, para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico en pacientes sin exposición previa a ipilimumab y que no habían recibido previamente tratamiento sistémico o habían recibido solamente uno. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir una dosis de 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 (n=279) o 3 semanas (n=277) o ipilimumab (n=278). La aleatorización fue estratificada por línea de tratamiento, estado funcional (PS, por las siglas en inglés para *performance status*) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por las siglas en inglés para *eastern cooperative oncology group*) y expresión de PD-L1. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o los que estaban recibiendo inmunosupresión; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; e infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C. No se requirió que los pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E hubieran recibido previamente terapia con inhibidores de BRAF.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento, hasta la confirmación de la progresión de la enfermedad. La

Información para Prescribir Amplia

evaluación del estado tumoral se realizó a las 12 semanas, posteriormente cada 6 semanas hasta la Semana 48 y de ahí en adelante cada 12 semanas.

De los 834 pacientes en KEYNOTE-006, 60% masculinos, 44% tenían ≥ 65 años (la mediana de la edad fue de 62 años [rango 18-89]) y el 98% eran blancos. El 66% no tenían tratamientos sistémicos previos y por lo tanto recibieron el tratamiento de estudio como primera línea, mientras que el 34% tenían un tratamiento previo y por lo tanto recibió el tratamiento de estudio como segunda línea. El 31% tenían un PS del ECOG de 1 y 69% un PS del ECOG de 0. El 80% de los pacientes fueron positivos para PD-L1 (expresión de PD-L1 en membrana en $\geq 1\%$ del tumor y células inmunes asociadas según se evaluó de forma prospectiva por un ensayo de inmunohistoquímica con el anticuerpo 22C3 anti-PD-L1) y 18% fueron negativos a PD-L1. El 65% de los pacientes estaban en estadio M1c, 32% tenían LDH elevada y 9% tenían metástasis cerebrales. Se reportaron mutaciones BRAF en 302 (36%) de los pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Las mediciones de resultados primarios de eficacia fueron supervivencia global (OS, por las siglas en inglés para *overall survival*) y supervivencia libre de progresión (PFS, por las siglas en inglés para *progression free survival*; evaluada por revisión integrada de radiología y oncología [IRO, por las siglas en inglés para *integrated radiology and oncology assessment*], utilizando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST, por las siglas en inglés para *response evaluation criteria in solid tumors*, 1.1]). Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron tasa de respuesta global (ORR, por las siglas en inglés para *overall response rate*) y duración de la respuesta. La tabla 1 resume las mediciones clave de eficacia.

Tabla 1: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA Cada 2 o 3 Semanas en Pacientes con Melanoma Avanzado sin Exposición Previa a Ipilimumab en KEYNOTE-006

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
Valor de p [‡]	0.00358	0.00052	---
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (13, NA)
PFS[§] por IRO[¶]			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
Valor de p [‡]	<0.00001	<0.00001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Mejor Respuesta Global[§] por IRO[¶]			
ORR % (IC del 95%)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Respuesta completa %	6%	5%	1%
Respuesta parcial %	27%	29%	10%
Duración de la Respuesta[#] por IRO[¶]			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2.0+, 22.8+)	No alcanzado (1.8+, 22.8)	No alcanzado (1.1+, 23.8+)
% en curso a los 12 meses ^p	79%	75%	79%

* Con base en el segundo análisis intermedio

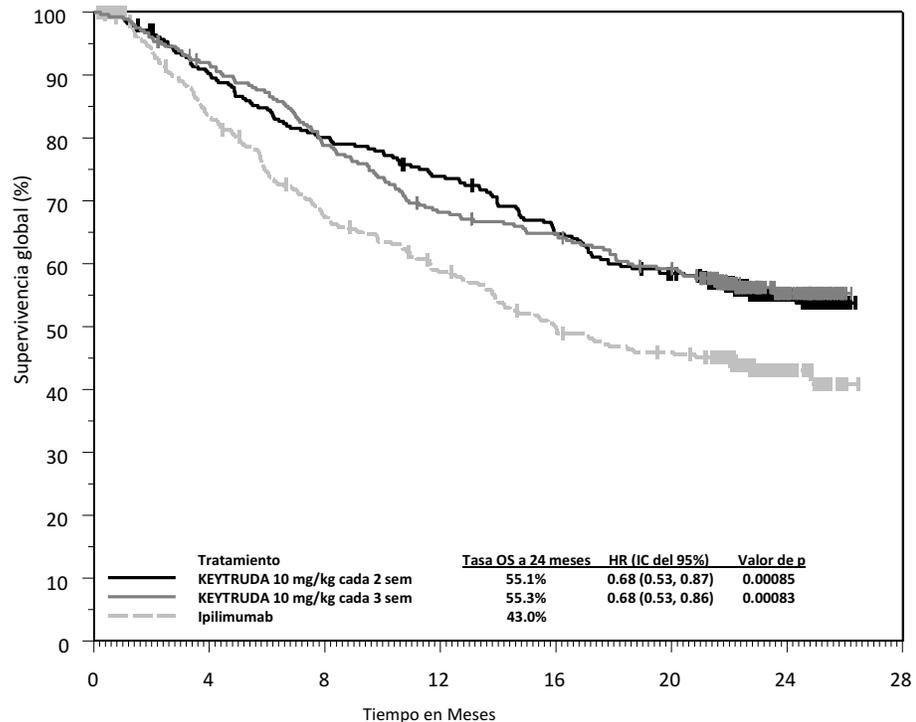
† Hazard ratio (KEYTRUDA comparado con ipilimumab) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

Información para Prescribir Amplia

- ‡ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico
 - § Con base en el primer análisis intermedio
 - ¶ IRO=revisión integrada de radiología y oncología, utilizando RECIST 1.1
 - # Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial a partir del análisis final
 - ▷ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
- NA=no disponible

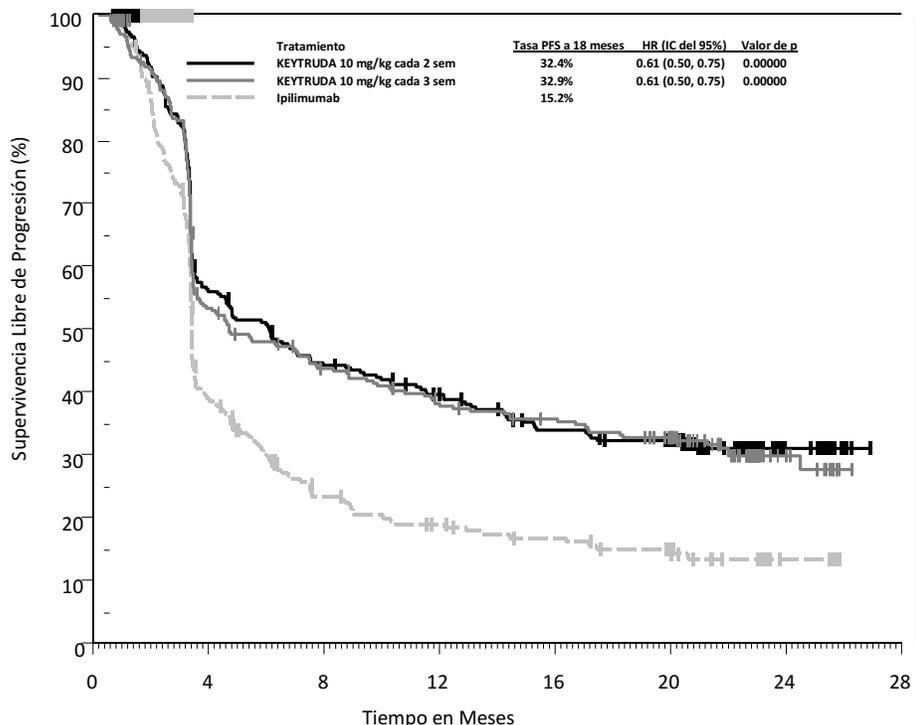
Se realizó el análisis final después de que todos los pacientes tuvieron al menos 21 meses de seguimiento. El análisis final de OS fue realizado después de 383 eventos en pacientes (119 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 122 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 142 para ipilimumab). Las hazard ratios (HRs) de OS vs. ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.53, 0.86; $p < 0.001$) para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 0.68 (IC del 95%: 0.53, 0.87; $p < 0.001$) para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas. Las tasas de OS a 18 meses y 24 meses fueron de 62% y 55% respectivamente para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 60% y 55% respectivamente para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 47% y 43% respectivamente para ipilimumab. En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo con base en 566 eventos en pacientes (183 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 181 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 202 para ipilimumab). Las HRs para PFS vs. ipilimumab fueron 0.61 (IC del 95%: 0.50, 0.75) para los pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 0.61 (IC del 95%: 0.50, 0.75) para los pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas. (Ver figuras 1 y 2). El porcentaje de pacientes que respondieron, con una respuesta continua a los 18 meses fue de 68% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 71% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 70% para ipilimumab.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 sem:	279	249	221	202	176	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 sem:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión (Basada en IRO) por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 sem:	279	148	116	98	82	52	16	0
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 sem:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

Análisis de subpoblaciones por estado de mutación del BRAF

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en pacientes que tenían BRAF de tipo silvestre (wild-type), BRAF mutado sin tratamiento previo para esta mutación y BRAF mutado con tratamiento previo para ésta. Las HRs para PFS (pacientes de KEYTRUDA agrupados [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. ipilimumab) fueron 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76) para BRAF de tipo silvestre, 0.52 (IC del 95%: 0.35, 0.78) para BRAF mutado sin tratamiento previo para esta mutación y 0.76 (IC del 95%: 0.51, 1.14) para BRAF mutado con tratamiento previo para esta mutación. Las HRs de OS para los pacientes de KEYTRUDA agrupados vs. ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.52, 0.88) para BRAF de tipo silvestre, 0.70 (IC del 95%: 0.40, 1.22) para BRAF mutado sin tratamiento previo para esta mutación y de 0.66 (IC del 95%: 0.41, 1.04) para BRAF mutado con tratamiento previo para ésta. La ORR para pacientes de KEYTRUDA agrupados vs. ipilimumab fue de 38% vs. 14% para BRAF de tipo silvestre, 41% vs. 15% para BRAF mutado sin tratamiento previo para esta mutación y de 24% vs. 10% para BRAF mutado con tratamiento previo para esta mutación.

Análisis de subpoblaciones por estado de PD-L1

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en pacientes que eran positivos a PD-L1 vs. negativos a PD-L1. Las HRs para PFS (pacientes de KEYTRUDA agrupados [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. ipilimumab) fueron 0.53 (IC del 95%: 0.44, 0.65) para pacientes positivos a PD-L1 y de 0.87 (IC del 95%: 0.58, 1.30) para pacientes negativos a PD-L1. Las HRs para OS para pacientes de KEYTRUDA agrupados vs. ipilimumab fueron 0.63 (IC del 95%: 0.50, 0.80) para pacientes positivos a PD-L1 y de 0.76 (IC del 95%: 0.48, 1.19) para pacientes negativos a PD-L1.

Información para Prescribir Amplia

KEYNOTE-002: Estudio controlado en pacientes con melanoma tratados previamente con ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-002, un estudio multicéntrico, controlado, para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico en pacientes tratados previamente con ipilimumab y si la mutación BRAF V600 era positiva, un inhibidor de BRAF o MEK. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir una dosis de 2 (n=180) o 10 mg/kg de KEYTRUDA (n=181) cada 3 semanas o quimioterapia (n=179; incluyendo dacarbazina, temozolomida, carboplatino, paclitaxel, o carboplatino+paclitaxel). El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o los que estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor, antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves o que amenacen la vida por el tratamiento con ipilimumab, definido como cualquier toxicidad Grado 4 o toxicidad Grado 3 que requiriera tratamiento con corticosteroides (más de 10 mg/día de prednisona o dosis equivalente) durante más de 12 semanas; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial; infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 12 semanas, después cada 6 semanas hasta la Semana 48 y de ahí en adelante cada 12 semanas. Los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, verificada de manera independiente después de la primera evaluación programada de la enfermedad, tuvieron acceso al cruzamiento y a recibir 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas de manera doble ciego.

De los 540 pacientes en KEYNOTE-002, 61% masculinos, 43% tenían ≥ 65 años (la mediana de la edad fue de 62 años [rango 15-89] y 98% eran blancos. El 82% de los pacientes tenían etapa M1c, 73% tenían al menos dos y 32% tenían tres o más tratamientos sistémicos previos para melanoma avanzado. El 45% tenían un PS del ECOG de 1, 40% tenían LDH elevada y 23% tenían un tumor con mutación BRAF. Las características basales estaban bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Las mediciones de resultados primarios de eficacia fueron PFS (evaluada por la revisión de IRO utilizando RECIST 1.1) y OS. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron PFS (evaluada por el Investigador utilizando RECIST 1.1), ORR y duración de la respuesta. La tabla 2 resume las mediciones clave de eficacia en pacientes tratados previamente con ipilimumab. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de OS que no fue ajustado por los efectos potencialmente confusos del cruzamiento. De los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia, el 55% fueron cruzados y recibieron subsecuentemente tratamiento con KEYTRUDA.

Tabla 2: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA Cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma no Resecable o Metastásico en KEYNOTE-002

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valor de p [‡]	0.117	0.011 ^e	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
PFS[§] por IRO[¶]			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
Valor de p [‡]	<0.0001	<0.0001	---

Información para Prescribir Amplia

Mediana en meses (IC del 95%)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
Promedio en meses (IC del 95%) [#]	5.4 (4.7, 6.0)	5.8 (5.1, 6.4)	3.6 (3.2, 4.1)
PFS[§] por INV^Þ			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.49 (0.38, 0.62)	0.41 (0.32, 0.52)	---
Valor de p [‡]	<0.0001	<0.0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	3.7 (2.9, 5.4)	5.4 (3.8, 6.8)	2.6 (2.4, 2.8)
Promedio en meses (IC del 95%) [#]	5.8 (5.2, 6.4)	6.5 (5.8, 7.1)	3.7 (3.2, 4.1)
Mejor Respuesta Global[§] por IRO[¶]			
ORR % (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Respuesta completa %	2%	3%	0%
Respuesta parcial %	19%	23%	4%
Duración de la Respuesta[§] por IRO[¶]			
Mediana en meses (rango)	22.8 (1.4+, 25.3+)	No alcanzado (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% en curso a los 12 meses ^à	73%	79%	No alcanzado ^ð

* Con base en el análisis final

† Hazard ratio (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

‡ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

§ Con base en el segundo análisis intermedio

¶ IRO=Revisión integrada de radiología y oncología, utilizando RECIST 1.1

Tiempo restringido promedio de supervivencia libre de progresión, con base en un seguimiento a 12 meses

Þ INV=Evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1

§ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial a partir del análisis final

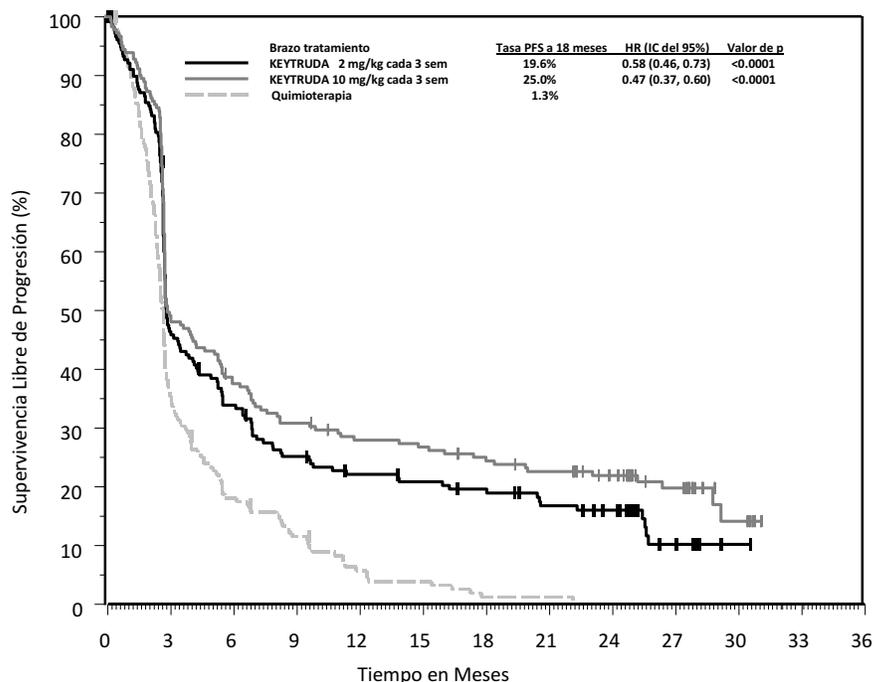
à Con base en estimaciones de Kaplan-Meier

è Sin significancia estadística después del ajuste por multiplicidad

ð El seguimiento máximo para los pacientes en curso en el brazo de quimioterapia es de 11.3 meses; los pacientes continúan en seguimiento

En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo con base en 466 eventos de PFS (150 para 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas; 144 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 172 para quimioterapia). Las HRs de PFS vs. quimioterapia fueron 0.58 (IC del 95%: 0.46, 0.73) para pacientes tratados con 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y de 0.47 (IC del 95%: 0.37, 0.60) para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas (figura 3).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión (Basada en IRO) por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-002 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 sem:	180	59	36	29	19	1	0						
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 sem:	181	69	48	42	30	5	0						
Quimioterapia	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en un estudio no controlado, abierto, para el tratamiento de melanoma no reseccable o metastásico. La eficacia fue evaluada para 276 pacientes de dos cohortes definidas de KEYNOTE-001, una que incluyó pacientes previamente tratados con ipilimumab (y si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK) y otra que incluyó pacientes sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron similares a los de KEYNOTE-002.

De los 89 pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA tratados previamente con ipilimumab, 53% masculinos, 33% tenían ≥65 años y la mediana de la edad fue de 59 años (rango 18-88). Todos, excepto dos pacientes, eran blancos. El 84% de los pacientes tenían etapa M1c y 8% tenían antecedentes de metástasis cerebrales. El 78% de los pacientes tenían al menos dos y 35% tenían tres o más tratamientos sistémicos previos para melanoma avanzado. Se reportaron mutaciones BRAF en el 13% de la población de estudio.

De los 51 pacientes sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA, 63% masculinos, 35% tenían ≥65 años y la mediana de edad fue de 60 años (rango 35-80). Todos, excepto un paciente, eran blancos. El 63% de los pacientes tenían etapa M1c y 2% antecedentes de metástasis cerebrales. El 45% no tenían tratamientos previos para melanoma avanzado. Se reportaron mutaciones BRAF en el 39% de la población de estudio.

Información para Prescribir Amplia

La medición de resultados primarios de eficacia fue la ORR evaluada por revisión independiente, utilizando respuestas confirmadas y RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron la tasa de control de la enfermedad (DCR, por las siglas en inglés para *disease control rate*; incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), duración de la respuesta, PFS y OS. La respuesta del tumor se evaluó a intervalos de 12 semanas. La tabla 3 resume las mediciones clave de eficacia en los pacientes, tratados previamente o sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab, que recibieron una dosis de 2 mg/kg de KEYTRUDA con base en un tiempo de seguimiento mínimo de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 3: Respuesta a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma no Resecable o Metastásico en KEYNOTE-001

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab n=51
Mejor Respuesta Global* por IRO[†]		
ORR % (IC del 95%)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Tasa de Control de la Enfermedad % [‡]	48%	49%
Respuesta completa	7%	12%
Respuesta parcial	19%	24%
Enfermedad estable	20%	14%
Duración de la Respuesta[§]		
Mediana en meses (rango)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% en curso a los 24 meses [¶]	75%	71%
PFS		
Mediana en meses (IC del 95%)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
Tasa de PFS a los 12 meses	34%	38%
OS		
Mediana en meses (IC del 95%)	18.9 (11, no disponible)	28.0 (14, no disponible)
Tasa de OS a 24 meses	44%	56%

* Incluye pacientes sin enfermedad medible a nivel basal por radiología independiente

[†] IRO=Revisión integrada de radiología y oncología, utilizando RECIST 1.1

[‡] Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

[§] Con base en pacientes con una respuesta confirmada por revisión independiente, iniciando en la fecha en que se registró la primera respuesta; n=23 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n=18 para pacientes sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab

[¶] Con base en estimación de Kaplan-Meier

Los resultados para pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y sin exposición previa a tratamiento con ipilimumab (n=52) que recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fueron similares a los observados en los pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas.

KEYNOTE-716: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIB o IIC completamente reseca

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-716, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma estadio IIB o IIC completamente reseca. Un total de 976 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA o la dosis pediátrica (≥ 12 años) de 2 mg/kg de peso de KEYTRUDA por vía intravenosa (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas (n=487) o placebo (n=489) hasta por un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el estadio T del Comité Estadounidense Conjunto sobre Cáncer (AJCC, por las siglas en inglés para *American Joint Committee on Cancer*) 8ª edición. Los pacientes no debían haber sido

Información para Prescribir Amplia

tratados previamente para melanoma más allá de resección quirúrgica completa para su melanoma antes del ingreso al estudio. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con melanoma mucoso u ocular. Los pacientes fueron sometidos a estudios de imagen cada 6 meses a partir de la aleatorización hasta el cuarto año, y posteriormente una vez al año 5 desde la aleatorización o hasta la recurrencia, lo que ocurriera primero.

Entre los 976 pacientes, las características basales fueron: mediana de la edad de 61 años (rango: 16 a 87), 39% de 65 años o mayores; 60% masculinos y 93% con un PS del ECOG de 0 y 7% con un PS del ECOG de 1. El 64% tenían estadio IIB y 35% tenían estadio IIC.

La medición de resultados primarios de eficacia fue la supervivencia libre de recurrencia (RFS, por las siglas en inglés para *recurrence free survival*) evaluada por el investigador en la población completa, en donde RFS se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional, o metástasis a distancia) o muerte, lo que ocurriera primero. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS, por las siglas en inglés para *distant metastasis-free survival*) y OS en la población completa. En el momento de estos análisis, la OS no fue evaluada formalmente.

El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en RFS y DMFS para pacientes aleatorizados al brazo de pembrolizumab en comparación con placebo. Los resultados informados del análisis intermedio preespecificado para RFS con una mediana de seguimiento de 14.3 meses se resumen en la tabla 4. En la tabla 4 y la figura 5 se resumen los resultados informados del análisis intermedio preespecificado para DMFS con una mediana de seguimiento de 26.9 meses.

Tabla 4. Resultados de Eficacia en KEYNOTE-716

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=487	Placebo n=489
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Tasa de RFS a los 18 meses	85.8%	77%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.00658	
DMFS		
Número (%) de pacientes con evento	63 (13%)	95 (19%)
Tasa de DMFS a los 24 meses	88.1%	82.2%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.64 (0.47, 0.88)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.00292	

* Con base en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox
NR=no alcanzado

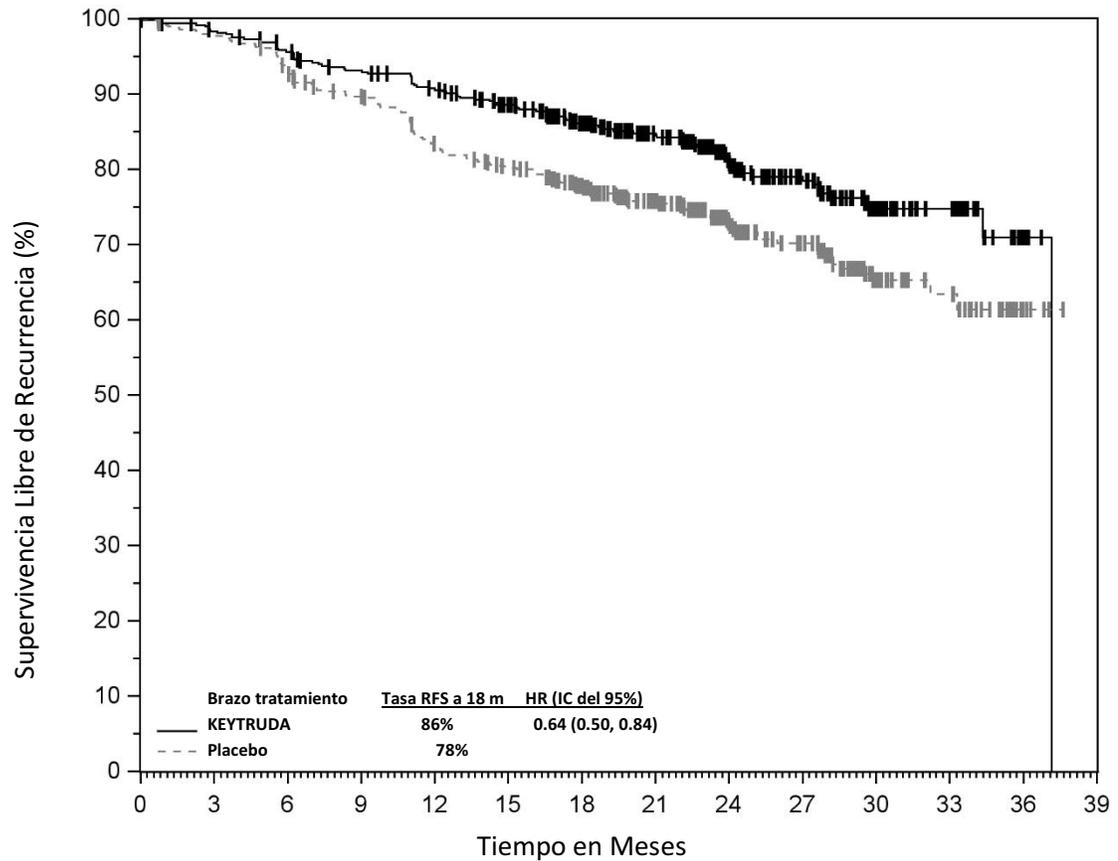
Un análisis de sensibilidad de RFS especificado previamente que incluyó nuevos melanomas primarios fue consistente con el análisis primario de RFS, con una HR de 0.64 (IC del 95%: 0.46, 0.88).

Se realizó un análisis final preespecificado para RFS con una mediana de seguimiento de 20.5 meses (rango 4.6 a 32.7 meses). En el momento de este análisis, la Hazard ratio en pacientes aleatorizados a pembrolizumab versus pacientes aleatorizados a placebo fue de 0.61 (IC del 95%: 0.45, 0.82) con 72/487 (14.8%) eventos y 115/489 (23.5%), respectivamente. Los resultados actualizados de la RFS con una mediana de seguimiento de

Información para Prescribir Amplia

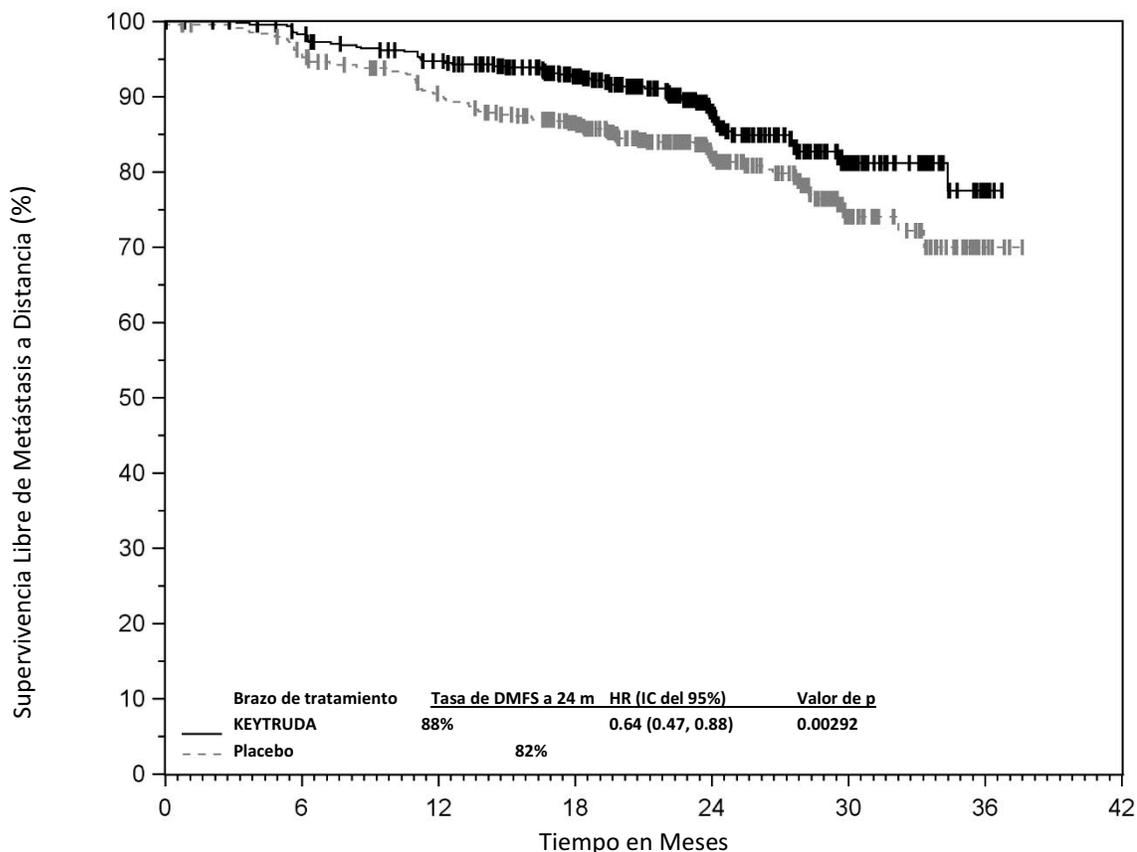
26.9 meses fueron consistentes con el análisis final para la RFS de los pacientes aleatorizados al brazo de pembrolizumab en comparación con placebo (HR 0.64; IC del 95%: 0.50, 0.84). Estos resultados de eficacia se resumen en la figura 4.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Recurrencia en KEYNOTE-716 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
KEYTRUDA	487	472	456	440	424	401	351	300	204	148	73	33	5	0
Placebo	489	477	454	428	393	373	327	271	180	140	57	33	5	0

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia en KEYNOTE-716 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA	487	469	443	375	217	79	5	0
Placebo	489	465	424	363	204	65	5	0

KEYNOTE-054: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III resecado completamente

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-054, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma completamente resecado estadios IIIA (metástasis en ganglio linfático >1 mm), IIIB o IIIC. Un total de 1,019 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=514) o placebo (n=505), hasta por un año, hasta que hubiera recurrencia de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el estadio según el AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥4 ganglios linfáticos positivos) y por región geográfica (Norteamérica, países europeos, Australia y otros países, según fue designado). Los pacientes debían haber sido sometidos a disección de ganglios linfáticos y, si estaba indicado, a radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con melanoma mucoso u ocular fueron inelegibles. Los pacientes se sometieron a imagenología cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los primeros dos años, después cada 6 meses del año 3 al 5 y después anualmente.

Información para Prescribir Amplia

Entre los 1,019 pacientes, las características basales fueron: mediana de la edad de 54 años (25% de 65 años o mayores); 62% masculinos; con un PS del ECOG de 0 (94%) y 1 (6%). El 16% tenían estadio IIIA; 46% tenían estadio IIIB; 18% tenían estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y 20% tenían estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos); 50% eran positivos a la mutación BRAF V600 y 44% eran BRAF de tipo silvestre; 84% tenían melanoma positivo a PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$, de acuerdo con un ensayo de uso exclusivamente de investigación (IUO, por las siglas en inglés para *investigational use only*).

Las mediciones de resultados primarios de eficacia fueron la RFS, evaluada por el investigador en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron DMFS y OS en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1. La OS no se evaluó formalmente en el momento de estos análisis. El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en la RFS (HR 0.57; IC del 98.4% 0.43, 0.74; valor de $p < 0.0001$) para pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA en comparación con placebo en este análisis intermedio previamente especificado. Los resultados de eficacia de la RFS con una mediana de tiempo de seguimiento de 16.0 meses se resumen en la tabla 5 y la figura 6. Los resultados de eficacia de DMFS con una mediana de tiempo de seguimiento de 45.5 meses se resumen en la tabla 5 y la figura 7.

Tabla 5: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-054

VARIABLES DE DESENLAJE	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Tasa de RFS a los 6 meses	82%	73%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	20.4 (16.2, NR)
Hazard ratio* (IC del 98%)	0.57 (0.43, 0.74)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
DMFS		
Número (%) de pacientes con evento	173 (34%)	245 (49%)
Tasa de DMFS a los 42 meses	65%	49%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.6, NR)	40.0 (27.7, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
NR=no alcanzado

Para los pacientes en la población completa, la tasa de RFS a los 42 meses fue de 60% en el brazo de KEYTRUDA y de 41% en el brazo placebo (la HR fue de 0.59 [IC del 95%: 0.49, 0.70]).

Para pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de RFS a los 42 meses fue de 61% en el brazo de KEYTRUDA y de 44% en el brazo placebo (la HR fue de 0.59 [IC del 95%: 0.49, 0.73]). Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos predefinidos en los pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos a mutación BRAF, o negativos a mutación BRAF. El beneficio de RFS para KEYTRUDA en comparación con placebo se observó independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o el estado de mutación BRAF. La HR de RFS para KEYTRUDA fue de 0.46 (IC del 95%: 0.27, 0.77) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. La HR de RFS fue de 0.52 (IC del 95%: 0.40, 0.66) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF y 0.67 (IC del 95%: 0.51, 0.88) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Para los pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de DMFS a los 42 meses fue de 67% en el brazo de KEYTRUDA y 52% en el brazo placebo (la HR fue de 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76); $p < 0.0001$). Adicionalmente, se

Información para Prescribir Amplia

realizaron análisis en subgrupos previamente definidos en pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos a mutación BRAF, o negativos a mutación BRAF. Se observó beneficio en DMFS para KEYTRUDA en comparación con placebo independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o el estado de mutación BRAF. La HR de DMFS para KEYTRUDA fue de 0.49 (IC del 95%: 0.28, 0.83) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. La HR de DMFS fue de 0.51 (IC del 95%: 0.39, 0.68) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF y de 0.73 (IC del 95%: 0.55, 0.98) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Recurrencia en KEYNOTE-054 (Población con Intención de Tratar)

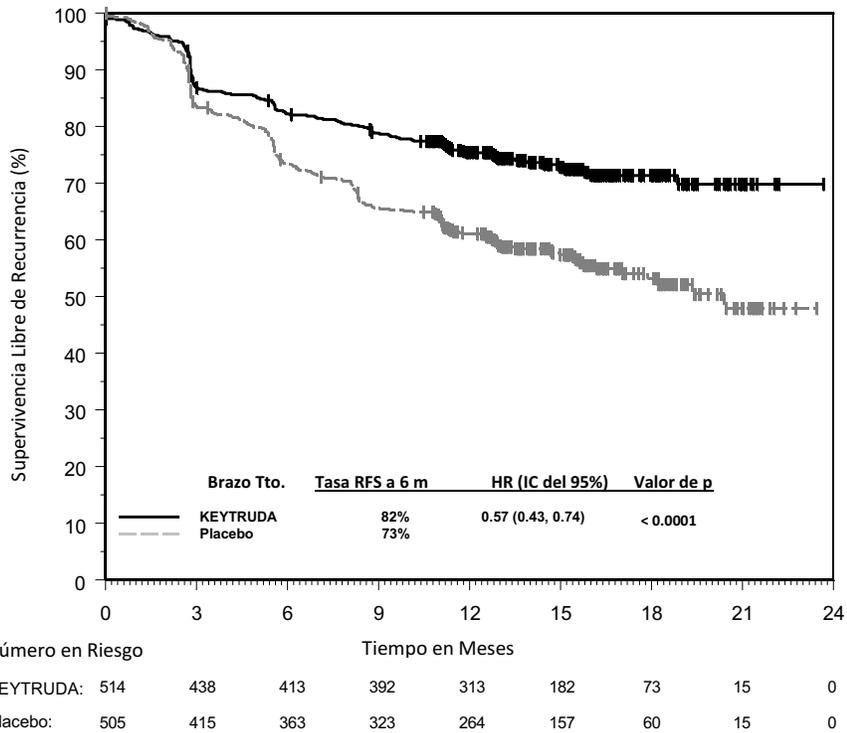
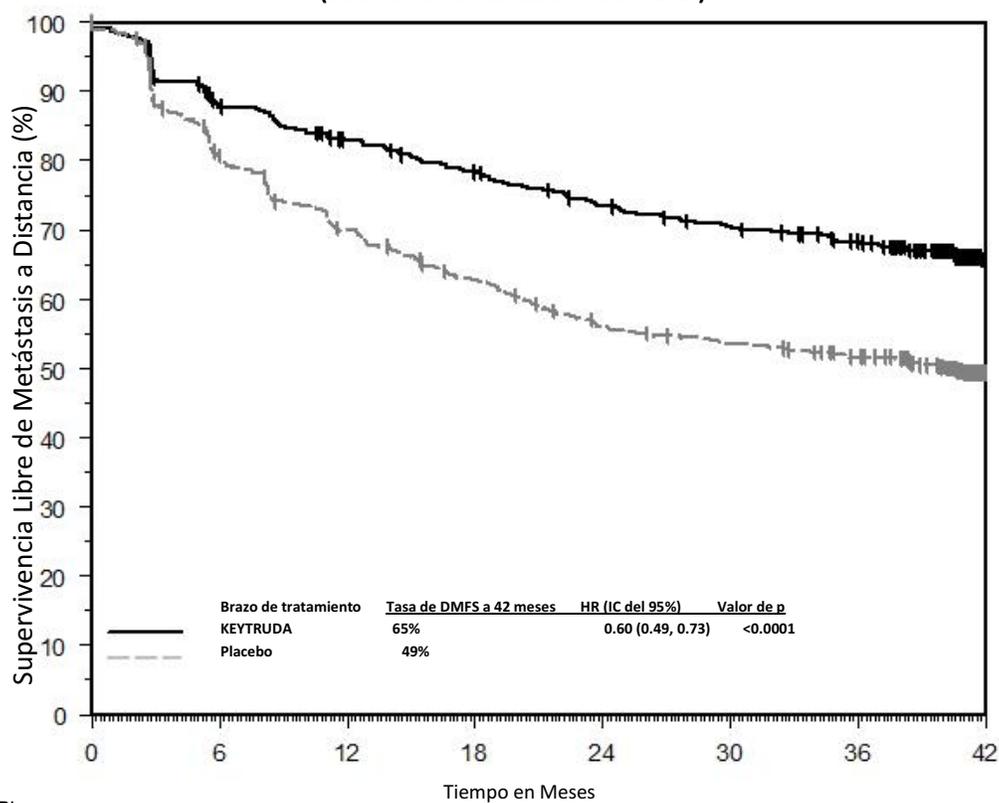


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia en KEYNOTE-054 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	514	434	404	378	352	334	314	174
Placebo:	505	395	339	301	265	251	235	136

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYNOTE-189: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con NSCLC no escamoso sin exposición previa a tratamiento

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo y doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC no escamoso metastásico, ningún tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Fueron inelegibles pacientes con enfermedades autoinmunes que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, pacientes con alguna condición médica que requiriera inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes esquemas:

- 200 mg de KEYTRUDA con 500 mg/m² de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m² de cisplatino o 5 mg/mL/min de área bajo la curva (ABC o AUC, por las siglas en inglés para *area under the curve*) de carboplatino por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por 200 mg de KEYTRUDA y 500 mg/m² de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Placebo con 500 mg/m² de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m² de cisplatino o 5 mg/mL/min de AUC de carboplatino por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido por placebo y 500 mg/m² de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración

Información para Prescribir Amplia

de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST evaluadas por una revisión central independiente cegada (BICR, por las siglas en inglés para *blinded independent central review*) o más allá de la discontinuación de pemetrexed si el paciente estaba clínicamente estable y estaba obteniendo beneficio clínico determinado por el investigador. Para pacientes que completaron 24 meses de tratamiento o tuvieron una respuesta completa, el tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse por la progresión de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó a la Semana 6 y la Semana 12, seguido por cada 9 semanas de ahí en adelante. A los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia quienes experimentaron la progresión de la enfermedad verificada de manera independiente, se les ofreció KEYTRUDA como monoterapia.

Entre los 616 pacientes en KEYNOTE-189 (410 pacientes en el brazo de combinación de KEYTRUDA y 206 en el brazo de placebo más quimioterapia), las características basales fueron: mediana de la edad de 64 años (49% tenían 65 años o mayores); 59% masculinos; 94% blancos y 3% asiáticos; 43% y 56% con un PS del ECOG de 0 o 1 respectivamente; 31% con PD-L1 con una TPS <1% y 18% con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas a nivel basal. Un total de 67 pacientes en el brazo de placebo más quimioterapia cruzaron para recibir monoterapia con KEYTRUDA en el momento de la progresión de la enfermedad y 18 pacientes adicionales recibieron un inhibidor de puntos de control inmunitario como tratamiento subsecuente.

Las mediciones de resultados primarios de eficacia fueron OS y PFS (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10.5 meses (rango: 0.2 – 20.4 meses). La tabla 6 resume las mediciones clave de eficacia.

Tabla 6: Respuesta a KEYTRUDA, Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino, en Pacientes con NSCLC no Escamoso en KEYNOTE-189

Variables de Desenlace	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en Platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en Platino n=206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.49 (0.38, 0.64)	
Valor de p [†]	<0.00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	245 (60%)	166 (81%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor de p [†]	<0.00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] % (IC del 95%)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Respuesta completa %	0.5%	0.5%
Respuesta parcial %	47%	18%
Valor de p [§]	<0.0001	

Información para Prescribir Amplia

Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
% con duración ≥6 meses [¶]	81%	63%
% con duración ≥9 meses [¶]	59%	44%

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de PD-L1, quimioterapia con platino y estado de fumador

¶ Con base en la estimación de Kaplan-Meier

NA=no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 18.8 meses de duración después de 421 eventos en pacientes (258 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 163 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de OS fue de 22.0 meses (IC del 95%: 19.5, 24.5) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 10.6 meses (IC del 95%: 8.7, 13.6) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de OS fue de 0.56 (IC del 95%: 0.46, 0.69; $p < 0.00001$). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 534 eventos en pacientes (337 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 197 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de PFS fue de 9.0 meses (IC del 95%: 8.1, 10.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 4.9 meses (IC del 95%: 4.7, 5.5) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.49 (IC del 95%: 0.41, 0.59, $p < 0.00001$). Ver las figuras 8 y 9.

La ORR en el análisis final fue de 48% para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 20% para el brazo de placebo más quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta fue de 12.5 meses (rango 1.1+, 34.9+) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 7.1 meses (rango 2.4, 27.8+) para el brazo de placebo más quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en la estimación de Kaplan-Meier fue de 53% a los 12 meses o más, en pacientes que recibieron tratamiento con KEYTRUDA en combinación, en comparación con 27% en pacientes que recibieron placebo más quimioterapia.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratar)

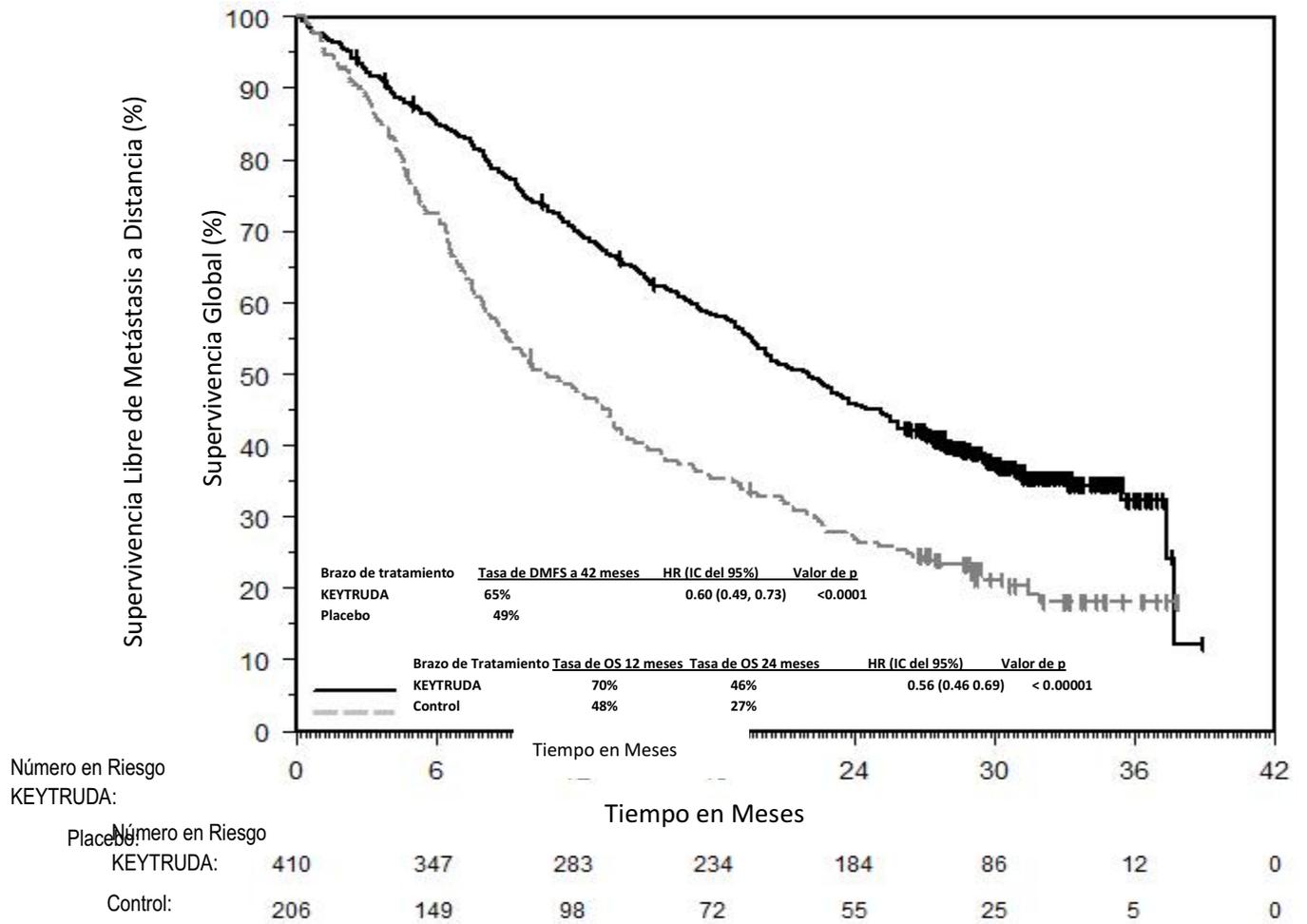
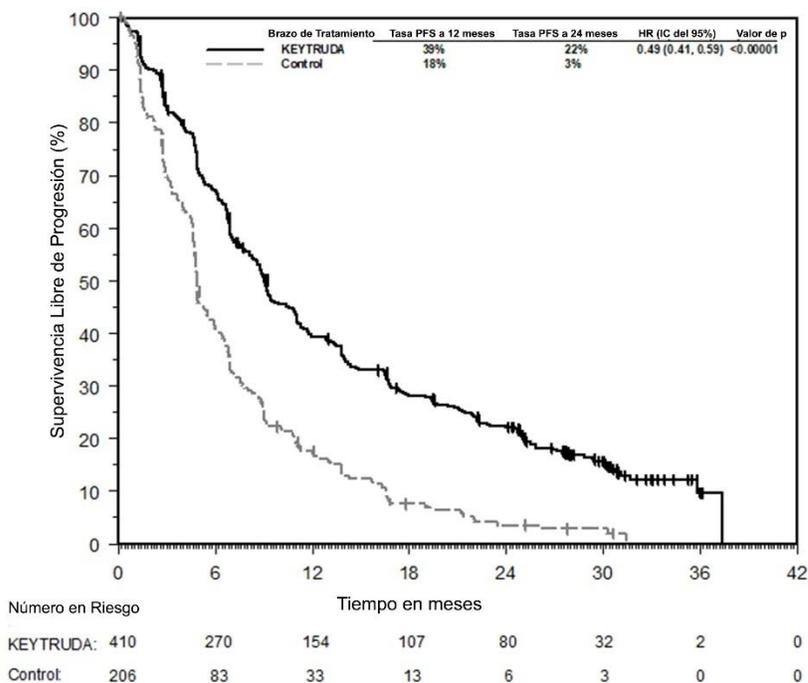


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratar)



Se evaluaron los resultados reportados por el paciente utilizando EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13. Los análisis exploratorios de pacientes que recibieron el tratamiento de combinación con pembrolizumab mostraron Estado Global de Salud EORTC QLQ-C30/QoL estable a la Semana 12 y la Semana 21 vs. declinaciones en los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia. Hubo una tendencia hacia una prolongación en el tiempo hasta el deterioro en las variables de desenlace de EORTC QLQ-LC13/QLQ-C30 de tos, disnea o dolor torácico observada para pacientes que recibieron tratamiento de combinación con pembrolizumab.

KEYNOTE-407: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con NSCLC escamoso sin exposición previa a tratamiento

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y, ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel, en el estudio KEYNOTE-407, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron NSCLC escamoso, metastásico, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiriera inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS <1% [negativa] vs. TPS ≥1%), elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel y región geográfica (Este de Asia vs. no-Este de Asia). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrados vía infusión intravenosa.

- 200 mg de KEYTRUDA y 6 mg/mL/min de AUC de carboplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y 200 mg/m² de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m² de nab-

Información para Prescribir Amplia

paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido por 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas. KEYTRUDA fue administrado antes de la quimioterapia el Día 1.

- Placebo y 6 mg/mL/min de AUC de carboplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y 200 mg/m² de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m² de nab-paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido por placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por una revisión central independiente cegada (BICR), toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y estaba obteniendo beneficio clínico, según lo determinado por el investigador. Podía reiniciarse el tratamiento con KEYTRUDA por progresión posterior de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional.

A los pacientes en el brazo de placebo se les ofreció KEYTRUDA como monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas hasta la Semana 18, cada 9 semanas hasta la Semana 45 y en adelante, cada 12 semanas. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva (ORR), evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1 y supervivencia global. Una medición adicional de eficacia fue la duración de la respuesta, según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1.

Se aleatorizó un total de 559 pacientes: 278 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 281 al brazo de placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o mayores; 81% masculinos; 77% blancos; con un PS del ECOG de 0 (29%) y de 1 (71%) y 8% con metástasis cerebrales tratadas a nivel basal. El 35% tenían una expresión tumoral de PD-L1 con una TPS <1% [negativa]; 19% eran de la región del Este de Asia y 60% recibieron paclitaxel.

En KEYNOTE-407, hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en comparación con pacientes aleatorizados a placebo con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel (ver tabla 7).

Tabla 7: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Variables de Desenlace	KEYTRUDA Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NA)	11.3 (9.5, 14.8)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.0008	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global		
ORR [†] (IC del 95%)	58% (52, 64)	38% (33, 44)

Información para Prescribir Amplia

Duración de la Respuesta		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	7.7 (1.1+, 14.7+)	4.8 (1.3+, 15.8+)
% con duración \geq 6 meses [‡]	62%	40%

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† En el análisis intermedio inicial (n=101 para tratamiento de combinación con KEYTRUDA, n=102 para placebo), se observó una diferencia estadísticamente significativa; la ORR fue de 58% [IC del 95% (48, 68)] y 35% [IC del 95% (26, 45)] para placebo, p=0.0004

‡ Con base en estimación de Kaplan-Meier

NA=no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 14.3 meses de duración después de 365 eventos en pacientes (168 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 197 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de OS fue de 17.1 meses (IC del 95%: 14.4, 19.9) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 11.6 meses (IC del 95%: 10.1, 13.7) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de OS fue de 0.71 (IC del 95%: 0.58, 0.88; p=0.0006). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 469 eventos en pacientes (217 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 252 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de PFS fue de 8.0 meses (IC del 95%: 6.3, 8.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 5.1 meses (IC del 95%: 4.3, 6.0) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.57 (IC del 95%: 0.47, 0.69, p<0.0001). Ver figuras 10 y 11.

La ORR en el análisis final fue de 63% para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 38% para el brazo de placebo más quimioterapia. La mediana de la duración de la respuesta fue de 8.8 meses (rango 1.3+, 28.4+) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 4.9 meses (rango 1.3+, 28.3+) para el brazo de placebo más quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en la estimación de Kaplan-Meier fue de 64% y 38% a los 6 y 12 meses o más, en pacientes que recibieron tratamiento de KEYTRUDA en combinación, en comparación con 44% y 25% en pacientes que recibieron placebo más quimioterapia.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-407

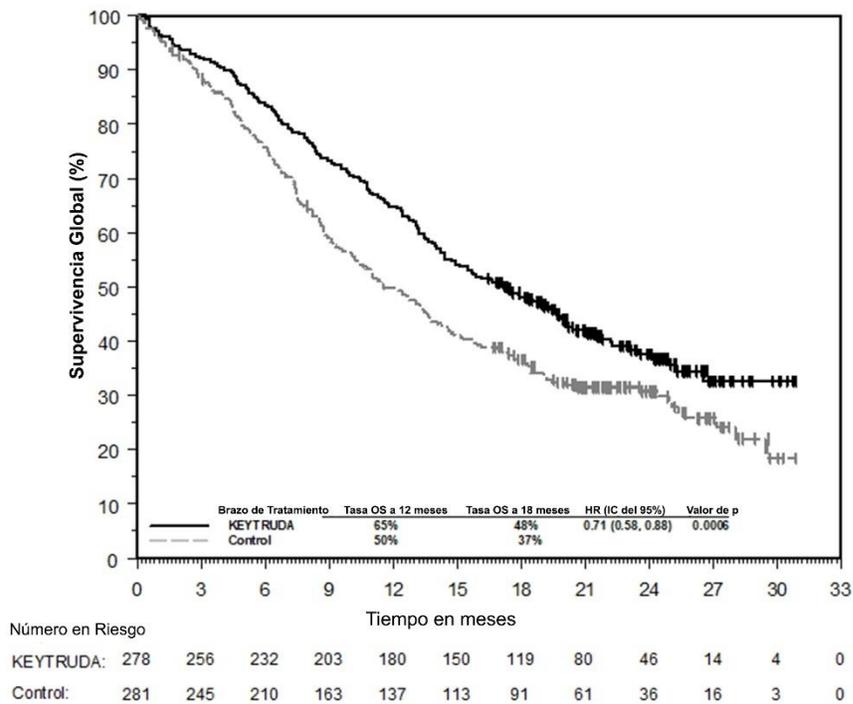
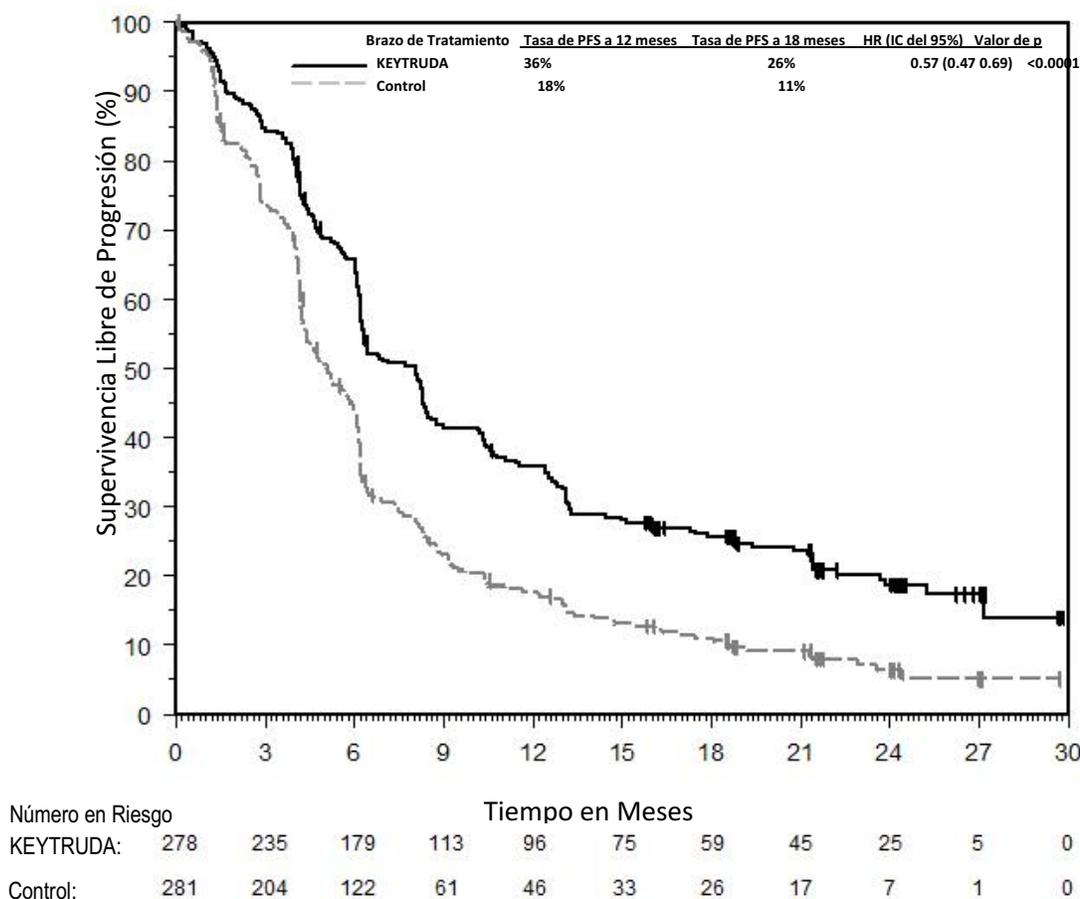


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-407



KEYNOTE-042: Estudio controlado en pacientes con NSCLC sin exposición previa a tratamiento

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-042, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC localmente avanzado o metastásico, expresión de PD-L1 con una TPS de 1% o mayor por un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ y sin tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico. Fueron inelegibles pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiriera inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=637) o la elección del investigador de quimioterapia que contiene platino (n=637; incluyendo pemetrexed+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con NSCLC no escamoso podían recibir mantenimiento con pemetrexed). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse por una progresión de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas y cada 12 semanas posteriormente.

Entre los 1,274 pacientes en KEYNOTE-042, las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (45% de 65 años o mayores); 71% masculinos; 64% blancos y 30% asiáticos; 19% hispanos o latinos y 31% y 69% con un PS del ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron: escamoso (39%) y

Información para Prescribir Amplia

no escamoso (61%); M0 (13%), M1 (87%) y metástasis cerebrales tratadas (6%). El 47% de los pacientes tenían una TPS $\geq 50\%$ y 53% tenían una TPS de 1 a 49%.

La medición de resultados primarios de eficacia fue la OS. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron PFS y ORR, evaluadas por una revisión central independiente cegada (BICR), utilizando RECIST 1.1. La tabla 8 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS $\geq 1\%$).

Tabla 8: Resultados de Eficacia (PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$) en KEYNOTE-042

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=637)	Quimioterapia (n=637)
OS		
Número (%) de pacientes con evento	371 (58%)	438 (69%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.81 (0.71, 0.93)	
Valor de p [†]	0.002	
Mediana en meses (IC del 95%)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
PFS[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	507 (80%)	506 (79%)
Hazard ratio*, [§] (IC del 95%)	1.07 (0.94, 1.21)	
Mediana en meses (IC del 95%)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)
Tasa de Respuesta Global (ORR)[‡]		
ORR % [§] (IC del 95%)	27% (24, 31)	27% (23, 30)
Respuesta completa %	1%	1%
Respuesta parcial %	27%	26%
Duración de la Respuesta^{‡,¶}		
Mediana en meses (rango)	20.2 (2.1+, 31.2+)	8.3 (1.8+, 28.1)
% con duración ≥ 18 meses	53%	30%

* Hazard ratio (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

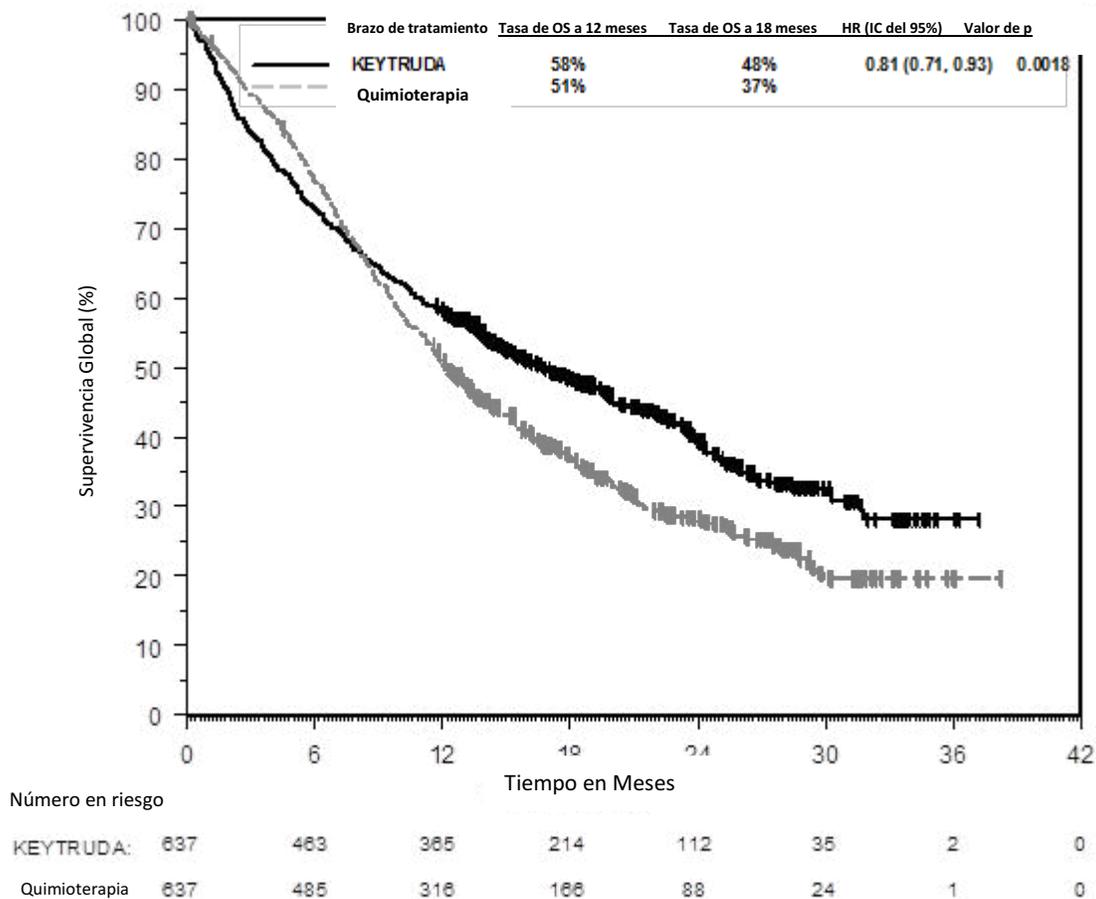
† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ No evaluado para significancia estadística como resultado del procedimiento de pruebas secuenciales para los puntos finales secundarios

¶ Con base en pacientes con una mejor respuesta general confirmada como respuesta completa o respuesta parcial; con base en estimaciones de Kaplan-Meier

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-042 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



KEYNOTE-024: Estudio controlado en pacientes con NSCLC sin exposición previa a tratamiento

También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo en KEYNOTE-024, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, excepto en que solo pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores expresaban PD-L1 con una TPS de 50% o mayor, por un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ fueron elegibles. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=154) o la elección del investigador de quimioterapia que contiene platino (n=151; incluyendo pemetrexed + carboplatino, pemetrexed + cisplatino, gemcitabina + cisplatino, gemcitabina + carboplatino o paclitaxel + carboplatino. Los pacientes con NSCLC no escamoso podían recibir mantenimiento con pemetrexed). A los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada de manera independiente se les permitió cruzar al otro grupo y recibir KEYTRUDA. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas.

Entre los 305 pacientes en KEYNOTE-024, las características basales fueron: mediana de la edad de 65 años (54% de 65 años o mayores); 61% masculinos; 82% blancos y 15% asiáticos y 35% y 65% con un PS del ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron: escamoso (18%) y no escamoso (82%); M1 (99%) y metástasis cerebrales (9%).

La medición de resultados primarios de eficacia fue PFS, evaluada por una revisión central independiente y cegada (BICR) utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron OS y ORR

Información para Prescribir Amplia

(evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1). La tabla 9 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa.

Tabla 9: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-024

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS*		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valor de p [‡]	<0.001	
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor de p [‡]	0.005	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (9.4, NA)
Tasa de Respuesta Objetiva*		
ORR % (IC del 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Respuesta completa %	4%	1%
Respuesta parcial %	41%	27%
Duración de la Respuesta^{§, ¶}		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% con duración ≥6 meses	88%	59%

* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

† Hazard ratio (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

‡ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

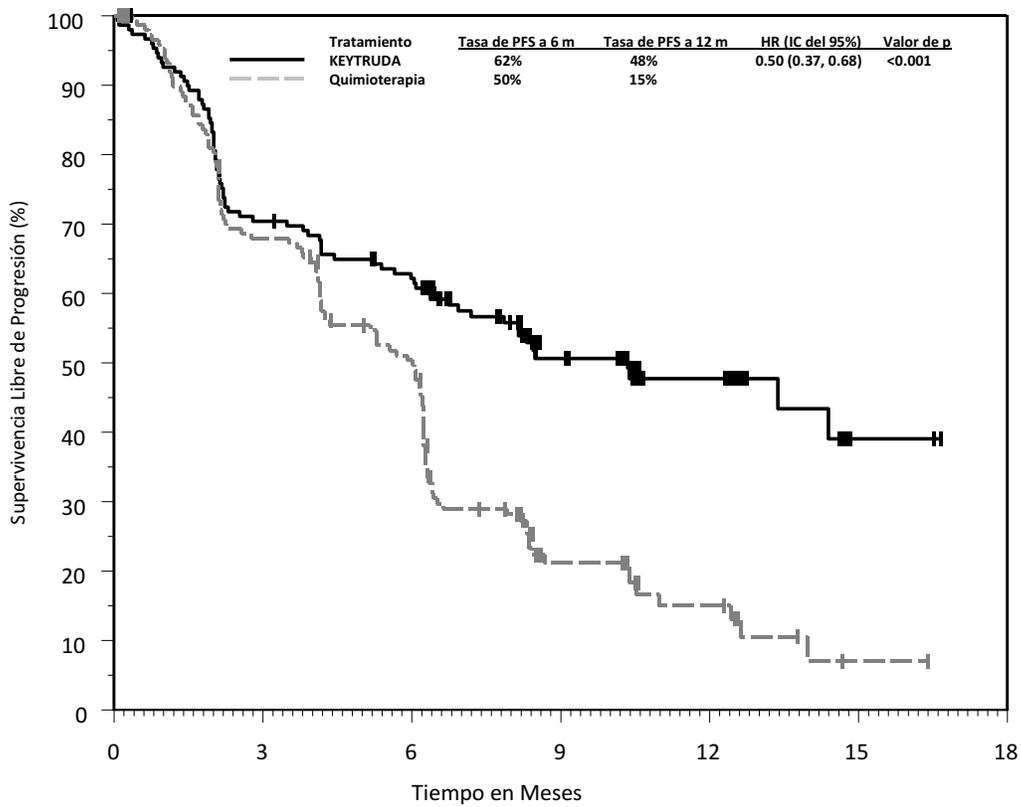
§ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial

¶ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier

NA=no disponible

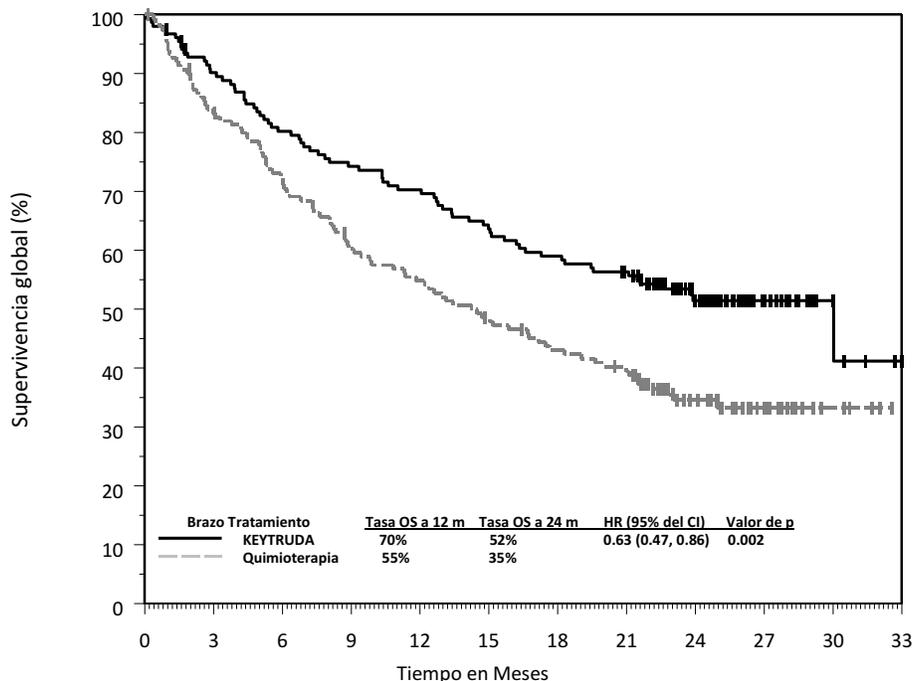
El análisis final de OS fue realizado a una mediana de seguimiento de 25 meses después de 169 eventos en pacientes (73 para KEYTRUDA y 96 para quimioterapia). La mediana de la OS fue de 30.0 meses (IC del 95%: 18.3, NA) para KEYTRUDA y 14.2 meses (IC del 95%: 9.8, 19.0) para quimioterapia. La HR de OS fue de 0.63 (IC del 95%: 0.47, 0.86; p=0.002). Ver la figura 14.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18
KEYTRUDA:	154	104	89	44	22	3	1
Quimioterapia:	151	99	70	18	9	1	0

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	Tiempo en Meses											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA:	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Quimioterapia:	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

La mejoría en el beneficio evaluada mediante PFS, OS, ORR y la duración de la respuesta para KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia en la población estudiada se asoció con mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por las siglas en inglés para *health-related quality of life*). El cambio desde el nivel basal a la Semana 15 mostró una mejoría significativa en la puntuación del estado general de salud/QoL del cuestionario C30 de calidad de vida de la organización europea para la investigación y el tratamiento de cáncer (EORTC QLC, por las siglas in inglés para *european organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire*) C30 para pacientes que recibieron KEYTRUDA comparado con quimioterapia (diferencia en el promedio de mínimos cuadrados [LS, por las siglas en inglés para *least square*] means =7.82; IC del 95%: 2.85, 12.79; p bilateral=0.002). El tiempo hasta el deterioro en las variables de desenlace compuesto en el EORTC QLQ-LC13 de tos, disnea y dolor torácico fue prolongado para pacientes que recibieron KEYTRUDA comparado con quimioterapia (HR=0.66; IC del 95%: 0.44, 0.97; p bilateral=0.029), en donde el deterioro se definió como una puntuación de 10 puntos o más desde el nivel basal en cualquiera de estos tres síntomas.

KEYNOTE-010: Estudio controlado en pacientes con NSCLC tratados previamente con quimioterapia

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC avanzado que había progresado después de quimioterapia que contiene platino y, si era adecuado, terapia dirigida para mutaciones ALK o EGFR y expresión de PD-L1 con una TPS 1% o mayor, medida por una versión de ensayo de estudio clínico del kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune, una condición médica que requiriera inmunosupresión o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir 2 mg/kg (n=344) o 10 mg/kg (n=346) de KEYTRUDA cada 3 semanas o 75 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas (n=343). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas.

Información para Prescribir Amplia

Entre los 1,033 pacientes en KEYNOTE-010, las características basales fueron: mediana de la edad de 63 años (42% de 65 años o mayores); 61% masculinos; 72% blancos y 21% asiáticos y 34% y 66% con un PS del ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso (21%) y no escamoso (70%); M1 (91%); metástasis cerebrales (15%) y la incidencia de aberraciones genómicas fue EGFR (8%) o ALK (1%). El tratamiento previo incluyó esquema doble con platino (100%); los pacientes recibieron uno (69%) o dos o más tratamientos previos (29%).

Las mediciones de resultados primarios de eficacia fueron OS y PFS, evaluadas mediante un comité revisor independiente, utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta. La tabla 10 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS \geq 1%) y para el subgrupo de pacientes con una TPS \geq 50%. Las curvas de Kaplan-Meier para OS (TPS \geq 1% y TPS \geq 50%) se muestran en las figuras 15 y 16.

Tabla 10: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA Cada 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente en KEYNOTE-010

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas
TPS \geq1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
Valor de p [†]	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
PFS[‡]			
Número (%) de pacientes con evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
Valor de p [†]	0.068	0.005	---
Mediana en meses (IC del 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Tasa de Respuesta Global[‡]			
ORR % [§] (IC del 95%)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duración de la Respuesta^{†, ¶, #}			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0.7+, 20.1+)	No alcanzado (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
% en curso	73%	72%	34%
TPS \geq50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
Valor de p [†]	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
PFS[‡]			
Número (%) de pacientes con evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
Valor de p [†]	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)

Información para Prescribir Amplia

Tasa de Respuesta Global[‡]			
ORR % [§] (IC del 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duración de la Respuesta^{‡,¶,♯}			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0.7+, 16.8+)	No alcanzado (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
% en curso	76%	75%	33%

* Hazard ratio (KEYTRUDA comparado con docetaxel) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

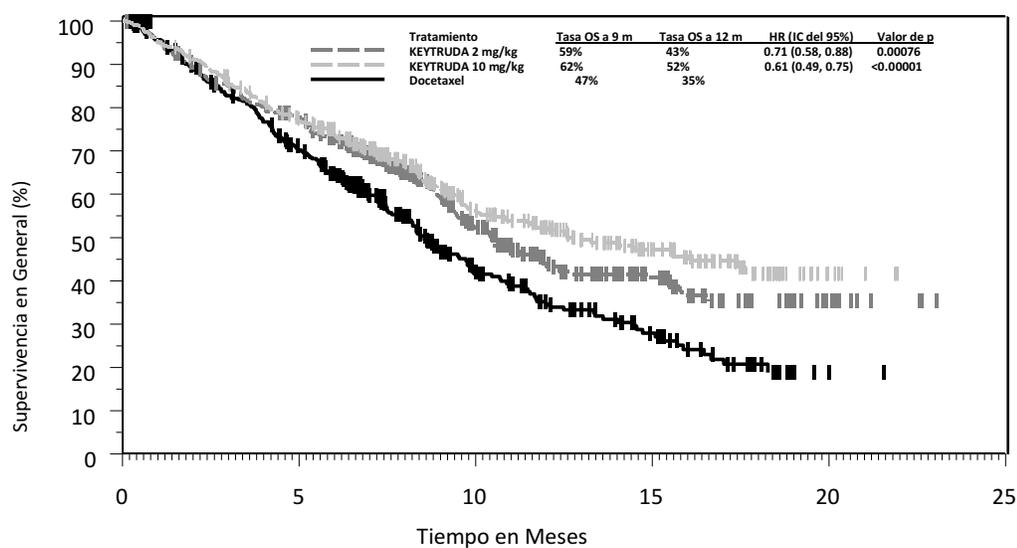
§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales

¶ Con base en pacientes con una mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

♯ Incluye 30, 31 y 2 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 10 mg/kg de KEYTRUDA y docetaxel, respectivamente

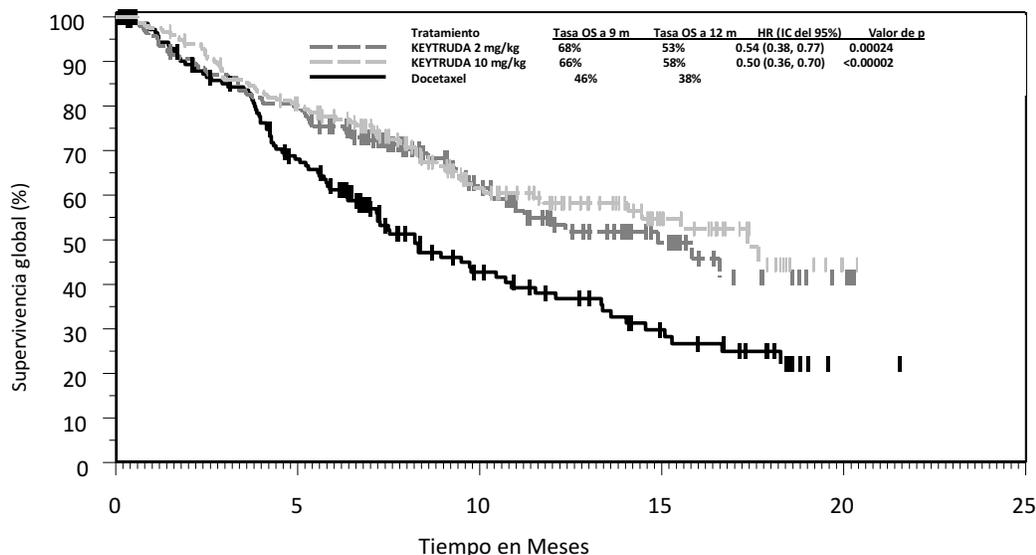
♯ Incluye 22, 24 y 1 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 10 mg/kg de KEYTRUDA y docetaxel, respectivamente

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25
KEYTRUDA 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥50%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25
KEYTRUDA 2 mg/kg:	139	110	51	20	3	0
KEYTRUDA 10 mg/kg:	151	115	60	25	1	0
Docetaxel:	152	90	38	19	1	0

Los resultados de eficacia fueron similares para los brazos de 2 mg/kg y 10 mg/kg de KEYTRUDA. Los resultados de eficacia para OS fueron consistentes independientemente de la edad del espécimen tumoral (nuevo comparado con el archivado).

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con NSCLC tratados previamente con quimioterapia

La eficacia de KEYTRUDA también se investigó en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, con cohorte de dosis comparativas de KEYNOTE-001. Los pacientes tenían NSCLC avanzado positivo a PD-L1, con progresión de la enfermedad después de tratamiento con quimioterapia que contiene platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK tuvieron progresión de la enfermedad con tratamiento aprobado para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requiriera inmunosupresión o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 (n=69) o 3 (n=87) semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron ORR (de acuerdo con RECIST 1.1, evaluada por un revisor central independiente ciego) y duración de la respuesta.

La prevalencia de pacientes con expresión de PD-L1 con una TPS mayor o igual a 50% entre los pacientes seleccionados con NSCLC como se corroboró retrospectivamente por el kit de diagnóstico PDL-1 IHC 22C3 pharmDx™ fue 26%. Entre los pacientes aleatorizados con muestras de tumor evaluables para expresión de PD-L1, 61 tenían una TPS mayor o igual a 50%. Las características basales para esta población incluyeron: mediana de edad de 60 años (34% con 65 años o mayores); 61% masculinos, 79% blancos y 34% y 64% con un PS del ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso y no escamoso (21% y 75%, respectivamente); M1 (98%); metástasis cerebrales (11%) y uno (25%), dos (31%) o tres o más (44%) tratamientos previos. El estado de mutaciones entre los pacientes fue: EGFR (10%), ALK (0%) o KRAS (16%).

Información para Prescribir Amplia

Los resultados de eficacia para pacientes con NSCLC tratados con 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en KEYNOTE-001 se resumen en la tabla 11.

Tabla 11: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA Cada 2 o 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente, con Expresión de PD-L1 con una TPS \geq 50% (n=61)

Variables de Desenlace	
Mejor Respuesta Global*	
ORR % (IC del 95%)	43% (30, 56)
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	41%
Duración de la Respuesta[†]	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2.1+, 13.4+)
% en curso	65% [‡]
Tiempo hasta la Respuesta[†]	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.4, 6.2)
PFS[§]	
Mediana en meses (IC del 95%)	6.3 (2.1, 10.7)
Tasa de PFS a 6 meses	53%
OS[§]	
Tasa de OS a 12 meses	60%

* Con base en todos los pacientes tratados (n=61), con evaluación por revisión independiente y RECIST 1.1

† Con base en pacientes (n=26) con una respuesta confirmada por revisión independiente

‡ Incluye 17 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más

§ Con base en todos los pacientes tratados (n=61)

Se observaron resultados de ORR similares en otro grupo de pacientes (n=25) con una TPS mayor o igual a 50% que recibieron una dosis de 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas en KEYNOTE-001.

KEYNOTE-091: Estudio controlado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC reseca

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-091, un estudio multicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo. Los criterios de elegibilidad clave fueron NSCLC completamente reseca estadio IB (T2a \geq 4 cm), II o IIIA por AJCC 7ª edición, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, sin radioterapia neoadyuvante previa y/o quimioterapia neoadyuvante y sin radioterapia adyuvante previo o planeado para la neoplasia maligna actual. Los pacientes podían o no haber recibido quimioterapia adyuvante. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requerían tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, una condición médica que requiriera inmunosupresión o quienes habían recibido más de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante. La aleatorización se estratificó por estadio (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adyuvante (sin quimioterapia adyuvante vs. quimioterapia adyuvante), estado de PD-L1 (TPS <1% [negativo] vs. TPS 1-49% vs. TPS \geq 50%) y región geográfica (Europa Occidental vs. Europa Oriental vs. Asia vs. resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o aproximadamente un año (18 dosis). Los pacientes se sometieron a imagenología cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante el primer año, después cada 6 meses durante los años 2 a 3 y después anualmente hasta el final del año 5. Después del año 5, se realiza imagenología según el estándar de atención local.

De 1,177 pacientes aleatorizados, 1,010 (86%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de la resección. Entre estos 1,010 pacientes, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 35 a 84), 49% de 65 años o más; 68% masculinos; 77% blancos, 18% asiáticos; 86% fumadores actuales o anteriores; y 39% con un PS del ECOG de 1. El 11% tenían enfermedad en estadio IB, el 57% en estadio II y el 31% en estadio IIIA. El

Información para Prescribir Amplia

39% tenían PD-L1 con una TPS <1% [negativa], el 33% tenían una TPS 1-49% y el 28% tenían una TPS ≥50%. El 52% eran de Europa Occidental, el 20% de Europa del Este, el 17% de Asia y el 11% del Resto del Mundo.

Las principales mediciones de resultado de eficacia fueron supervivencia libre de enfermedad (DFS, por las siglas en inglés para *disease-free survival*) evaluada por el investigador en la población global y en la población con una expresión tumoral de PD-L1 con una TPS ≥50%, en donde DFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (recurrencia local/regional, metástasis a distancia), una segunda neoplasia maligna o muerte, lo que ocurriera primero. Las mediciones secundarias de resultados de eficacia fueron la DFS evaluada por el investigador en la población con una expresión tumoral de PD-L1 con una TPS ≥1% y OS en la población global y en las poblaciones con una expresión tumoral de PD-L1 con una TPS ≥50% y una TPS ≥1%.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la DFS en la población global en el análisis intermedio previamente especificado [HR = 0.76 (IC del 95%: 0.63, 0.91; p = 0.00143)] para pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA en comparación con los pacientes aleatorizados al brazo de placebo. En el momento del análisis, los resultados de OS no estaban maduros (18% con eventos en la población global). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 32.4 meses (rango: 0.6 a 68 meses). Los resultados de eficacia para KEYNOTE-091 en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante se resumen en la tabla 12 y la figura 17.

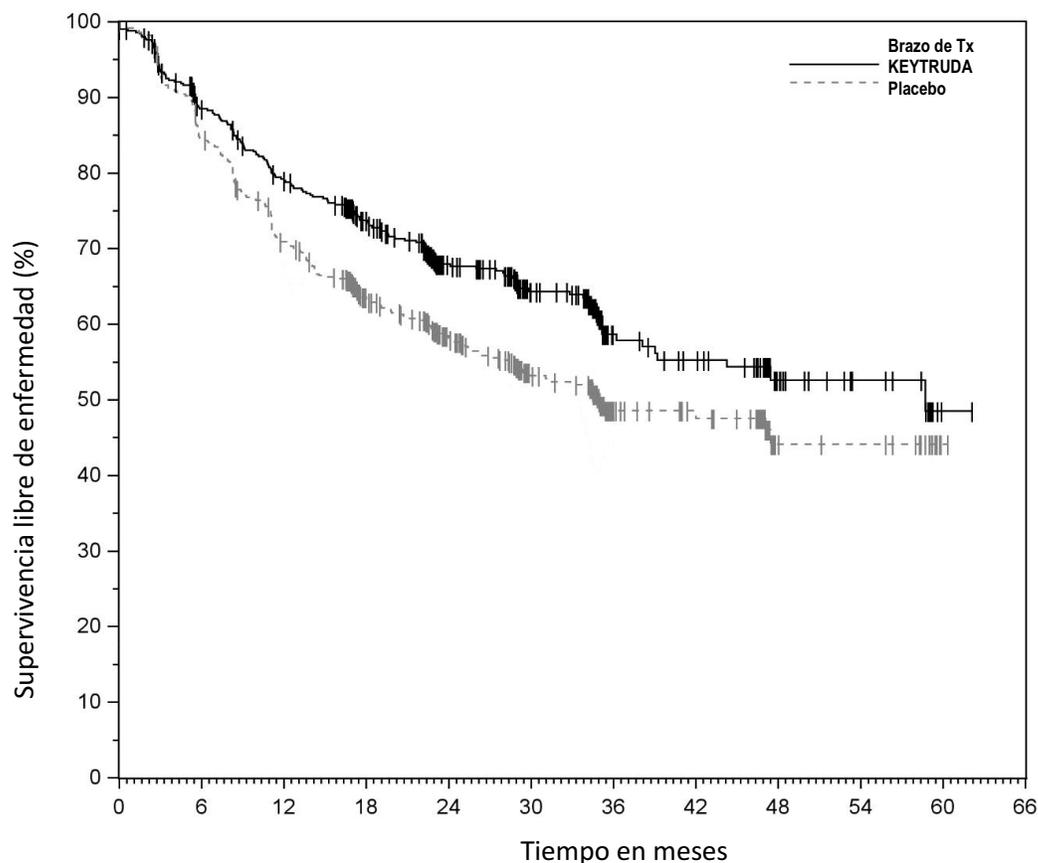
Tabla 12: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-091 para Pacientes que Recibieron Quimioterapia Adyuvante

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=506	Placebo n=504
DFS		
Número (%) de pacientes con evento	177 (35%)	231 (46%)
Mediana en meses (IC del 95%)	58.7 (39.2, NR)	34.9 (28.6, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.73 (0.60, 0.89)	

* Con base en el modelo de regresión de Cox univariado no estratificado

NR=no alcanzado

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Enfermedad en KEYNOTE-091 para Pacientes que recibieron Quimioterapia Adyuvante



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
KEYTRUDA	506	422	372	308	227	158	71	61	27	16	1	0
Placebo	504	422	349	272	206	134	58	47	17	15	1	0

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYNOTE-048: Estudio controlado de monoterapia de primera línea o en tratamiento de combinación en HNSCC

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-048, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo, realizado en 882 pacientes con HNSCC metastásico o recurrente histológicamente confirmado de la cavidad oral, faringe o laringe que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad recurrente o metastásica y quienes eran considerados sensibles al platino como incurables por tratamientos locales. Fueron inelegibles para el estudio pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran tratamiento sistémico dentro de los dos años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS \geq 50% o <50%) según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, estado de VPH (positivo o negativo) y un PS del ECOG (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas
- 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas, de 5 mg/mL/min de AUC de carboplatino cada 3 semanas o 100 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas, y 1,000 mg/m²/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo 6 ciclos de platino y 5-FU)
- 400 mg/m² de cetuximab, de carga y después 250 mg/m² una vez a la semana, de 5 mg/mL/min de AUC de carboplatino cada 3 semanas o 100 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas, y 1,000 mg/m²/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo 6 ciclos de platino y 5-FU)

Información para Prescribir Amplia

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. La evaluación del estado tumoral se realizó a la Semana 9 y después cada 6 semanas durante el primer año, seguido de cada 9 semanas a lo largo de los 24 meses. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado tumoral de PD-L1 de los pacientes de acuerdo con una CPS, usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx utilizando las muestras de tumor utilizadas para la aleatorización.

Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron OS y PFS evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) probado secuencialmente en el subgrupo de pacientes con una CPS ≥ 20 , el subgrupo de pacientes con una CPS ≥ 1 y en la población general.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94); 36% de 65 años o mayores; 83% masculinos, 73% blancos y 20% asiáticos; 61% con un PS del ECOG de 1; y 79% eran fumadores previos/actuales. Veintidos por ciento (22%) de los pacientes fueron positivos a VPH, 23% tenían una expresión de PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$, y 95% tenían enfermedad estadio IV (estadio IVa 19%, estadio IVb 6%, y estadio IVc 70%). El ochenta y cinco por ciento (85%) de los tumores de los pacientes tenían expresión de PD-L1 con una CPS ≥ 1 y el 43% tenían una CPS ≥ 20 .

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos asignados al azar a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis intermedio preespecificado en la población general. La tabla 13 y la figura 18 resumen los resultados claves de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Tabla 13: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg Cada 3 semanas Platino FU n=281	Cetuximab Platino FU n=278
OS		
Número (%) de pacientes con evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor de p [†]	0.00335	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (87%)	253 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor de p [†]	0.16971	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR ^s (IC del 95%)	35.6% (30.0, 41.5)	36.3% (30.7, 42.3)
Tasa de respuesta completa	6%	3%
Tasa de respuesta parcial	30%	33%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

[†] Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

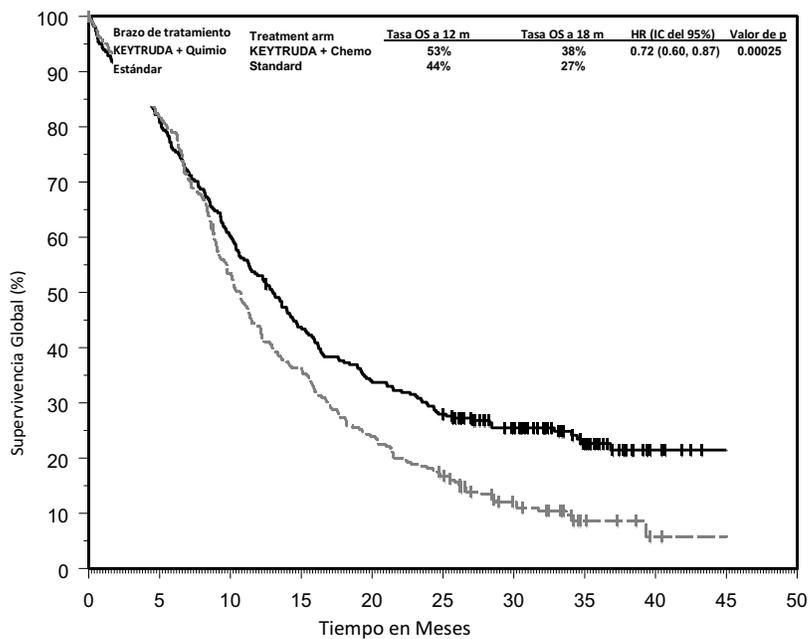
Información para Prescribir Amplia

‡ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

En el análisis de OS final preespecificado para la población ITT, la Hazard ratio instantánea fue de 0.72 (IC del 95%: 0.60, 0.87). Además, KEYNOTE-048 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los subgrupos de pacientes con PD-L1 con una CPS ≥ 1 (HR=0.65, IC del 95%: 0.53, 0.80) y con una CPS ≥ 20 (HR=0.60, IC del 95%: 0.45, 0.82).

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048*



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
KEYTRUDA + Quimio:	281	227	169	122	94	77	55	29	5	0
Tratamiento. Estándar:	278	227	147	100	66	45	23	6	1	0

* Mediana de seguimiento de 11.4 meses en el análisis final especificado por el protocolo

El ensayo también demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 con una CPS ≥ 1 aleatorizados a KEYTRUDA como agente único en comparación con aquellos aleatorizados a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis intermedio preespecificado. En el momento de los análisis intermedio y final, no hubo diferencias significativas en la OS entre el brazo de agente único KEYTRUDA y el brazo de control para la población general.

La tabla 14 resume los resultados de eficacia de KEYTRUDA como agente único en los subgrupos de pacientes con HNSCC con una CPS ≥ 1 y con HNSCC con una CPS ≥ 20 . La figura 19 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con HNSCC con una CPS ≥ 1 .

Tabla 14: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA como agente único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20)

Variables de Desenlace	CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=257	Cetuximab Platino FU n=255	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=133	Cetuximab Platino FU n=122
OS				
Número de eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana en meses (IC del 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)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor de p [†]	0.00855		0.00074	
PFS				
Número de eventos (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
Hazard ratio* (IC del 95%)	1.15 (0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR [‡] (IC del 95%)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
Tasa de respuesta completa	5%	3%	8%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	32%	16%	33%
Duración de la Respuesta				
Mediana en meses (rango)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

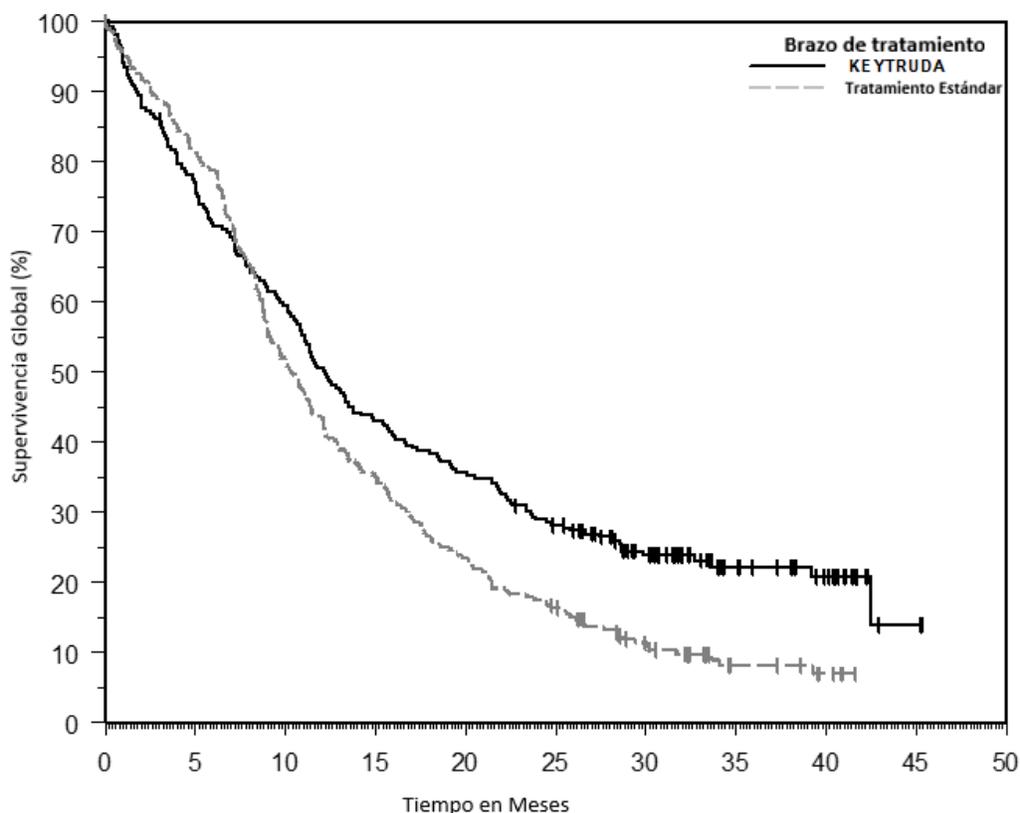
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

El análisis final de OS fue realizado para pacientes con una CPS ≥ 1 con una mediana de seguimiento de 11.4 meses desde el análisis intermedio preespecificado. La mediana de OS fue de 12.3 meses (IC del 95%: 10.8, 14.3) para KEYTRUDA como agente único y 10.3 meses (IC del 95%: 9.0, 11.5) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90).

El análisis final de OS fue realizado para pacientes con una CPS ≥ 20 con una mediana de seguimiento de 12.2 meses desde el análisis intermedio preespecificado. La mediana de OS fue de 14.8 meses (IC del 95%: 11.5, 20.6) para KEYTRUDA como agente único y de 10.7 meses (IC del 95%: 8.8, 12.8) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.58 (IC del 95%: 0.44, 0.78).

En un análisis exploratorio de subgrupo para pacientes con HNSCC con una CPS 1-19 en el momento del análisis de OS final preespecificado, la mediana de OS fue de 10.8 meses (IC del 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA como agente único y 10.1 meses (IC del 95%: 8.7, 12.1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.86 (IC del 95%: 0.66, 1.12).

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global para KEYTRUDA como agente único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1)*



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
KEYTRUDA:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Tratamiento Estándar:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

* En el momento del análisis final especificado por el protocolo.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYNOTE-204: Estudio controlado en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) en recaída o refractario

KEYNOTE-204 fue un estudio clínico aleatorizado, abierto, controlado con activo, realizado en 304 pacientes con cHL en recaída o refractario. Los pacientes inelegibles para este estudio fueron aquellos con neumonitis activa no infecciosa, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas en inglés para *hematopoietic stem cell transplant*) en los últimos 5 años (o >5 años, pero con síntomas de GVHD [enfermedad de injerto contra huésped, por las siglas en inglés para *graft versus host disease*]), enfermedad autoinmune activa, alguna condición médica que requiriera inmunosupresión, o una infección activa que requiriera tratamiento sistémico. La aleatorización se estratificó por auto-SCT (autotrasplante de células madre, por las siglas en inglés para *autologous stem-cell transplantation*) previo (sí vs. no) y por estado de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario vs. recaída en menos de 12 meses después de completar el tratamiento vs. recaída en 12 meses o más después de completar el tratamiento). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA IV cada 3 semanas
- 1.8 mg/kg de brentuximab vedotina (BV) IV cada 3 semanas

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA IV cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Las mediciones

Información para Prescribir Amplia

de resultados principales de eficacia fueron PFS y ORR medidas por BICR de acuerdo con los criterios revisados del International Working Group (IWG) de 2007.

Entre los pacientes del KEYNOTE-204, las características basales fueron mediana de edad de 35 años (16% de 65 años o mayores); 57% masculinos; 77% blancos y 61% y 38% con un PS del ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para cHL fue de 2 (rango 1 a 11). El 42% eran refractarios al último tratamiento previo y 29% tenían enfermedad primaria refractaria. El 37% se habían sometido a un auto-HSCT previamente, 5% habían recibido BV previamente y 39% habían recibido radioterapia previamente.

La mediana de seguimiento para los 151 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 24.9 meses (rango: 1.8 a 42.0 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 15.

Tabla 15: Resultados de Eficacia en Pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico Refractario o en Recaída

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=151	Brentuximab vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas n=153
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	81 (54%)	88 (58%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor de p [†]	0.0027	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (IC del 95%)	66% (57.4, 73.1)	54% (46.0, 62.3)
Respuesta completa	25%	24%
Respuesta parcial	41%	30%
Valor de p [§]	0.0225	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)
Número (% [¶]) de pacientes con duración ≥6 meses	66 (80%)	34 (60%)
Número (% [¶]) de pacientes con duración ≥12 meses	48 (62%)	23 (50%)
Número (% [¶]) de pacientes con duración ≥24 meses	11 (47%)	7 (43%)

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

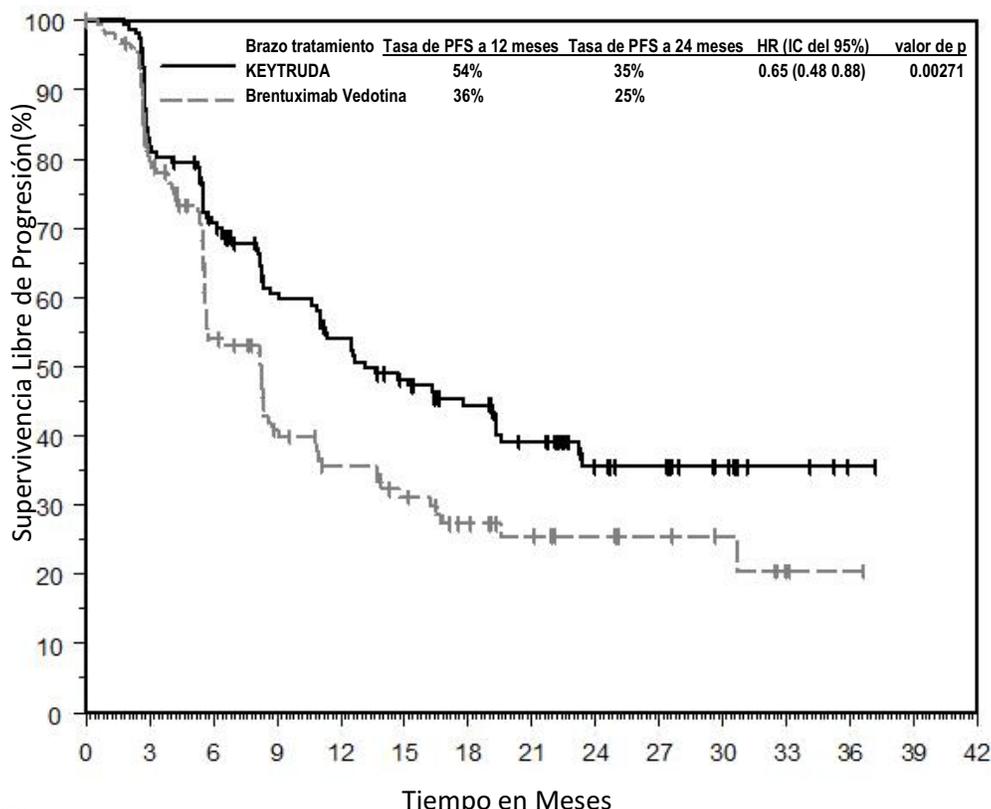
† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Con base en pacientes con mejor respuesta global para respuesta completa o para respuesta parcial

§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por auto-SCT previo y estado de la enfermedad

¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-204



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
KEYTRUDA:	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
Brentuximab Vedotina:	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

Los resultados reportados por los pacientes (PROs, por las siglas en inglés para *patient-reported outcomes*) se evaluaron usando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en el estado global de salud EORTC QLQ-C30/QoL en pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con BV (HR 0.40; IC del 95%: 0.22-0.74). Después de 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron una mejoría en el estado global de salud/QoL comparado con pacientes que recibieron BV, los cuales mostraron una disminución (diferencia en los promedios de Mínimos Cuadrados [LS]=8.60; IC del 95%: 3.89, 13.31; valor nominal de p bilateral=0.0004). Estos resultados deben ser interpretados en el contexto del diseño abierto del estudio y, por tanto, tomarse con precaución.

Carcinoma Urotelial

KEYNOTE-052: Estudio abierto en pacientes con carcinoma urotelial inelegibles para quimioterapia que contiene cisplatino

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-052, un estudio multicéntrico, abierto, de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que eran inelegibles para quimioterapia que contiene cisplatino. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por una progresión subsecuente de la enfermedad y ser administrado hasta

Información para Prescribir Amplia

por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, después cada 6 semanas a lo largo del primer año, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones principales de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1 y duración de la respuesta. Se reporta la eficacia para pacientes que tuvieron la oportunidad de al menos 2 escaneos post basales que representa al menos 4 meses de seguimiento.

Entre los 370 pacientes con carcinoma urotelial que no eran elegibles para quimioterapia que contiene cisplatino, las características basales fueron: mediana de la edad de 74 años (82% de 65 años o mayores); 77% masculinos, 89% blancos y 7% asiáticos. El 88% tenían enfermedad M1 y 12% tenían enfermedad M0. El 85% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 21% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad de cisplatino incluyeron: depuración de creatinina basal <60 mL/min (50%), con un PS del ECOG de 2 (32%), con un PS del ECOG de 2 y depuración de creatinina basal <60 mL/min (9%) y otras (insuficiencia cardíaca Clase III, neuropatía periférica Grado 2 o mayor y pérdida auditiva Grado 2 o mayor; 9%). El 90% de los pacientes no tenían exposición previa al tratamiento y el 10% recibió quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante basada en platino. El 81% tenían un tumor primario en el tracto inferior y el 19% de los pacientes tenían un tumor primario en el tracto superior.

Entre los 370 pacientes, 30% (n=110) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una puntuación combinada positiva (CPS) mayor o igual a 10. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 110 pacientes fueron: mediana de edad de 73 años, 68% masculinos y 87% blancos. El 82% tenían enfermedad M1 y 18% tenían enfermedad M0. El 81% tenían un tumor primario en el tracto inferior y 18% de los pacientes tenían un tumor primario en el tracto superior. El 76% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 11% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad de cisplatino incluyeron: 45% con medición basal de depuración de creatinina <60 mL/min, 37% con un PS del ECOG de 2, 10% con ECOG 2 y medición basal de la depuración de creatinina <60 mL/min y 8% con otras razones (insuficiencia cardíaca Clase III, neuropatía periférica Grado 2 o mayor y pérdida auditiva Grado 2 o mayor). El 90% de los pacientes no tenían exposición previa al tratamiento y 10% recibieron previamente quimioterapia adyuvante o neoadyuvante basada en platino.

Los resultados de eficacia en el análisis final basados en una mediana de tiempo de seguimiento de 11.4 meses (rango: 0.1, 41.2 meses) para todos los pacientes se resumen en la tabla 16. La información presentada para sujetos con PD-L1 con una CPS ≥ 10 está basada en un análisis de subgrupo en un estudio de un solo brazo. Está en curso un estudio aleatorizado, controlado confirmatorio.

Tabla 16: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Inelegibles para Quimioterapia que Contiene Cisplatino

Variables de Desenlace	Todos los Sujetos n=370	PD-L1 con una CPS ≥ 10 n=110
Tasa de Respuesta Objetiva*		
ORR % (IC del 95%)	28.6% (24.1, 33.5)	47.3 (37.7, 57.0)
Tasa de control de la enfermedad [†]	46.8%	67.3%
Respuesta completa	8.9%	20.0%
Respuesta parcial	19.7%	27.3%
Enfermedad estable	18.1%	20%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	30.1 (1.4+, 35.9+)	No alcanzado (1.4+, 35.4+)
% con duración ≥ 6 meses	81% [‡]	82%
Tiempo hasta la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.3, 9.0)	2.1 (1.3, 4.7)

Información para Prescribir Amplia

PFS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	2.2 (2.1, 3.4)	4.9 (3.8, 10.8)
Tasa de PFS a 6 meses	33.4%	49%
OS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	11.3 (9.7, 13.1)	18.5 (12.2, 28.5)
Tasa de OS a 6 meses	67%	76%

* Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1

† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 85 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga

KEYNOTE-045: Estudio controlado en pacientes con carcinoma urotelial tratados previamente con quimioterapia que contiene platino

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-045, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), con control activo, en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia que contiene platino. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes esquemas de quimioterapia, todos administrados intravenosamente cada 3 semanas (n=272): 175 mg/m² de paclitaxel (n=84), 75 mg/m² de docetaxel (n=84), o 320 mg/m² de vinflunina (n=87). Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por progresión subsecuente de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la aleatorización, después cada 6 semanas a lo largo del primer año, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones principales de eficacia fueron OS y PFS, evaluadas por BICR por RECIST 1.1. Las mediciones adicionales de eficacia fueron ORR, evaluada por BICR por RECIST 1.1 y duración de la respuesta.

Entre los 542 pacientes aleatorizados, las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 66 años (rango: 26 a 88); 58% de 65 años o mayores; 74% masculinos; 72% blancos y 23% asiáticos; 57% con un PS del ECOG de 1 o mayor; 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 34% con metástasis hepáticas. El 86% tenían un tumor primario en el tracto inferior y 14% tenían un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes tenían progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante que contiene platino como la línea más reciente de terapia. El 21% había recibido 2 o más esquemas sistémicos previos en el entorno metastásico. El 76% de los pacientes recibieron cisplatino previamente, 23% tenían carboplatino previamente y el 1% fue tratado con otros esquemas basados en platino.

En un análisis intermedio preespecificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 270 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 10.3 meses. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en OS y ORR para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia (ver tabla 17). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a PFS. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 17.

Tabla 17: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Tratado Previamente con Quimioterapia

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor de p [†]	0.002	
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
PFS[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	218 (81%)	219 (81%)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor de p [†]	0.416	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Tasa de Respuesta Objetiva[‡]		
ORR % (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	14%	8%
Valor de p [§]	0.001	
Duración de la Respuesta^{‡,¶}		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
Número (% [#]) de pacientes con duración ≥6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (% [#]) de pacientes con duración ≥12 meses	14 (68%)	3 (35%)

* Hazard ratio (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen

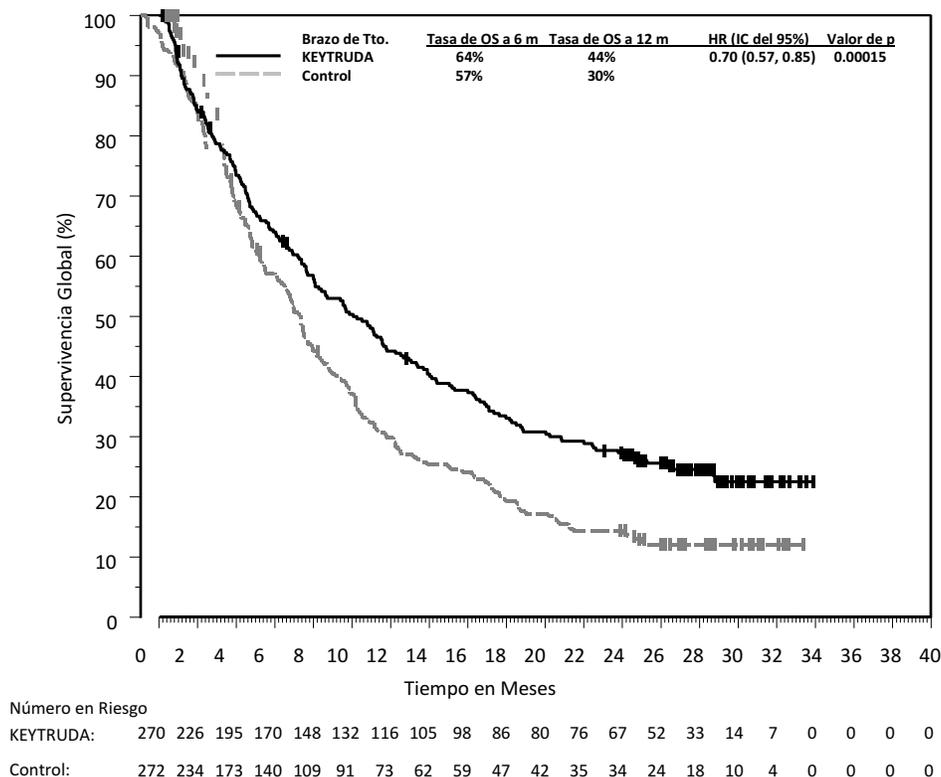
¶ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial

Con base en estimación de Kaplan-Meier

El análisis final de OS se realizó 13.6 meses después del análisis intermedio con 419 eventos en pacientes (200 para KEYTRUDA y 219 para quimioterapia). La mediana de OS fue de 10.1 meses (IC del 95%: 8.0, 12.3) para KEYTRUDA y 7.3 meses (IC del 95%: 6.1, 8.1) para quimioterapia. La HR para OS fue de 0.70 (IC del 95%: 0.57, 0.85; p<0.001). Ver la figura 21. En el análisis final no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a PFS.

En el análisis final, entre los 57 pacientes con respuesta que recibieron KEYTRUDA vs. 30 pacientes con respuesta que recibieron quimioterapia, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (rango 1.6+ a 30.0+ meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA vs. 4.4 meses (rango 1.4+ a 29.9+ meses) en pacientes que recibieron quimioterapia. En los pacientes que recibieron KEYTRUDA, 84% tenían respuestas de 6 meses o más largas y 68% tenían respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) vs. 47% que tenían respuestas de 6 meses o más largas y 35% que tenían respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) en pacientes que recibieron quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron 9% y 12%, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA vs. 3% y 8%, respectivamente en pacientes que recibieron quimioterapia.

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-045 (Población con Intención de Tratar)



Los resultados reportados por los pacientes (PROs) fueron evaluados utilizando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en la puntuación del estado general de salud/QoL del EORTC QLQ-C30 para pacientes tratados con pembrolizumab, en comparación con la elección de quimioterapia hecha por el investigador (HR 0.70; IC del 95% 0.55-0.90). Con más de 15 semanas de seguimiento, pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron puntuaciones estables en el estado general de salud/QoL, mientras que aquellos tratados con la elección de quimioterapia hecha por el investigador tuvieron una declinación en las puntuaciones de estado general de salud/QoL. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño abierto del estudio y por lo tanto ser considerados con cautela.

Cáncer Gástrico

KEYNOTE-811: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con cáncer gástrico positivo para HER2 sin exposición previa a tratamiento

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-811, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que fue diseñado para incluir a 692 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica (GEJ), positivo para HER2, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad metastásica. Fueron inelegibles pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera de tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), esquema de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX] y región geográfica (Europa/Israel/Norteamérica/Australia, Asia o Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio, excepto capecitabina oral, fueron administrados como una infusión intravenosa para cada ciclo de 3 semanas:

Información para Prescribir Amplia

- 200 mg de KEYTRUDA, 8 mg/kg de trastuzumab en la primera infusión y 6 mg/kg en ciclos subsecuentes, seguido por la elección del investigador de quimioterapia de combinación de 80 mg/m² de cisplatino hasta por 6 ciclos y 800 mg/m²/día de 5-FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m² de oxaliplatino hasta por 6-8 ciclos y 1,000 mg/m² de capecitabina bid (dos veces al día, por las siglas en latín para *bis in die*) durante 14 días (CAPOX). KEYTRUDA se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.
- Placebo, 8 mg/kg de trastuzumab en la primera infusión y 6 mg/kg en ciclos subsecuentes, seguido por la elección del investigador de quimioterapia de combinación de 80 mg/m² de cisplatino hasta por 6 ciclos y 800 mg/m²/día de 5-FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m² de oxaliplatino hasta por 6-8 ciclos y 1,000 mg/m² de capecitabina bid durante 14 días (CAPOX). El placebo se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con KEYTRUDA, trastuzumab y quimioterapia o placebo, trastuzumab y quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. El tratamiento se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y obteniendo beneficio clínico según lo determinado por el investigador. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia evaluadas fueron ORR y DoR (duración de la respuesta, por las siglas en inglés para *duration of response*) por BICR utilizando RECIST 1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones blanco y un máximo de 5 lesiones blanco por órgano.

En el momento del análisis, se evaluaron ORR y DoR para los primeros 264 pacientes entre un total de 434 pacientes aleatorizados, incluyendo 133 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 131 en el brazo de placebo. De acuerdo con el diseño estadístico del estudio, no se evaluaron OS y PFS en este análisis intermedio. Entre los 264 pacientes, las características de la población fueron: mediana de la edad de 62 años (rango: 19 a 84), 41% de 65 años o mayores; 82% masculinos; 63% blancos, 31% asiáticos y 0.8% negros; 47% con PS del ECOG de 0 y 53% con PS del ECOG de 1. El 97% de los pacientes tenían enfermedad metastásica (etapa IV) y 3% tenían enfermedad localmente avanzada no resecable. El 87% tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 . El 91% (n=240) tenían tumores que no eran MSI-H, 1% (n=2) tenían tumores que eran MSI-H y en 8% (n=22) no se conocía el estado. El 87% de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 18.

Tabla 18: Resultados de Eficacia para KEYNOTE-811

VARIABLES DE DESENLAJE	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Quimioterapia con Fluoropirimidina y Platino n=133	Placebo Trastuzumab Quimioterapia con Fluoropirimidina y Platino n=131
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR* (IC del 95%)	74.4% (66.2, 81.6)	51.9% (43, 60.7)
Tasa de respuesta completa	11.3%	3.1%
Tasa de respuesta parcial	63.2%	48.9%
Diferencia (IC del 95%)	22.7 (11.2, 33.7)	
Valor de p [†]	0.00006	
Duración de la Respuesta	n=99	n=68
Mediana en meses (rango)	10.6 (1.1+, 16.5+)	9.5 (1.4+, 15.4+)
% con duración ≥6 meses [‡]	70.3%	61.4%
% con duración ≥9 meses [‡]	58.4%	51.1%

* Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

† Valor de p unilateral con base en el método estratificado de Miettinen y Nurminen (comparado con un nivel de significancia de 0.002)

‡ Con base en la estimación de Kaplan-Meier

Cáncer Esofágico

KEYNOTE-590: Primera línea de tratamiento para Cáncer Esofágico/de la Unión Gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-590, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 749 pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para carcinoma esofágico y de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico. Se requirió que todos los pacientes tuvieran especímenes de tumor para realizar la prueba de PD-L1 en un laboratorio central; el estado de PD-L1 se determinó usando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad activa autoinmune, alguna condición médica que requiriera inmunosupresión, o con adenocarcinoma conocido de la unión gastroesofágica positivo a HER2. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas vs. adenocarcinoma), región geográfica (Asia vs. no-Asia) y con un PS del ECOG (0 vs. 1).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrados por perfusión intravenosa:

- 200 mg de KEYTRUDA en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas, en combinación con 80 mg/m² de cisplatino IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos y 800 mg/m² de 5-FU IV por día del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o por administración estándar local de 5-FU, hasta por 24 meses.
- Placebo en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas, en combinación con 80 mg/m² de cisplatino IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos y 800 mg/m² de 5-FU IV por día del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o por administración estándar local de 5-FU, hasta por 24 meses.

El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA se les permitió continuar con el tratamiento posterior a la progresión de la enfermedad definida según los criterios de irRECIST 1.1 siempre y cuando estuvieran clínicamente estables hasta que se confirmara la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad con al menos 4 semanas después con estudios de imagen repetidos. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado

Información para Prescribir Amplia

tumoral se realizó cada 9 semanas. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron OS y PFS, evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron ORR y DoR de acuerdo con RECIST 1.1 y evaluadas por el investigador.

Las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 27 a 94), 43% de 65 años y mayores; 83% masculinos; 37% blancos y 53% asiáticos; 40% tenían un PS del ECOG de 0 y 60% tenían un PS del ECOG de 1. El 91% tenían enfermedad M1 y el 9% tenían enfermedad M0. El 73% tenían histología tumoral de carcinoma de células escamosas y el 27% de adenocarcinoma.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, demostró una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa en OS y PFS al compararse con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en participantes sin tratamiento previo con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico. Los resultados evaluados por el investigador fueron consistentes con el BICR.

La tabla 19 resume las mediciones clave de eficacia para KEYNOTE-590. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS se muestran en las figuras 22 y 23.

Tabla 19: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Esofágico Localmente Avanzado No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-590

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	Placebo
	Cisplatino 5-FU n=373	Cisplatino 5-FU n=376
OS		
Número (%) de pacientes con evento	262 (70.2%)	309 (82.2%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.73 (0.62, 0.86)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
PFS[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	297 (79.6%)	333 (88.6%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.65 (0.55, 0.76)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva[‡]		
ORR % (IC del 95%)	45% (39.9, 50.2)	29.3% (24.7, 34.1)
Número (%) de respuestas completas	24 (6.4%)	9 (2.4%)
Número (%) de respuestas parciales	144 (38.6%)	101 (26.9%)
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	<0.0001	
Duración de la Respuesta^{‡,§}		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)
Número (%*) de pacientes con duración ≥6 meses	117 (73.5%)	50 (50.4%)
Número (%*) de pacientes con duración ≥12 meses	60 (38.6%)	16 (17.8%)
Número (%*) de pacientes con duración ≥18 meses	35 (29.4%)	5 (7.7%)

* Con base en estimación de Kaplan-Meier

Información para Prescribir Amplia

- † Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
 ‡ Evaluado por el investigador usando RECIST 1.1
 § Con base en pacientes con mejores respuestas globales, ya sea como respuestas completas o respuestas parciales confirmadas

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590

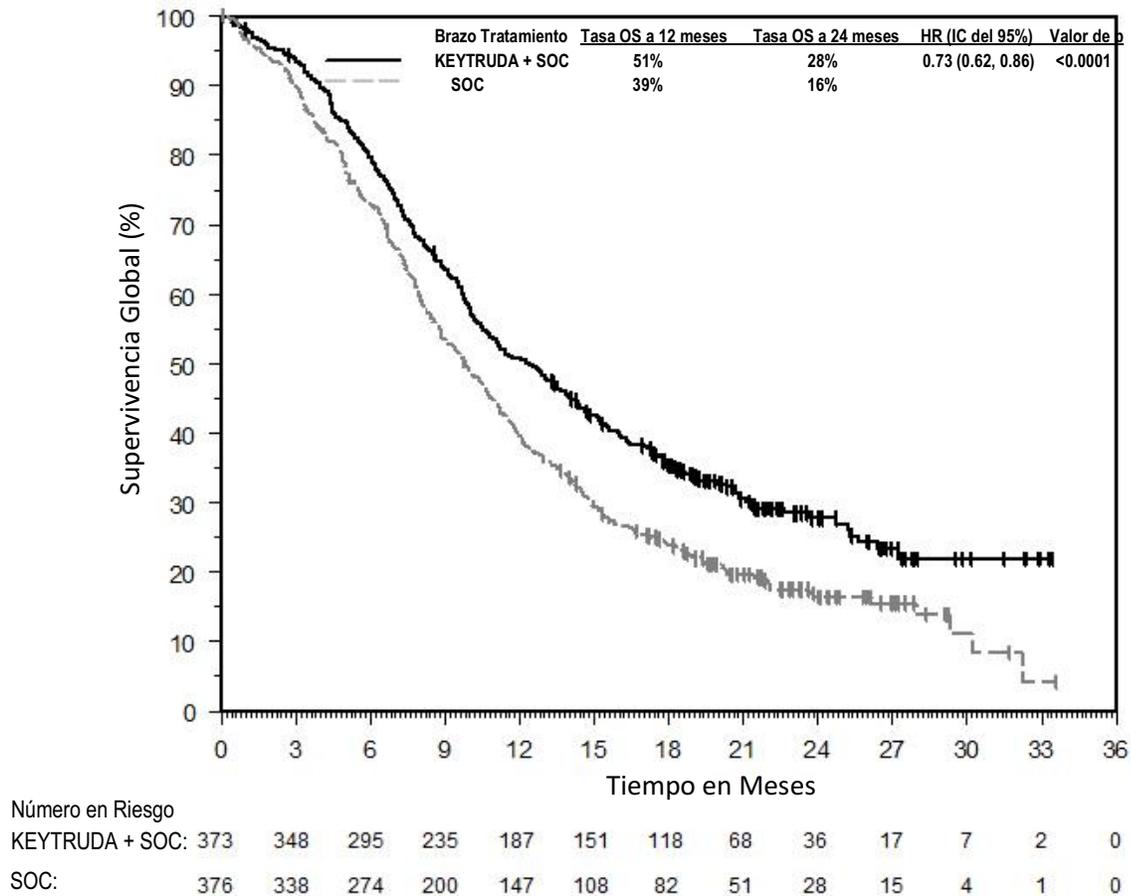
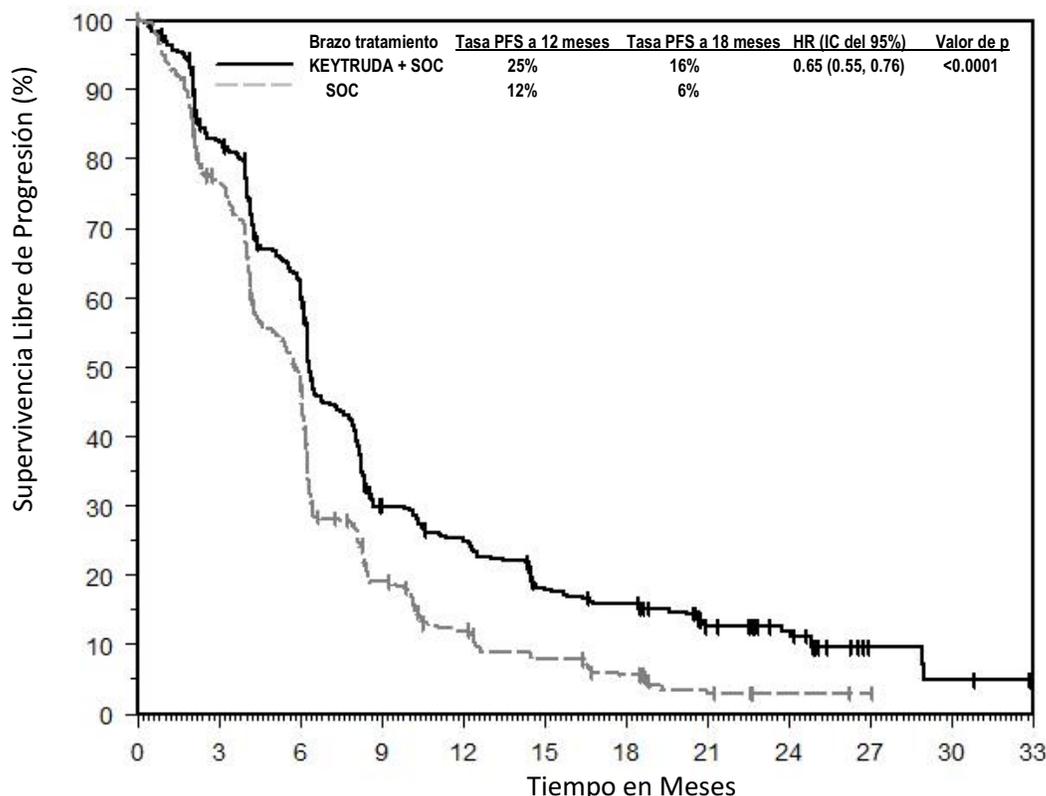


Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA + SOC:	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
SOC:	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

Cáncer Esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico tratado previamente

KEYNOTE-181: Estudio controlado en pacientes con cáncer esofágico tratados previamente con tratamiento sistémico

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-181, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo, que incluyó a 628 pacientes con cáncer esofágico recurrente, localmente avanzado o metastásico que progresaron estando bajo o después de un tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. Se requería que los pacientes con cáncer esofágico positivo para HER2/neu recibieran tratamiento aprobado dirigido a HER2/neu. Se requirió que todos los pacientes tuvieran muestras de tumor para la prueba PD-L1 en un laboratorio central; el estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmune activa o alguna condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir una dosis de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados intravenosamente: 80-100 mg/m² de paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas, 75 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas o 180 mg/m² de irinotecan cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas esofágicas [ESCC, por las siglas en inglés para *esophageal squamous cell carcinoma*] vs. adenocarcinoma esofágico [EAC, por las siglas en inglés para *esophageal adenocarcinoma*] / EAC Siewert tipo I de la unión gastroesofágica [GEJ], y región geográfica (Asia vs. ex-Asia). El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o hasta la progresión

Información para Prescribir Amplia

de la enfermedad. Se permitió que los pacientes aleatorizados para KEYTRUDA continuaran más allá de la primera progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 (modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) si se encontraban clínicamente estable hasta la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad confirmada al menos 4 semanas después con repetición de imágenes. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas. La medición de resultados principales de eficacia fue OS evaluada en las siguientes poblaciones co-primarias: pacientes con ESCC, pacientes con tumores que expresan PD-L1 con una CPS ≥ 10 y todos los pacientes aleatorizados. Mediciones adicionales de eficacia fueron PFS, ORR y DoR de acuerdo con RECIST 1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, evaluado por BICR.

Un total de 628 pacientes, fueron incluidos y aleatorizados a KEYTRUDA (n=314) o al tratamiento de elección del investigador (n=314). De estos 628 pacientes, 167 (27%) tenían ESCC que expresaba PD-L1 con una CPS ≥ 10 . De estos 167 pacientes, 85 pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA y 82 pacientes al tratamiento de elección del investigador [paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecan (n = 13)]. Las características basales de estos 167 pacientes fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 33 a 80), 51% de 65 años o mayores, 84% masculinos; 32% blancos y 68% asiáticos; 38% tenían PS del ECOG de 0 y 62% tenían PS del ECOG de 1. El 90% tenían enfermedad M1 y 10% tenían enfermedad M0. Antes de la inclusión, el 99% de los pacientes recibieron tratamiento con platino y el 84% también habían recibido tratamiento con fluoropirimidina. El 33% de los pacientes recibieron tratamiento previo con un taxano.

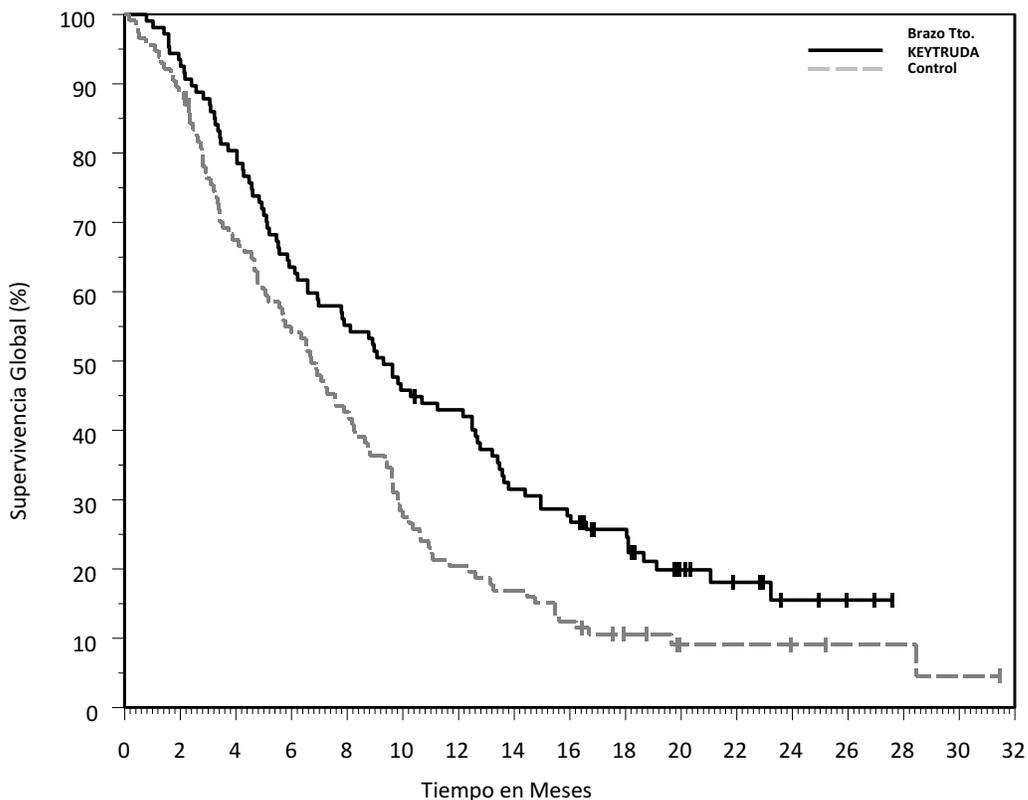
La HR de OS observada fue de 0.77 (IC del 95%: 0.63, 0.96) en pacientes con ESCC, 0.70 (IC del 95%: 0.52, 0.94) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 con una CPS ≥ 10 , y 0.89 (IC del 95%: 0.75, 1.05) en todos los pacientes aleatorizados. En un examen más detallado en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 (CPS ≥ 10), se observó una mejoría en OS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con quimioterapia. La tabla 20 y la figura 24 resumen las mediciones clave de eficacia para los pacientes con ESCC con una CPS ≥ 10 del KEYNOTE-181.

Tabla 20: Resultados de Eficacia en Pacientes con ESCC recurrente o metastásico (CPS ≥ 10) en KEYNOTE-181

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=85	Quimioterapia n=82
OS		
Número (%) de pacientes con evento	68 (80%)	72 (88%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.64 (0.46, 0.90)	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	76 (89%)	76 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.66 (0.48, 0.92)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR % (IC del 95%)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Número (%) de respuestas completas	4 (5)	1 (1)
Número (%) de respuestas parciales	15 (18)	5 (6)
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	9.3 (2.1+, 18.8+)	7.7 (4.3, 16.8+)

* Con base en el modelo de regresión estratificado de Cox por área geográfica (Asia vs. ex-Asia)

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-181 (ESCC con una CPS ≥ 10)



Número en Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
KEYTRUDA:	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0	0
Control:	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1	0

Cáncer con Inestabilidad Microsatelital Alta

KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158 Estudios abiertos en pacientes con MSI-H, incluyendo cáncer por deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR), que han recibido tratamiento previo

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en 155 pacientes con cáncer con MSI-H o dMMR incluidos en dos estudios Fase II, multicéntricos, no aleatorizados, abiertos, de multicohortes (KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158). Independientemente de la histología, el estado tumoral MSI o MMR fue determinado utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por las siglas en inglés para *polymerase chain reaction*) o inmunohistoquímica (IHC, por las siglas en inglés para *immunohistochemistry*), respectivamente. Se evaluó la eficacia en 61 pacientes incluidos en KEYNOTE-164, con cáncer colorrectal (CRC, por las siglas en inglés para *colorectal cancer*) avanzado con MSI-H o dMMR que progresó después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. También se evaluó la eficacia en 94 pacientes incluidos en KEYNOTE-158 con cáncer no colorrectal (no-CRC) avanzado con MSI-H o dMMR, que tenían progresión de la enfermedad después de tratamiento previo. Pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión fueron inelegibles en cada uno de los estudios.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o hasta la progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por una progresión subsecuente de la enfermedad y administrarse hasta

Información para Prescribir Amplia

por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral en KEYNOTE-164 se realizó cada 9 semanas y en KEYNOTE-158 cada 9 semanas a lo largo del primer año, después cada 12 semanas. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta de acuerdo con RECIST 1.1.

Entre los 155 pacientes con cáncer MSI-H, las características basales fueron: mediana de la edad de 60 años (40% de 65 años o mayores); 55% masculinos; 78% blancos; 20% asiáticos; y PS del ECOG de 0 (49%) y 1 (51%). El 93% de los pacientes tenían enfermedad M1 y 6% tenían enfermedad M0. El 90% de los pacientes con CRC y 51% de los pacientes no-CRC recibieron dos o más líneas previas de tratamiento.

El tiempo de la mediana de seguimiento para los 155 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 9.7 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 21 y la tabla 22.

Tabla 21: Resultados de Eficacia para pacientes con Cáncer MSI-H

VARIABLES DE DISEÑALACE	n=155
Tasa de Respuesta Objetiva*	
ORR % (IC del 95%)	34% (26, 42)
Respuesta completa	3%
Respuesta parcial	31%
Enfermedad estable	22%
Tasa de control de la enfermedad [†]	55%
Duración de la Respuesta*	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2.1+, 12.5+)
% con duración ≥6 meses	98% [‡]
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.3, 10.4)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	4.2 (2.5, 6.3)
Tasa de PFS a 6 meses	46%
Tasa de PFS a 9 meses	40%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado
Tasa de OS a 6 meses	80%
Tasa de OS a 9 meses	73%

* Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1

† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

‡ Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 32 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga

Tabla 22: Resultados de Eficacia en CRC y No-CRC

VARIABLES DE DISEÑALACE	CRC n=61	No-CRC* N=94
Tasa de Respuesta Global[†]		
ORR % (IC del 95%)	28% (17, 41)	37% (28, 48)
Duración de la Respuesta[†]		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2.9+, 12.5+)	No alcanzado (2.1+, 10.7+)

* Incluye tipo de tumor (n): endometrial (24), gástrico (13), intestino delgado (13), pancreático (10), colangiocarcinoma (9), mesotelioma (3), pulmonar de células pequeñas (3), adrenocortical (3), cervicouterino (2), neuroendocrino (2), tiroideo (2), urotelial (2), cerebral (1), ovárico (1), próstata (1), retroperitoneal (1), glándula salival (1), sarcoma (1), testicular (1), tonsilar (1)

† Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1

Cáncer Colorrectal

KEYNOTE-177: Estudio clínico controlado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CRC MSI-H o dMMR

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-177, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo que incluyó a 307 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR, no reseca o metastásico, sin tratamiento previo. El estado MSI o dMMR del tumor se determinó localmente utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune o con alguna condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA IV cada 3 semanas o uno de los siguientes esquemas de quimioterapia, a elección del investigador, administrada IV cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y FU) o mFOLFOX6 en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: 85 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² de leucovorina (o 200 mg/m² de levoleucovorina) y 400 mg/m² de FU en bolo en el Día 1, seguido por 2,400 mg/m² de FU durante 46-48 horas. 5 mg/kg de bevacizumab en el Día 1 o 400 mg/m² de cetuximab en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m² cada semana.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: 180 mg/m² de irinotecan, 400 mg/m² de leucovorina (o 200 mg/m² de levoleucovorina) y 400 mg/m² de FU en bolo en el Día 1, seguido por 2,400 mg/m² de FU durante 46-48 horas. 5 mg/kg de bevacizumab en el Día 1 o 400 mg/m² de cetuximab en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m² cada semana.

El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por el investigador, o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas. A los pacientes que se aleatorizaron al grupo de quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento de la progresión de la enfermedad. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron PFS evaluada por BCIR de acuerdo con RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios fueron ORR y DoR.

Un total de 307 pacientes fueron incluidos y aleatorizados para recibir KEYTRUDA (n=153) o quimioterapia (n=154). Las características a nivel basal de estos 307 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango 24 a 93), 47% de 65 años o mayores; 50% masculinos; 75% blancos y 16% asiáticos; 52% tenían un PS del ECOG de 0 y 48% tenían un PS del ECOG de 1. Estado de mutación: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 pacientes tratados con quimioterapia, 56% recibieron mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab y 44% recibieron FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en PFS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia en un análisis intermedio. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de OS, con 12 meses adicionales de seguimiento, en el cual 60% de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia habían cruzado para recibir tratamientos subsecuentes anti-PD-1/PD-L1 incluyendo KEYTRUDA. La mediana de seguimiento fue de 38.1 meses (rango: 0.2 a 58.7 meses). La tabla 23 y las figuras 25 y 26 resumen las mediciones principales de eficacia para KEYNOTE-177.

Tabla 23: Resultados de Eficacia para el Tratamiento de Primera Línea en Pacientes con CRC MSI-H en KEYNOTE-177

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.60 (0.45, 0.80)	
Valor de p [†]	0.0002	
OS[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Hazard ratio (IC del 95%)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor de p [§]	0.0359	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (IC del 95%)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
Tasa de respuesta completa	11%	4%
Tasa de respuesta parcial	33%	29%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	NR (2.3+ - 41.4+)	10.6 (2.8 – 37.5+)
% de pacientes con duración ≥6 meses [¶]	97%	88%
% de pacientes con duración ≥12 meses [¶]	85%	44%
% de pacientes con duración ≥24 meses [¶]	83%	35%

* Con base en el modelo de regresión de Cox

† Con base en la prueba de rango logarítmico (comparada a un nivel de significancia de 0.0117)

‡ Con base en el análisis final

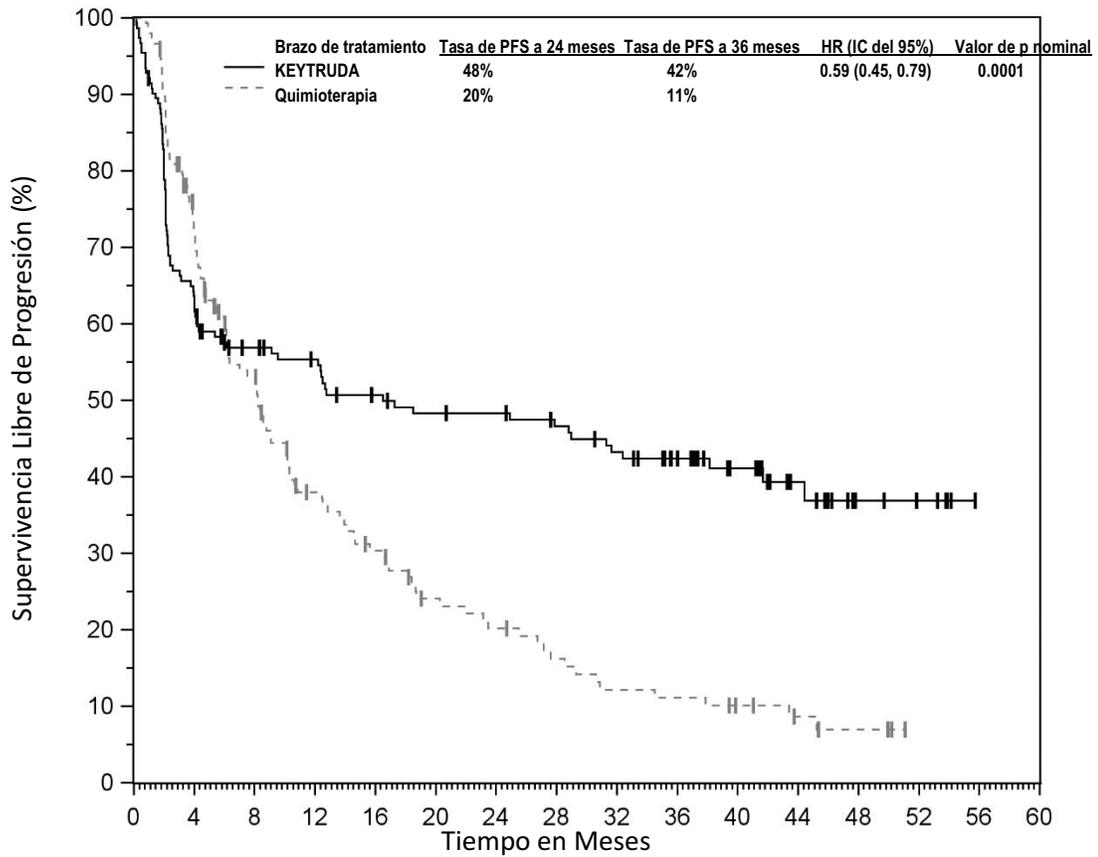
§ Sin significancia estadística después del ajuste para multiplicidad

¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

NR=No alcanzado

En el análisis final, hubo un total de 203 eventos de PFS (86 para KEYTRUDA; 117 para quimioterapia). La mediana de PFS fue de 16.5 meses (IC del 95%: 5.4, 38.1) para el brazo de KEYTRUDA y 8.2 meses (IC del 95%: 6.1, 10.2) para el brazo de quimioterapia. La HR de la PFS vs. quimioterapia fue de 0.59 (IC del 95%: 0.45, 0.79, p nominal=0.0001) (figura 26). La ORR en el análisis final fue de 45% para el brazo de KEYTRUDA y 33% para el brazo de quimioterapia. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (rango: 2.3+, 53.5+) para el brazo de KEYTRUDA y 10.6 meses (rango: 2.8, 48.3+) para el brazo de quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso basadas en la estimación de Kaplan-Meier fue de 84% a los 24 meses o más en el brazo de KEYTRUDA vs. 34% en el brazo de quimioterapia.

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-177 (Población con Intención de Tratar)*

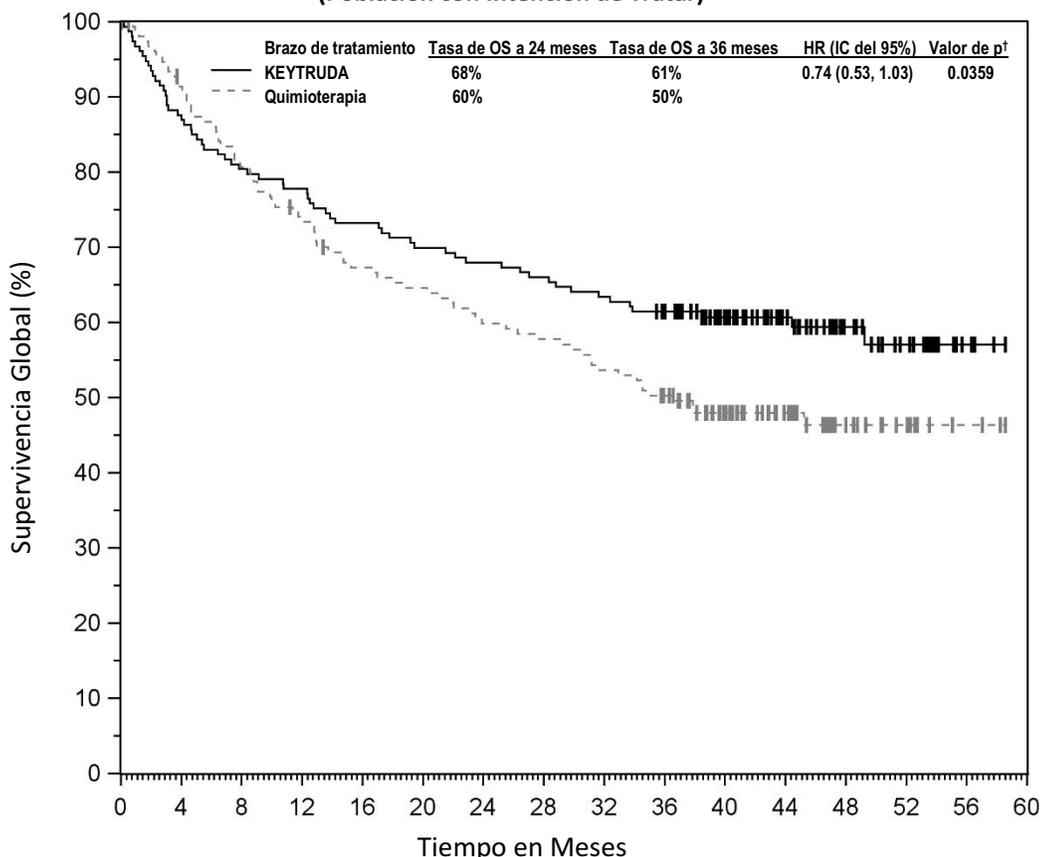


Número en Riesgo

KEYTRUDA	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Quimioterapia	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

* Al momento del análisis final especificado por el protocolo.

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-177 (Población con Intención de Tratar)*



Número en Riesgo

KEYTRUDA	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Quimioterapia	154	137	121	110	99	95	88	85	79	71	53	36	18	11	3	0

* Al momento del análisis final especificado por el protocolo.

† Sin significancia estadística después del ajuste por multiplicidad.

Los análisis exploratorios de los resultados reportados por los pacientes (PROs) usando EORTC QLQ-C30 muestran mejoría en el estado de salud global/calidad de vida, funcionamiento (p. ej., físico, de rol, social) y fatiga en pacientes tratados con KEYTRUDA comparado con una declinación para pacientes tratados con quimioterapia en la Semana 18 especificada previamente. Las mejorías observadas desde el nivel basal en el estado de salud global/calidad de vida continuaron hasta la Semana 45 para pacientes tratados con KEYTRUDA. Adicionalmente, se observó prolongación del tiempo para alcanzar el deterioro en el estado de salud global/QoL (HR 0.61; IC del 95% 0.38-0.98), en la funcionalidad física (HR 0.50; IC del 95% 0.32-0.81) y en la funcionalidad social (HR 0.53; IC del 95% 0.32-0.87) y se observó fatiga (HR 0.48; IC del 95% 0.33-0.69) para pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con quimioterapia. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto del diseño abierto del estudio y, por tanto, tomarse con precaución.

Cáncer Cervicouterino

KEYNOTE-826: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en KEYNOTE-826, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 617 pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico en primera línea que no habían sido tratados previamente con quimioterapia, excepto cuando se utilizó

Información para Prescribir Amplia

concurrentemente como un agente radio-sensibilizante. Los pacientes se incluyeron independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1.

Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requirieran tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por el estado de metástasis en el diagnóstico inicial, decisión del investigador para utilizar bevacizumab y estado de PD-L1 (CPS <1 vs. CPS 1 a <10 vs. CPS \geq 10). Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo de tratamiento 1: 200 mg de KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab
- Grupo de tratamiento 2: Placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab

El investigador seleccionó uno de los siguientes cuatro regímenes de tratamiento antes de la aleatorización:

1. 175 mg/m² de paclitaxel + 50 mg/m² de cisplatino
2. 175 mg/m² de paclitaxel + 50 mg/m² de cisplatino + 15 mg/kg de bevacizumab
3. 175 mg/m² de paclitaxel + 5 mg/mL/min de AUC de carboplatino
4. 175 mg/m² de paclitaxel + 5 mg/mL/min de AUC de carboplatino + 15 mg/kg de bevacizumab

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos de estudio fueron administrados el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podía ser administrado el Día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que se estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante el primer año, seguido por la evaluación cada 12 semanas. Las mediciones de resultado principales de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Las mediciones adicionales de resultado de eficacia fueron ORR y DoR, de acuerdo con RECIST 1.1, según lo evaluado por el investigador.

De los 617 pacientes inscritos, 548 pacientes (89%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS \geq 1. Entre estos 548 pacientes inscritos con tumores que expresan PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes fueron aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. El 63% de los 548 pacientes recibieron bevacizumab como parte del tratamiento del estudio. Las características iniciales de los 548 pacientes fueron: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16% de 65 años o mayores; 59% blancos, 18% asiáticos, 6% indios americanos o nativos de Alaska y 1% negros; 37% hispanos o latinos; 56% con PS del ECOG de 0 y 43% con PS del ECOG de 1. El 75% tenían carcinoma de células escamosas, el 21% adenocarcinoma y el 5% histología adenoescamosa, y el 32% de los pacientes tenían enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Al ingresar al estudio, el 21% de los pacientes tenían enfermedad metastásica solamente y el 79% tenían enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis a distancia, de los cuales el 39% había recibido quimiorradiación previa solamente y el 17% había recibido quimiorradiación previa más cirugía.

La tabla 24 y la figura 27 resumen las mediciones clave de eficacia de KEYNOTE-826 para pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS \geq 1).

Tabla 24: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Cervicouterino Metastásico, Recurrente o Persistente (CPS ≥1) en KEYNOTE-826

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=273	Placebo y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=275
OS		
Número (%) de pacientes con evento	118 (43.2)	154 (56.0)
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (19.8, No alcanzado)	16.3 (14.5, 19.4)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.64 (0.50, 0.81)	
Valor de p [‡]	0.0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	157 (57.5)	198 (72.0)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Hazard ratio [†] (IC del 95%)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor de p [§]	< 0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (IC del 95%)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Tasa de respuesta completa	23%	13%
Tasa de respuesta parcial	45%	37%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

† Con base en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox

‡ El valor de p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0055 para este análisis intermedio (con 72% del número planeado de eventos para el análisis final)

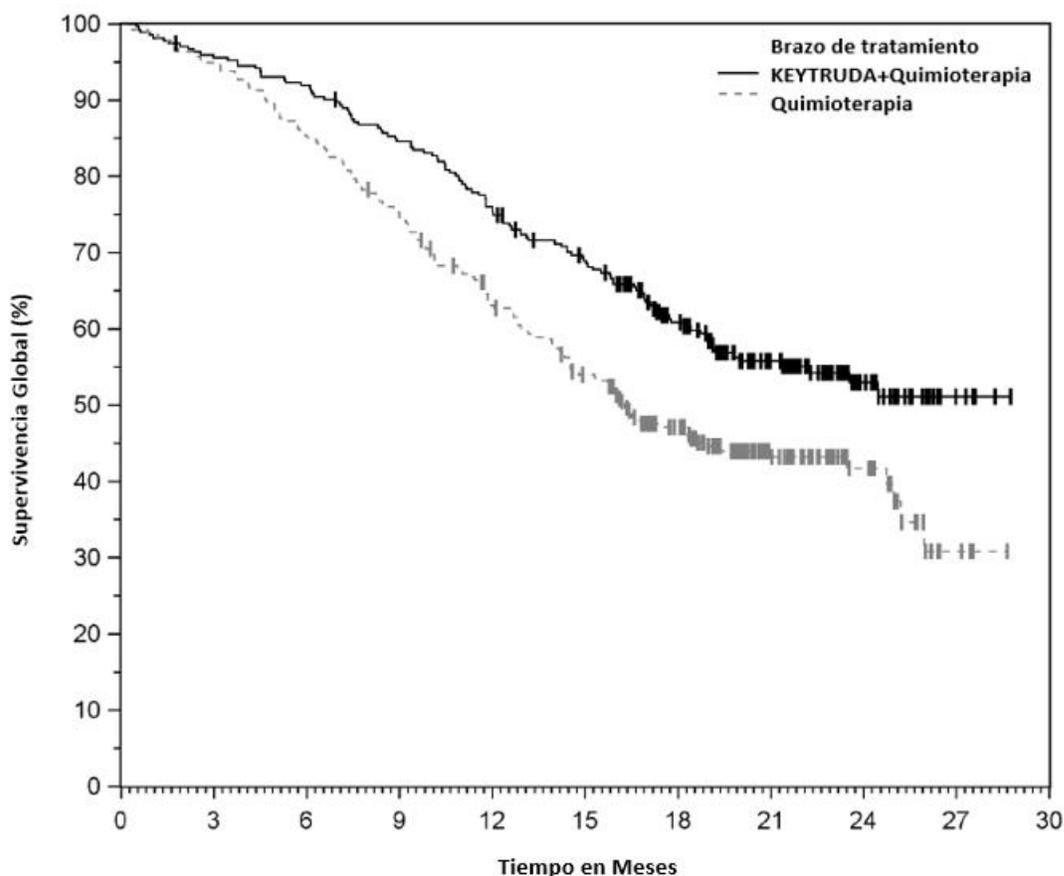
§ El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0014 para este análisis intermedio (con 82% del número planeado de eventos para el análisis final)

¶ Respuesta: Mejor respuesta objetiva según lo confirmado como respuesta completa o respuesta parcial

+ Indica respuesta en curso

No alcanzado = no alcanzado

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en KEYNOTE-826 (CPS ≥ 1)*



No. en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
KEYTRUDA+ Quimioterapia	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Quimioterapia	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

* Los brazos de tratamiento incluyen KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab versus placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab.

KEYNOTE-158: Estudio abierto en pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico tratado previamente con quimioterapia

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en 98 pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico incluidas en una cohorte única en KEYNOTE-158, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de multicohortes. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Las pacientes recibieron una dosis de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad. A las pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer bajo tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Las pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratadas hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por una revisión central independiente cegada y duración de la respuesta.

Entre las 98 pacientes con cáncer cervicouterino, 77 (79%) tenían tumores que expresaban PD-L1, con una CPS ≥ 1 y recibieron al menos una línea de quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estas

Información para Prescribir Amplia

77 pacientes fueron: mediana de edad de 45 años (rango: 27 a 75 años); 81% blancas, 14% asiáticas, 3% negras; PS del ECOG de 0 (32%) y 1 (68%); 92% tenían carcinoma de células escamosas, 6% adenocarcinoma y 1% histología adenoescamosa; 95% tenían enfermedad M1 y 5% enfermedad recurrente; 35% tenían una y 65% tenían dos o más líneas previas de tratamiento en el entorno de recurrencia o metastásico.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tenían expresión de PD-L1 (CPS <1) (n=15).

La mediana de tiempo de seguimiento en pacientes con PD-L1 (CPS ≥1) y que recibieron al menos una línea de quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica fue de 11.7 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 25.

Tabla 25: Resultados de Eficacia para Pacientes con Cáncer Cervicouterino con Expresión de PD-L1 con una CPS ≥1

Variables de Desenlace	n=77
Mejor Respuesta Global*	
ORR % (IC del 95%)	14.3% (7.4, 24.1)
Respuesta completa	2.6%
Respuesta parcial	11.7%
Enfermedad estable	16.9%
Duración de la Respuesta*	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (4.1, 18.6+)
% con duración ≥6 meses	91% [‡]
% con duración ≥12 meses	80% [§]
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.2 (1.6, 4.1)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.1, 2.3)
Tasa de PFS a los 6 meses	27%
Tasa de PFS a los 12 meses	20%
OS	
Tasa de OS a 6 meses	82%
Tasa de OS a 12 meses	47%

* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 10 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga

§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuesta de 12 meses o más larga

Carcinoma de Células Renales

KEYNOTE-426: Estudio controlado de tratamiento de combinación con axitinib como tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib en KEYNOTE-426, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con activo, realizado en pacientes con RCC avanzado, independientemente del estado tumoral de PD-L1 y de la categoría de grupo de riesgo del Consorcio internacional de bases de datos de RCC metastásico (IMDC, por las siglas en inglés para *international metastatic RCC database consortium*). El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por categoría de riesgo (favorable versus intermedio versus pobre) y región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus "Resto del Mundo"). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día. En los pacientes que toleraron 5 mg de axitinib dos veces al día durante

Información para Prescribir Amplia

2 ciclos consecutivos de tratamiento (p. ej., 6 semanas), sin eventos adversos relacionados con el tratamiento con axitinib >Grado 2 y con presión sanguínea bien controlada a $\leq 150/90$ mmHg se permitió el escalamiento de dosis a 7 mg de axitinib dos veces al día. Se permitió el escalamiento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Para manejar la toxicidad, se podía interrumpir el tratamiento con axitinib o reducirlo a 3 mg dos veces al día y subsecuentemente a 2 mg dos veces al día.

- 50 mg por vía oral de sunitinib, una vez al día durante 4 semanas y después un receso de tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 y verificada por BICR o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA y axitinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se estaba obteniendo beneficio clínico. La evaluación del estado tumoral se realizó a nivel basal, después de la aleatorización a la Semana 12, posteriormente cada 6 semanas hasta la Semana 54 y entonces cada 12 semanas. Se realizaron pruebas de laboratorio para química sanguínea y hematología en cada ciclo.

Entre los 861 pacientes en KEYNOTE-426 (432 pacientes en el brazo de tratamiento combinado con KEYTRUDA y 429 en el brazo de sunitinib), las características basales fueron: mediana de la edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o mayores; 73% masculinos; 79% blancos y 16% asiáticos; 99.9% tenían una escala funcional de Karnofsky (KPS, por las siglas en inglés para *Karnofsky performance score*) $\geq 70\%$; la distribución de los pacientes por categoría de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% pobre.

Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron OS y PFS (según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1). Las mediciones de resultados secundarios de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento para 432 pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib fue de 13.2 meses (rango: 0.1-21.5 meses). La tabla 26 resume las mediciones clave de eficacia. Entre todos los subgrupos tratados se mostraron de forma consistente mejorías en OS, PFS y ORR, incluyendo los subgrupos por categoría de riesgo del IMDC y estado de expresión tumoral de PD-L1.

Tabla 26: Respuesta a KEYTRUDA y Axitinib en Pacientes con RCC Avanzado en KEYNOTE-426

Variables de Desenlace	KEYTRUDA con axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Número (%) de pacientes con evento	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (NA, NA)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.53 (0.38, 0.74)	
Valor de p [†]	0.00005	
Tasa de OS a 12 meses (IC del 95%)	90% (86, 92)	78% (74, 82)
Tasa de OS a 18 meses (IC del 95%)	82% (77, 86)	72% (66, 77)
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor de p [†]	0.00012	
ORR		
Tasa de respuesta global [‡] (IC del 95%)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
Respuesta completa	6%	2%
Respuesta parcial	53%	34%
Valor de p [§]	<0.0001	

Información para Prescribir Amplia

Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.4+, 18.2+)	15.2 (1.1+, 15.4+)
Número (% [¶]) de pacientes con duración ≥6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (% [¶]) de pacientes con duración ≥12 meses	58 (71%)	26 (62%)

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmado como respuesta completa o respuesta parcial

§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por grupo de riesgo del IMDC y región geográfica

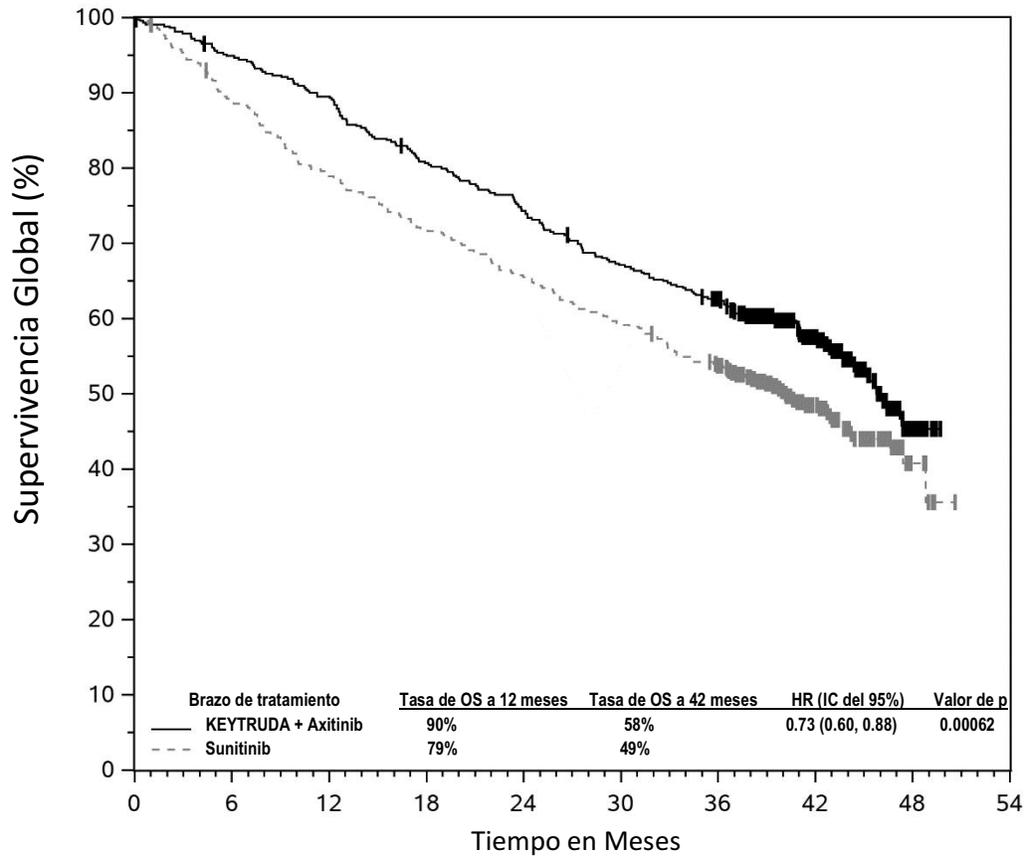
¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

NA=no disponible

El análisis final de OS especificado en el protocolo se realizó con una mediana de duración de seguimiento de 37.7 meses después de 418 eventos en pacientes (193 en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 225 en el brazo de sunitinib). La mediana de OS fue de 45.7 meses (IC del 95%: 43.6, NA) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 40.1 meses (IC del 95%: 34.3, 44.2) en el brazo de sunitinib. La HR de OS fue 0.73 (IC del 95%: 0.60, 0.88). Las tasas de OS a los 12 meses fueron 89.5% (IC del 95%: 86.2, 92.1) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 78.9% (IC del 95%: 74.7, 82.5) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 24 meses fueron 74.3% (IC del 95%: 69.9, 78.2) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 65.5% (IC del 95%: 60.8, 69.8) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 36 meses fueron 62.6% (IC del 95%: 57.9, 67.0) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 53.7% (IC del 95%: 48.9, 58.4) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 42 meses fueron 57.5% (IC del 95%: 52.5, 62.2) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 48.5% (IC del 95%: 43.5, 53.3) en el brazo de sunitinib. En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 587 eventos en pacientes (286 en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 301 en el brazo de sunitinib). La mediana de PFS fue de 15.7 meses (IC del 95%: 13.6, 20.2) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 11.1 meses (IC del 95%: 8.9, 12.5) en el brazo de sunitinib. La HR de PFS fue de 0.68 (IC del 95%: 0.58, 0.80).

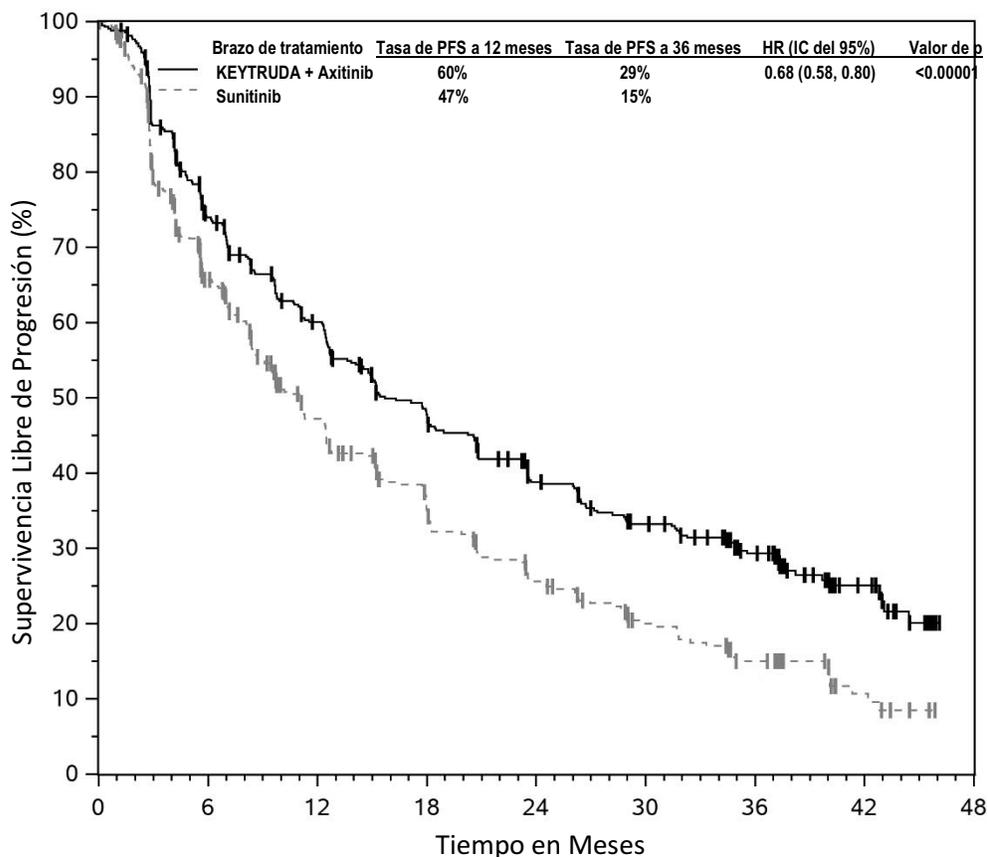
La ORR en el análisis final fue de 60% en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 40% en el brazo de sunitinib. La mediana de duración de respuesta fue de 23.6 meses (rango: 1.4+ a 43.4+) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 15.3 meses (rango: 2.3 a 42.8+) en el brazo de sunitinib. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en la estimación de Kaplan-Meier fueron 71%, 59%, 49% y 45% a 12, 18, 24, y 30 meses, respectivamente, en pacientes con respuesta confirmada en el brazo de KEYTRUDA y axitinib, vs. 62%, 46%, 37% y 32% en pacientes con respuesta confirmada en el brazo de sunitinib.

Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
KEYTRUDA + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KEYTRUDA + Axitinib	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitinib	429	244	155	107	72	47	28	10	0

KEYNOTE-581: Estudio controlado de tratamiento de combinación con lenvatinib como tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-581, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado realizado en 1,069 pacientes con RCC avanzado en el entorno de primera línea. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus “Resto del Mundo”) y por grupos pronósticos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (riesgo favorable versus intermedio versus pobre).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas y hasta 24 meses en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día.
- 18 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus por vía oral una vez al día.

Información para Prescribir Amplia

- 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas y después suspender el tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, según lo determinado por el investigador y confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. Se permitió la administración de KEYTRUDA con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se continuó KEYTRUDA durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía continuarse más allá de 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó a nivel basal y posteriormente cada 8 semanas.

Entre los 1,069 pacientes en KEYNOTE-581 (355 pacientes en el brazo de KEYTRUDA más lenvatinib, 357 pacientes en el brazo de lenvatinib con everolimus y 357 pacientes en el brazo de sunitinib), las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 29 a 88 años); 42% de 65 años o mayores; 75% masculinos; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% otras razas; 18% y 82% de los pacientes tenían un KPS basal de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; la distribución de pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 33% favorable, 56% intermedio y 10% pobre y por las categorías de riesgo del MSKCC fue 27% favorable, 64% intermedio y 9% pobre. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron pulmones (68%), ganglios linfáticos (45%) y hueso (25%).

La medición de resultados primarios de eficacia fue PFS basada en BICR utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados secundarios de eficacia incluyeron OS y ORR. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en PFS, OS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en comparación con sunitinib. La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 26.6 meses. El análisis intermedio previamente especificado de los resultados de eficacia para KEYNOTE-581 se resumen en la tabla 27 y las figuras 30 y 31. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados, grupos pronósticos del MSKCC y estado de expresión tumoral de PD-L1.

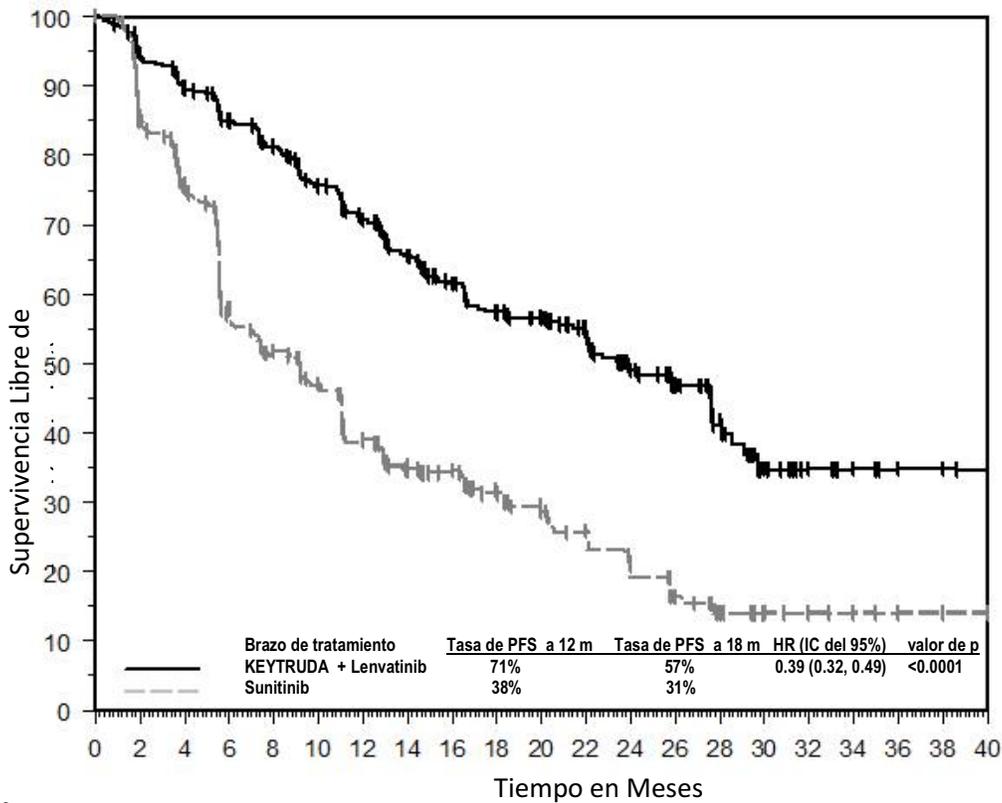
Tabla 27: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-581

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	160 (45%)	205 (57%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor de p [†]	<0.0001	
OS		
Número (%) de pacientes con evento	80 (23%)	101 (28%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor de p [†]	0.0049	
Tasa de OS a 12 meses	91 (88, 94)	80 (76, 84)
Tasa de OS a 18 meses	87 (83, 90)	74 (69, 79)
Tasa de OS a 24 meses	79 (74, 83)	70 (65, 75)
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (IC del 95%)	71% (66, 76)	36% (31, 41)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor de p [§]	<0.0001	

Duración de la Respuesta [¶]		
Mediana en meses (rango)	26 (1.6+, 36.8+)	15 (1.6+, 33.2+)

- * Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
 - † Valor de p bilateral con base en la prueba estratificada de rango logarítmico
 - ‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva según lo confirmado por respuesta completa o respuesta parcial
 - § Valor nominal de p. En el análisis final anterior previamente especificado de ORR (mediana de tiempo de seguimiento de 17.3 meses), se alcanzó superioridad estadísticamente significativa para ORR comparando KEYTRUDA más lenvatinib con sunitinib, (*proporción de probabilidad [odds ratio]*: 3.84 (IC del 95%: 2.81, 5.26), valor de p <0.0001)
 - ¶ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
- NR = no alcanzado

Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581

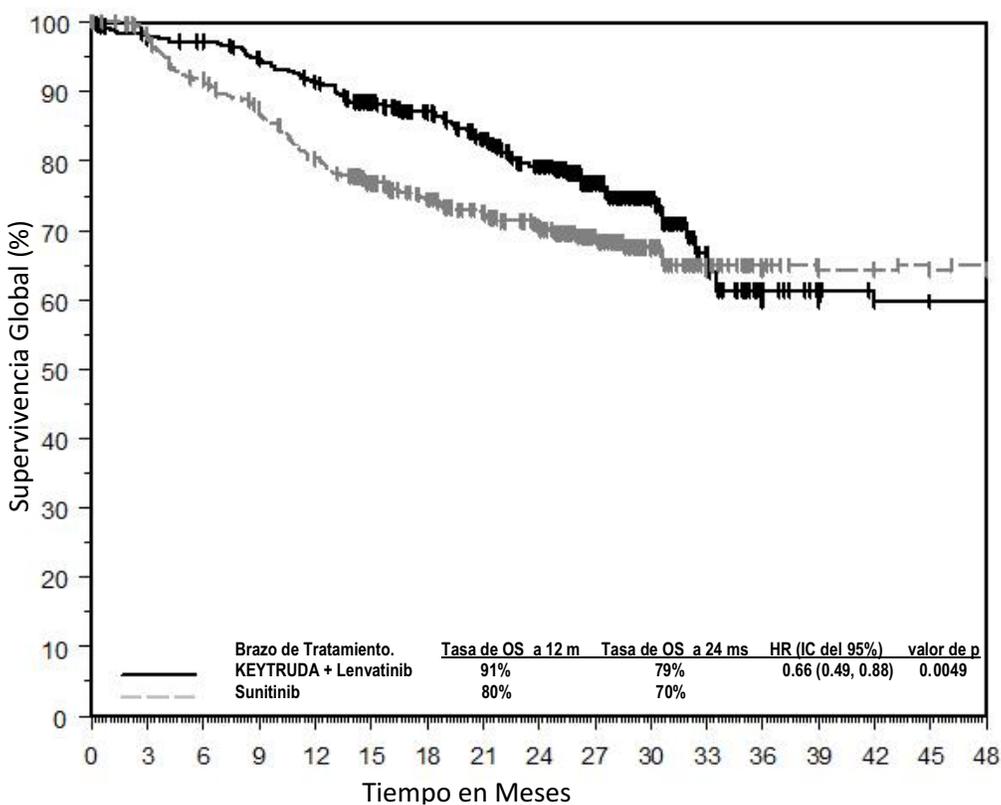


Número en Riesgo

KEYTRUDA + Lenvatinib: 355 321 300 276 259 235 213 186 160 136 126 106 80 56 30 14 6 3 1 1 0

Sunitinib: 357 262 218 145 124 107 85 69 62 49 42 32 25 16 9 3 2 1 0 0 0

Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581*



Número en Riesgo

KEYTRUDA + Lenvatinib:	355	342	338	327	313	280	253	222	188	129	66	26	10	2	0	0	0
Sunitinib:	357	332	307	289	264	236	207	186	160	112	60	25	7	2	2	1	0

* El análisis de OS no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores en 154/290 (53.1%) pacientes que discontinuaron el tratamiento o que fueron aleatorizados pero nunca habían sido tratados en el brazo de sunitinib y subsecuentemente recibieron un tratamiento anti-PD-L1 versus 29/213 (13.6%) en el brazo de pembrolizumab más lenvatinib. La OS puede ser confundida por la diferencia en tratamientos subsecuentes.

KEYNOTE-564: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC resecao

La eficacia de KEYTRUDA se investigó como tratamiento adyuvante para RCC en KEYNOTE-564, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 994 pacientes con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia de RCC, o M1 sin evidencia de enfermedad (NED, por las siglas en inglés para *no evidence of disease*). La categoría intermedia-alta incluyó: pT2 con características Grado 4 o sarcomatoides; pT3, cualquier Grado sin compromiso ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier Grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier Grado con compromiso ganglionar y M0. La categoría NED M1 incluyó pacientes con enfermedad metastásica que se habían sometido a resección completa de lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes debían haberse sometido a nefrectomía parcial nefroprotectora o radical completa (y resección completa de lesión(es) sólida, aislada, de tejido blando en participantes NED M1) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del momento del tamizaje. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=496) o placebo (n=498) hasta por 1 año, hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado de las metástasis (M0, M1, NED) dentro del grupo M0, estratificada adicionalmente por PS del ECOG (0, 1) y región geográfica (EUA, no-EUA). Los pacientes se

Información para Prescribir Amplia

sometieron a estudios de imagen cada 12 semanas durante los primeros 2 años desde la aleatorización y posteriormente cada 16 semanas del año 3 al 5 y después cada 24 semanas de forma anual.

Entre los 994 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33% de 65 años o mayores; 71% masculinos y 85% con PS del ECOG de 0 y 15% con PS del ECOG de 1. El 94% eran N0; 84% no tenían características sarcomatoides; 86% eran pT2 con características Grado 4 o sarcomatoides o pT3, 8% eran pT4 o con compromiso ganglionar y 6% eran NED M1. Las características basales y demográficas fueron en general comparables entre los brazos de KEYTRUDA y de placebo.

La medición de los resultados primarios de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS, por las siglas para *disease-free survival*) evaluada por el investigador. La medición clave de resultado secundaria fue OS. El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en DFS para pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA en comparación con placebo. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados. En el momento del análisis, los resultados de OS no estaban maduros todavía con 18 muertes de 496 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 33 muertes de 498 pacientes en el brazo de placebo. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 23.9 meses (rango 2.5 a 41.5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 28 y la figura 32.

Tabla 28: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-564

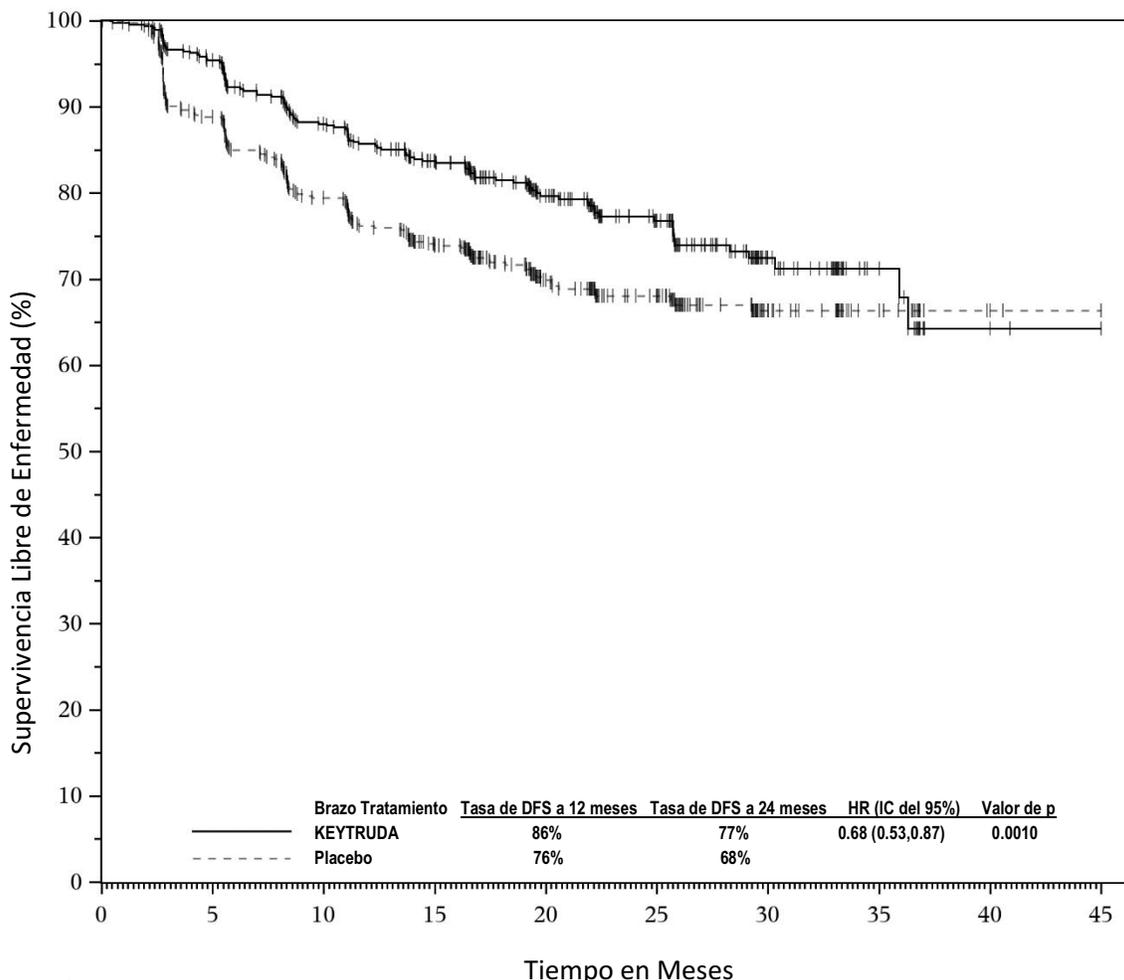
Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
DFS		
Número (%) de pacientes con evento	109 (22%)	151 (30.3%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor de p	0.0010 [†]	
Tasa de DFS a los 12 meses (IC del 95%)	85.7% (82.2, 88.5)	76.2% (72.2, 79.7)
Tasa de DFS a los 18 meses (IC del 95%)	81.5% (77.7, 84.8)	71.9% (67.7, 75.7)
Tasa de DFS a los 24 meses (IC del 95%)	77.3% (72.8, 81.1)	68.1% (63.5, 72.2)

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

[†] Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico

NR = no alcanzado

Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-564



Número en Riesgo	Tiempo en Meses									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
KEYTRUDA	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
Placebo	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

Carcinoma Endometrial

KEYNOTE-775: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con carcinoma endometrial avanzado tratadas previamente con terapia sistémica

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado con activo, realizado en 827 pacientes con carcinoma endometrial avanzado que habían sido tratadas previamente con al menos un esquema previo con base en platino en cualquier entorno, incluyendo los entornos neoadyuvante y adyuvante. Fueron inelegibles pacientes con sarcoma endometrial, incluyendo carcinosarcoma, o pacientes que tenían enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. Pacientes con carcinoma endometrial que no fueran MSI-H o dMMR fueron estratificados con PS del ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día.
- La elección del investigador, consistente ya sea en 60 mg/m² de doxorrubicina cada 3 semanas, u 80 mg/m² de paclitaxel administrado semanalmente, 3 semanas sí/1 semana no.

Información para Prescribir Amplia

El tratamiento con KEYTRUDA y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo verificado por BICR, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 si el investigador tratante consideraba que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento era tolerado. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 8 semanas. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia incluyeron ORR y DoR, según lo evaluado por BICR.

Entre los 697 pacientes que no eran dMMR, 346 pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, y 351 pacientes fueron aleatorizados a la elección del investigador de doxorrubicina (n=254) o paclitaxel (n=97). Las características de la población que no era dMMR fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 30 a 86), 52% de 65 años o mayores; 62% blancas, 22% asiáticas y 3% negras; 60% con PS del ECOG de 0 y 40% con PS del ECOG de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrial (55%), seroso (30%), carcinoma de células claras (7%), mixto (4%) y otros (3%). Todas las 697 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para el carcinoma de endometrial: 67% tenían uno, 30% tenían dos y el 3% tenían tres o más tratamientos sistémicos previos. El 37% de los pacientes recibieron solo terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

Los resultados de eficacia para los pacientes que no era MSI-H o dMMR se resumen en la tabla 29 y las figuras 33 y 34.

Tabla 29: Resultados de eficacia en KEYNOTE 775

Variables de Desenlace	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=346	Doxorrubicina o Paclitaxel n=351
OS		
Número (%) de pacientes con evento	165 (48%)	203 (58%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.68 (0.56, 0.84)	
Valor de p [†]	0.0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	247 (71%)	238 (68%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.60 (0.50, 0.72)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (IC del 95%)	30% (26, 36)	15% (12, 19)
Tasa de respuesta completa	5%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	13%
Valor de p [§]	<0.0001	
Duración de la Respuesta	n=105	n=53
Mediana en meses (rango)	9.2 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

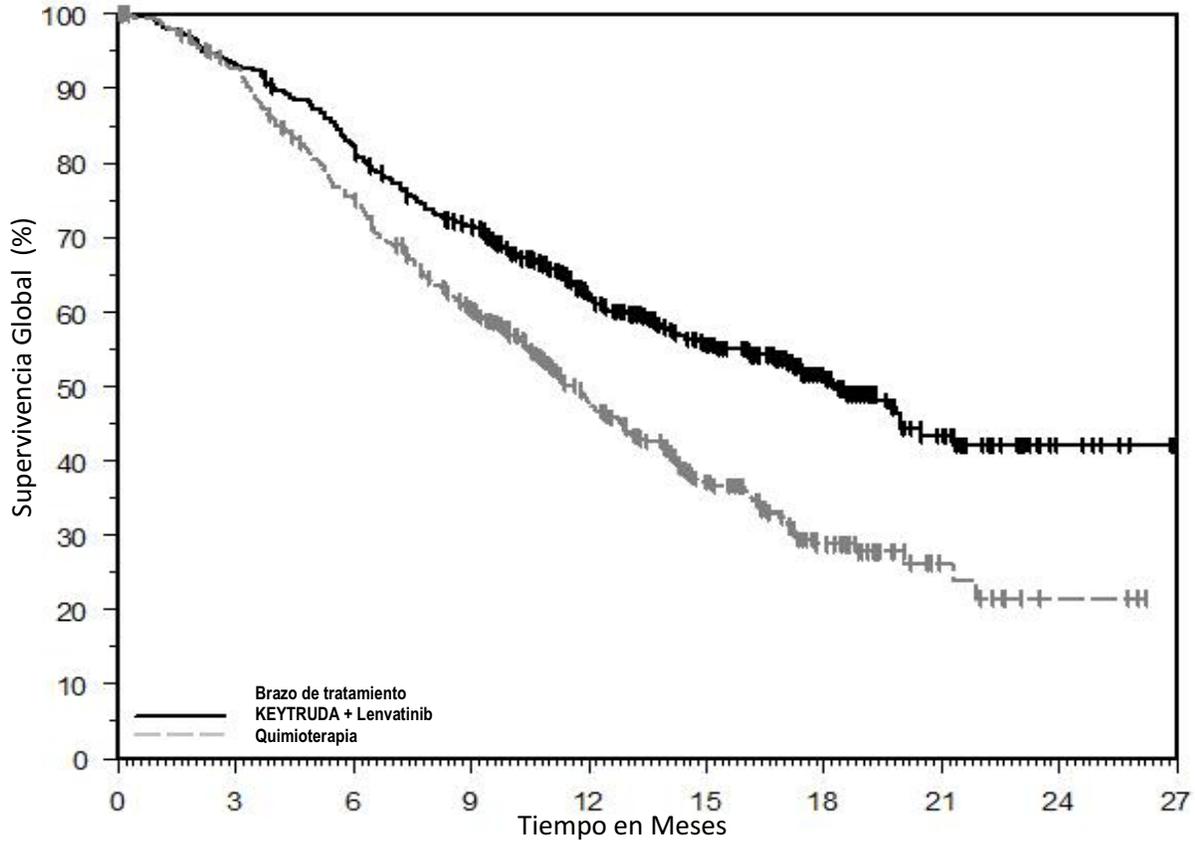
* Con base en el modelo de regresión estratificada de Cox.

† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico.

‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial.

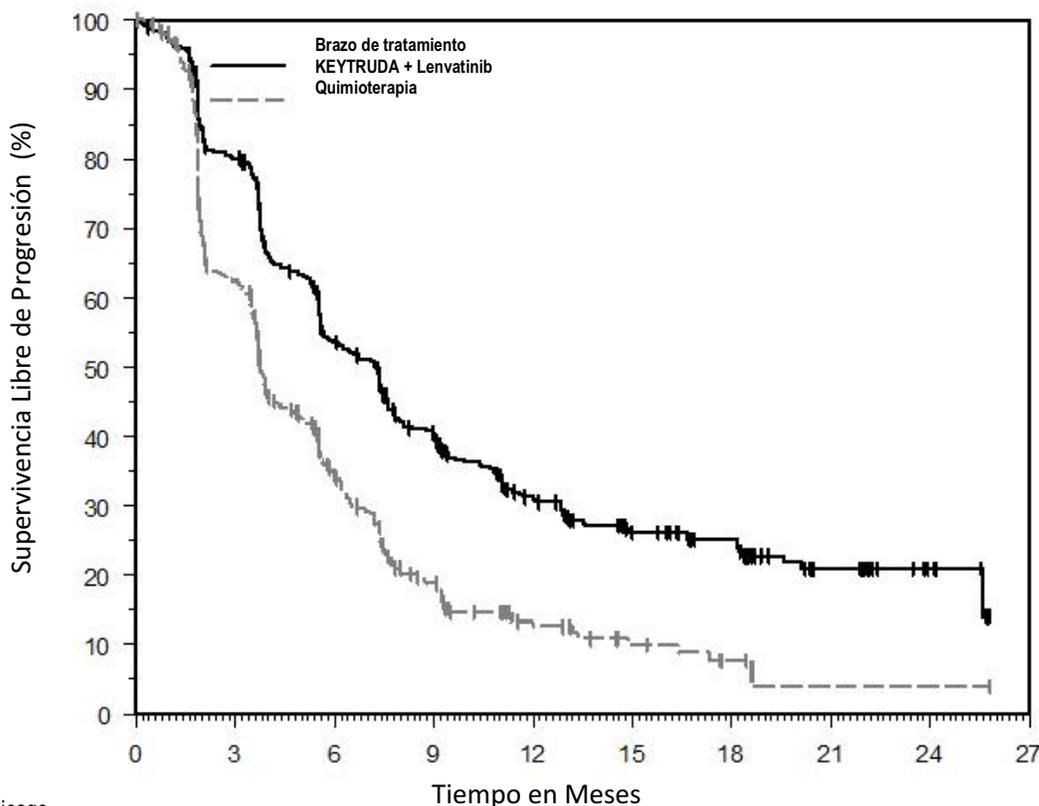
^s Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado MMR, PS del ECOG, región geográfica, y antecedente de radiación pélvica.

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-775 (no MSI-H o dMMR)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
KEYTRUDA + Lenvatinib	346	322	385	232	160	109	62	28	5	0
Quimioterapia	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-775 (no MSI-H o dMMR)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
KEYTRUDA + Lenvatinib	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
Quimioterapia	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

Cáncer con Alta Carga Mutacional Tumoral

KEYNOTE-158: Estudio abierto en pacientes con cáncer con alta carga mutacional tumoral (TMB-H) que no han recibido tratamiento previo

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en un análisis retrospectivo con planificación prospectiva de 10 cohortes (de la A a la J) de pacientes con varios tumores sólidos no resecables o metastásicos previamente tratados con alta carga mutacional tumoral (TMB-H) que se incluyeron en el estudio KEYNOTE-158, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto. El estudio excluyó a pacientes que recibieron previamente un tratamiento anti-PD-1 u otro anticuerpo monoclonal inmunomodulador, o que tenían enfermedad autoinmune, o alguna condición médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg IV cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

El plan del análisis estadístico especificó previamente ≥ 10 y ≥ 13 mutaciones por megabase como puntos de corte para evaluar la TMB usando el ensayo FoundationOne® CDx. La evaluación de la TMB fue cegada con respecto a los resultados clínicos. Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron ORR y DoR en pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA evaluados por BICR con base en RECIST 1.1.

En KEYNOTE-158, 1,050 pacientes fueron incluidos en la población de análisis de eficacia. La TMB fue analizada en el subgrupo de 790 pacientes con suficiente tejido para realizar pruebas según los requisitos de prueba especificados por el protocolo. De los 790 pacientes, 102 (13%) tenían tumores identificados como TMB-H,

Información para Prescribir Amplia

definidos como TMB ≥ 10 mutaciones por megabase. Entre los 102 pacientes con tumores sólidos avanzados con TMB-H, las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 27 a 80), 34% de 65 años o mayores: 34% masculinos, 81% blancos y 41% con un PS del ECOG de 0 y 58% con un PS del ECOG de 1. El 56% de los pacientes tenían al menos 2 líneas previas de tratamiento.

Los resultados de eficacia se resumen en las tablas 30 y 31.

Tabla 30: Resultados de Eficacia para Pacientes con Cáncer TMB-H en KEYNOTE-158 (TMB ≥ 10 mut/Mb)

Variables de Desenlace	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=102*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC del 95%)	29% (21, 39)
Tasa de respuesta completa	4%
Tasa de respuesta parcial	25%
Duración de la Respuesta	n=30
Mediana en meses (rango) [†]	NR (2.2+, 34.8+)
% con duración ≥ 12 meses	67%
% con duración ≥ 24 meses	67%
Tiempo de Repuesta	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.3, 6.3)
PFS	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.1, 4.1)
Tasa de PFS a 12 meses	26%
Tasa de PFS a 24 meses	22%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	11.7 (9.1, 19.1)
Tasa de OS a 12 meses	50%
Tasa de OS a 24 meses	34%

* Mediana del tiempo de seguimiento de 11.1 meses

† Usando el método del límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

+ Indica respuesta en curso

NR=no alcanzado

Tabla 31: Respuesta por Tipo de Tumor (TMB ≥ 10 mut/Mb)

	N	Tasa de Respuesta Objetiva		Rango de Duración de Respuesta
		n (%)	IC del 95%	(meses)
Global*	102	30 (29%)	(21%, 39%)	(2.2+, 34.8+)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	34	10 (29%)	(15%, 47%)	(4.1, 32.5+)
Cáncer cervicouterino	16	5 (31%)	(11%, 59%)	(3.7+, 34.8+)
Cáncer endometrial	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8.4+, 33.9+)
Cáncer anal	14	1 (7%)	(0.2%, 34%)	18.8+
Cáncer vulvar	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8.8, 11.0)
Cáncer neuroendocrino	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2.2+, 32.6+)
Cáncer de glándulas salivales	3	PR, SD, PD		31.3+
Cáncer tiroideo	2	CR, CR		(8.2, 33.2+)
Cáncer mesotelioma	1	PD		

* No se identificaron pacientes con TMB-H en la cohorte de colangiocarcinoma

CR=respuesta completa
PR=respuesta parcial
SD=enfermedad estable
PD=enfermedad progresiva

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE-522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC de alto riesgo en estadio temprano

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida, administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en KEYNOTE-522, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron TNBC en estadio temprano y de alto riesgo de reciente diagnóstico sin tratamiento previo (tamaño del tumor >1 cm, pero ≤2 cm de diámetro con compromiso ganglionar o tamaño tumoral >2 cm de diámetro independientemente de compromiso ganglionar), independientemente de la expresión tumoral de PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieran de tratamiento sistémico dentro de los 2 años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión fueron inelegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por compromiso ganglionar (positivo vs. negativo), tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y elección de carboplatino (dosificado cada 3 semanas vs. cada semana).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrados vía infusión intravenosa.

- **Brazo 1:**
 - Cuatro ciclos de 200 mg de KEYTRUDA preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - 5 mg/mL/min de AUC cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento o 1.5 mg/mL/min de AUC cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento y
 - 80 mg/m² de paclitaxel cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento
 - Seguido por cuatro ciclos adicionales de 200 mg de KEYTRUDA preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento en combinación con:
 - 60 mg/m² de doxorrubicina o 90 mg/m² de epirubicina cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento y
 - 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento
 - Después de cirugía, se administraron 9 ciclos de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas.

Información para Prescribir Amplia

- **Brazo 2:**
 - Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - 5 mg/mL/min de AUC cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento
 - 1.5 mg/mL/min de AUC cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento y
 - 80 mg/m² de paclitaxel a una dosis cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del esquema de tratamiento
 - Seguido por cuatro ciclos adicionales de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento en combinación con:
 - 60 mg/m² de doxorubicina a
 - 90 mg/m² de epirubicina cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento y
 - 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del esquema de tratamiento
 - Después de la cirugía, se administraron 9 ciclos de placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta el término del tratamiento (17 ciclos), progresión de la enfermedad que impidiera la cirugía definitiva, recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante o hasta una toxicidad inaceptable.

Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron la tasa de respuesta patológica completa (pCR, por las siglas en inglés para *pathological complete response*) y la supervivencia libre de eventos (EFS, por las siglas en inglés para *event-free survival*). La pCR se definió como ausencia de cáncer invasivo en las mamas y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) y fue evaluada por el patólogo local de forma cegada en el momento de la cirugía definitiva. La EFS fue definida como el momento desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impidiera la cirugía definitiva, recurrencia local o distante, segunda malignidad primaria o muerte debida a cualquier causa. Una medición adicional de eficacia fue OS.

Se aleatorizó un total de 1,174 pacientes: 784 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 390 pacientes al brazo de placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 49 años (rango: 22 a 80), 11% de 65 años o mayores; 99.9% mujeres, 64% blancos, 20% asiáticos, 5% negros y 2% indios americanos o nativos de Alaska; 87% con PS del ECOG de 0 y 13% con PS del ECOG de 1; 56% estaban en estado premenopáusico y 44% en estado posmenopáusico; 7% fueron Tumor primario 1 (T1), 68% T2, 19% T3 y 7% T4; 49% tenían compromiso ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2 y 0.2% N3; 75% de los pacientes estaban en general en estadio II y 25% eran estadio III.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en pCR y EFS en un análisis previamente especificado para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida por monoterapia con KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia seguido por placebo solo. En el momento del análisis de EFS, los resultados de OS no estaban todavía maduros (45% de los eventos requeridos para análisis final). Sin embargo, la información mostró una mejoría en OS que favoreció al brazo de KEYTRUDA sobre el brazo de placebo. En el análisis intermedio previamente especificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 784 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 37.8 meses (rango: 2.7-48 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 32 y la figura 35.

Tabla 32: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC en Estadio Temprano de Alto Riesgo en KEYNOTE-522

Variables de Desenlace	KEYTRUDA con quimioterapia/KEYTRUDA	Placebo con quimioterapia/Placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=401	n=201
Número de pacientes con pCR	260	103
Tasa de pCR (%), (IC del 95%)	64.8 (59.9, 69.5)	51.2 (44.1, 58.3)
Diferencia de tratamiento (%) estimada (IC del 95%) [†]	13.6 (5.4, 21.8)	
Valor de p	0.00055	
EFS[‡]	n=784	n=390
Número (%) de pacientes con evento	123 (16%)	93 (24%)
Tasa de EFS a 24 meses (IC del 95%)	87.8 (85.3, 89.9)	81.0 (76.8, 84.6)
Hazard ratio (IC del 95%) [§]	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor de p [¶]	0.00031	

* Con base en un análisis de pCR intermedio previamente especificado (en comparación con un nivel de significancia de 0.003)

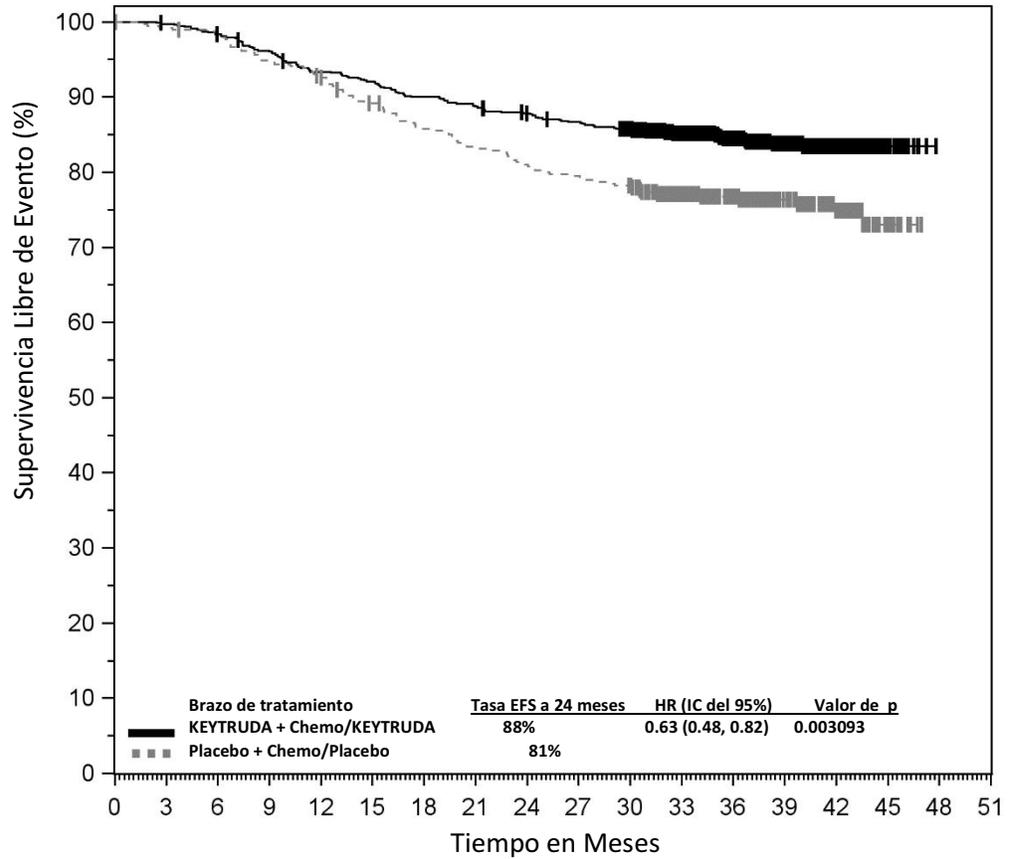
[†] Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino

[‡] Con base en un análisis de EFS intermedio previamente especificado (comparado con un nivel de significancia de 0.0052)

[§] Con base en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de sucesos simultáneos como una covariable estratificada por compromiso ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino

[¶] Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico por compromiso ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino

Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Evento por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-522 (Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo

	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
KEYTRUDA + Quimio/KEYTRUDA:	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

KEYNOTE-355: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino se investigó en el estudio KEYNOTE-355, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 y que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. Las pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión fueron inelegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por tratamiento con quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel vs. gemcitabina y carboplatino), expresión tumoral de PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) con base en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no).

Las pacientes se aleatorizaron (2:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrados por perfusión intravenosa.

- 200 mg de KEYTRUDA el Día 1 cada 3 semanas en combinación con 100 mg/m² de nab-paclitaxel los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o 90 mg/m² de paclitaxel los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o 1,000 mg/m² de gemcitabina y 2 mg/mL/min de AUC de carboplatino los Días 1 y 8 cada 21 días.

Información para Prescribir Amplia

- Placebo el Día 1 cada 3 semanas en combinación con 100 mg/m² de nab-paclitaxel los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o 90 mg/m² de paclitaxel los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o 1,000 mg/m² de gemcitabina y 2 mg/mL/min de AUC de carboplatino los Días 1 y 8 cada 21 días.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si la paciente estaba clínicamente estable y recibiendo beneficio clínico, según lo considerara el investigador. La evaluación del estado tumoral se realizó en las Semanas 8, 16 y 24, posteriormente cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces.

Las mediciones de resultados principales de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1, en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 . Las mediciones adicionales de resultados de eficacia fueron ORR, DoR y DCR (enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa o respuesta parcial) en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

Un total de 847 pacientes fueron aleatorizadas: 566 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 281 pacientes al brazo de placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 85), 21% de 65 años o mayores; 100% mujeres; 68% blancas, 21% asiáticas y 4% negras; 60% tenían un PS del ECOG de 0 y 40% tenían un PS del ECOG de 1 y 68% estaban en fase postmenopáusica. El 75% de las pacientes tenían una expresión tumoral de PD-L1 definida con una CPS ≥ 1 y el 38% tenían una expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

En KEYNOTE-355, hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS y PFS en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 aleatorizadas para KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino en comparación con pacientes aleatorizadas a placebo en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino. El estudio también demostró una mejoría clínicamente significativa en ORR y DoR.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 33 y las figuras 36 y 37.

Tabla 33: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC Localmente Recurrente No Resecable o Metastásico con Expresión de PD-L1 con una CPS ≥ 10 en KEYNOTE-355

VARIABLES DE DESENLAZADO	KEYTRUDA con quimioterapia* n=220	Placebo con quimioterapia* n=103
OS[†]		
Número (%) de pacientes con evento	155 (70%)	84 (82%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Hazard ratio [‡] (IC del 95%)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor de p [§]	0.0093	
Tasa de OS a 24 meses (IC del 95%)	48.2 (41.4, 54.6)	34.0 (25.0, 43.1)
PFS^{¶, #}		
Número (%) de pacientes con evento	136 (62%)	79 (77%)
Mediana en meses (IC del 95%)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Hazard ratio [‡] (IC del 95%)	0.65 (0.49, 0.86)	
Valor de p [§]	0.0012	

Información para Prescribir Amplia

Tasa de Respuesta Objetiva^{†,‡}		
ORR (IC del 95%)	53% (46, 60)	40% (30, 50)
Respuesta completa	17%	13%
Respuesta parcial	36%	27%
Enfermedad estable	28%	44%
Tasa de control de la enfermedad [‡]	65%	54%
Duración de la Respuesta^{†,‡}		
Mediana en meses (IC del 95%)	19.3 (1.6+ - 29.8)	7.3 (1.5 - 32.5+)
% con duración ≥6 meses [‡]	83%	58%
% con duración ≥12 meses [‡]	56%	39%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino

† Con base en el análisis final especificado previamente

‡ Con base en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de sucesos simultáneos con el tratamiento como una covariable estratificada por quimioterapia en estudio (taxano vs. gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no)

§ Valor de p unilateral con base en una prueba estratificada de rango logarítmico por quimioterapia en el estudio (taxano vs. gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no)

¶ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

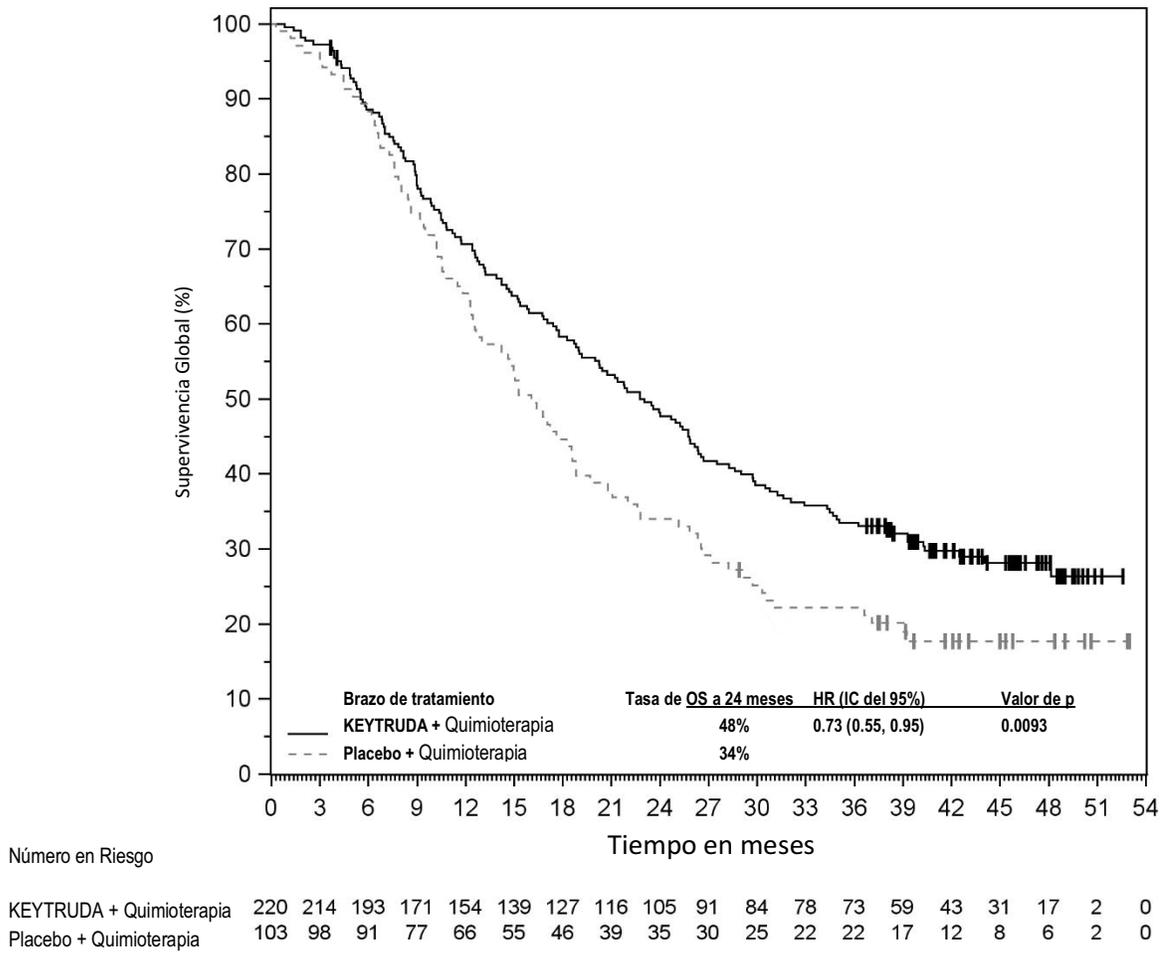
Con base en el análisis final especificado previamente

‡ Con base en enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa, o respuesta parcial

‡ Del método de límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

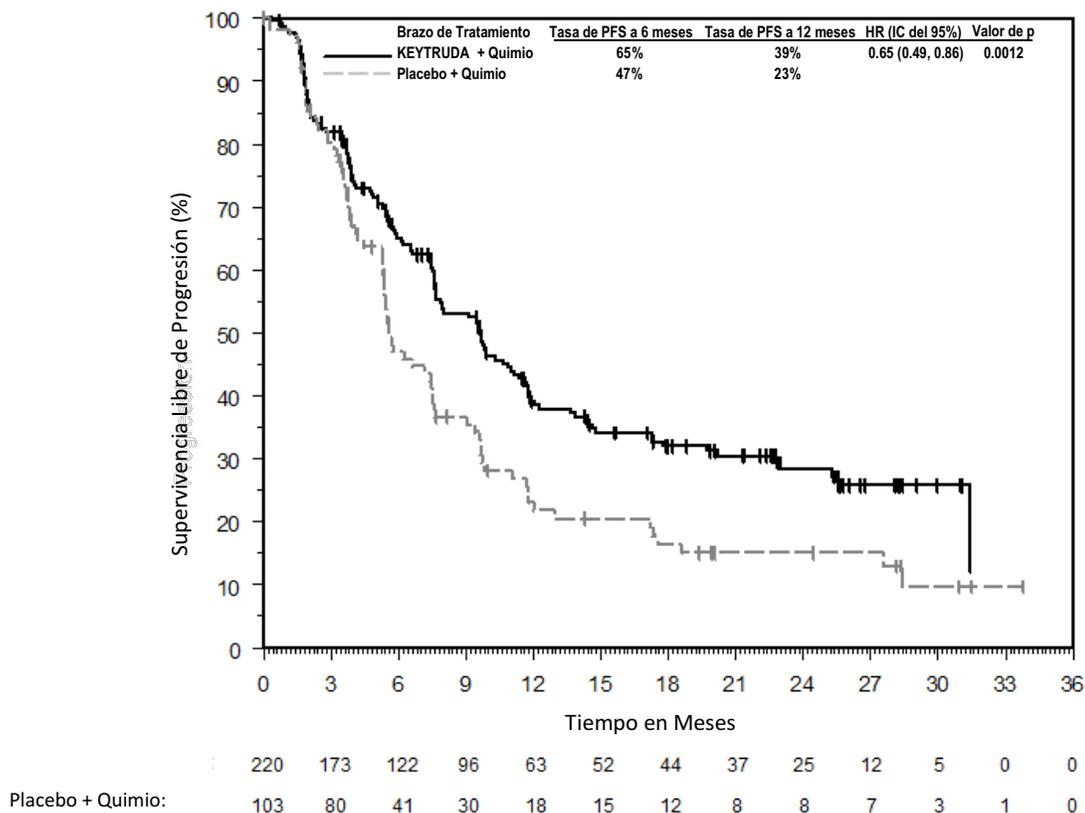
En el análisis final, la ORR fue del 53% en el brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y del 41% en el brazo de placebo con quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron del 17% y el 35%, respectivamente, en el brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y del 14% y el 27%, respectivamente, en el brazo de placebo con quimioterapia. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12.8 meses (IC del 95%: 9.9, 25.9) en el brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y de 7.3 meses (IC del 95%: 5.5, 15.4) en el brazo de placebo con quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas continuas según la estimación de Kaplan-Meier fue del 82% y el 56% a los 6 y 12 meses, respectivamente, en los pacientes del brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y del 60% y el 38% a los 6 y 12 meses, respectivamente, en los pacientes del brazo de placebo con quimioterapia.

Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)



* Con base en el análisis final especificado previamente

Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)*



* Con base en el análisis final especificado previamente

El impacto de la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia en los resultados reportados por las pacientes fueron evaluados utilizando EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 y EuroQol EQ-5D. Los resultados de cada medición mostraron que la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia no resultó en una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo de las 15 semanas de seguimiento.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos en pacientes tratados con una dosis de 2 mg/kg de pembrolizumab cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas, o 10 mg/kg cada dos o tres semanas, 36 (1.8%) de 2,034 pacientes evaluables dieron positivo para anticuerpos contra pembrolizumab surgidos durante el tratamiento, de los cuales 9 (0.4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración del perfil farmacocinético o de seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-pembrolizumab de unión o neutralizantes.

VI. Contraindicaciones

KEYTRUDA está contraindicado en la hipersensibilidad severa a cualquiera de los componentes de la fórmula.

VII. Precauciones Generales

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la discontinuación del

Información para Prescribir Amplia

tratamiento. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o cuidados de soporte. Pueden ocurrir de manera simultánea reacciones adversas inmunomediadas que afecten a más de un sistema corporal.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda KEYTRUDA y considere la administración de corticosteroides. Después de la mejoría a Grado 1 o menor, inicie la reducción gradual del corticosteroide y continúe con esta disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en información limitada a partir de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se pudieron controlar con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie la administración de KEYTRUDA si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menor después de la discontinuación gradual del corticosteroide. Si ocurre otro episodio de alguna reacción adversa grave, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente. *[Ver Dosis y Vía de Administración y Reacciones Secundarias y Adversas.]*

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA *[ver Reacciones Secundarias y Adversas]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y descartar otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayor (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en neumonitis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). *[Ver Dosis y Vía de Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Secundarias y Adversas]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de colitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA en colitis que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Vía de Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Secundarias y Adversas]*. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides (dosis inicial de 0.5-1 mg/kg/día [para eventos de Grado 2], y dosis de 1-2 mg/kg/día [para eventos de Grado 3 o mayor] de prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual) y, con base en la gravedad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspenda o descontinúe KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Vía de Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Secundarias y Adversas]*. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función renal y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por nefritis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Vía de Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Información para Prescribir Amplia

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. [Ver *Reacciones Secundarias y Adversas*.] Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluya otras causas. Administre corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otros reemplazos hormonales según esté indicado clínicamente, suspenda la administración de KEYTRUDA por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis moderada (Grado 2), suspenda o descontinúe KEYTRUDA por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis grave (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Vía de Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba*.]

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver *Reacciones Secundarias y Adversas*]. Monitoree a los pacientes buscando hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administre insulina para diabetes tipo 1 y suspenda la administración de KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos tiroideos, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, por lo tanto, monitoree a los pacientes buscando cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o descontinúe la administración de KEYTRUDA por hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Vía de Administración, Reacciones Secundarias y Adversas, Reacciones adversas inmunomediadas, arriba*.]

Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal, se puede considerar la continuación de KEYTRUDA.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y para excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda o descontinúe permanentemente KEYTRUDA y administre corticosteroides [ver *Dosis y Vía de Administración*].

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por las siglas en inglés para Stevens-Johnson syndrome) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por las siglas en inglés para toxic epidermal necrolysis), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspenda KEYTRUDA y refiera al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirman SJS o TEN, descontinúe permanentemente KEYTRUDA. [Ver *Dosis y Vía de Administración*.]

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010, se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbaciones), mielitis, vasculitis, hipoparatiroidismo y gastritis. Se ha reportado lo siguiente en otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso posterior a la comercialización: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

Se ha reportado rechazo de trasplante de órganos sólidos en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en

Información para Prescribir Amplia

receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al riesgo de un posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) aguda, incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Pacientes que experimentaron GVHD después de su trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA contra el riesgo de una posible GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado [ver Reacciones Secundarias y Adversas]. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas comparado como cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Vía de Administración y la información para prescribir de axitinib.]

Incremento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se añade KEYTRUDA a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de talidomida más dexametasona, uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un incremento en la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera del entorno de estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones graves a la infusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia en 6 (0.2%) de 2,799 pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspenda la misma y descontinúe KEYTRUDA de forma permanente [ver Dosis y Vía de Administración]. Los pacientes con reacción a la infusión leve o moderada pueden continuar recibiendo KEYTRUDA bajo estrecho monitoreo; puede considerarse la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Uso en pacientes pediátricos

En KEYNOTE-051, a 161 pacientes pediátricos (62 niños de 6 meses a menos de 12 años y 99 adolescentes de 12 años a 17 años) con melanoma avanzado, linfoma, o tumores sólidos avanzados positivos a PD-L1 con recurrencia o refractarios, se les administraron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA en una mediana de 4 dosis (rango 1-35 dosis), con 138 pacientes (86%) que recibieron 2 dosis o más de KEYTRUDA. Las concentraciones de pembrolizumab en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo esquema de dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en pacientes adultos tratados con pembrolizumab. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos) fueron pirexia, vómito, cefalea, dolor abdominal, anemia, tos, y estreñimiento.

La eficacia para pacientes pediátricos con melanoma y cHL se extrapoló de los resultados en las poblaciones adultas respectivas [ver Farmacocinética y Farmacodinamia - *Estudios Clínicos*].

VIII. Restricciones de Uso durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

Con base en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos humanos disponibles que proporcionen información sobre riesgo de la toxicidad

Información para Prescribir Amplia

embrionaria y fetal. En modelos animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmune materna hacia el tejido fetal (ver más abajo – Datos). Se sabe que la IgG4 humana (inmunoglobulina) cruza la placenta; por lo tanto, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Se debe notificar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Los modelos animales vinculan la vía de señalización PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmune materna hacia el tejido fetal. Se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis.

Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con KEYTRUDA para evaluar su efecto en la reproducción y desarrollo fetal. Se realizó una evaluación basada en la literatura sobre los efectos de la vía PD-1/PD-L1 sobre la reproducción. La función principal de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo a través del mantenimiento de la tolerancia inmune materna hacia el feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización del PD-L1 en modelos murinos gestantes interrumpe la tolerancia al feto y resulta en un incremento en la pérdida fetal; por tanto, los riesgos potenciales de administrar KEYTRUDA durante el embarazo incluye aumento de las tasas de aborto por muerte fetal. Según se reportó en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización del PD-1 en la descendencia de estos animales; sin embargo, los desórdenes inmunomediados ocurrieron en los ratones *knockout-PD-1*. Con base en su mecanismo de acción, la exposición fetal a pembrolizumab puede incrementar el riesgo de desarrollar desórdenes inmunomediados o de alteración de la respuesta inmune normal.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de pembrolizumab en animales o leche humana o su efecto sobre niños amamantados o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, se debe aconsejar a las mujeres lactantes no amamantar durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Experiencia en estudios clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo). Las frecuencias incluidas a continuación y en la tabla 34 se basan en todas las reacciones adversas medicamentosas notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad por el investigador.

Pembrolizumab en monoterapia (ver Dosis y Vía de Administración)

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 7,631 pacientes en los diferentes tipos de tumores y en cuatro dosis (2 mg/kg de peso corporal [bw, por las siglas en inglés para *bodyweight*] cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg bw cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, la mediana del tiempo de observación fue de 8.5 meses (rango: 1 día a 39 meses) y las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (31%), diarrea (22%) y náuseas (20%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de Grados 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión (ver *Precauciones Generales*). La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el

Información para Prescribir Amplia

sistema inmunitario con pembrolizumab en monoterapia en el entorno adyuvante (n=1,480) fue del 36.1% para todos los Grados y del 8.9% para Grados 3-5 y, en el entorno metastásico (n=5,375) fue del 24.2% para todos los Grados y del 6.4% para Grados 3-5. No se identificaron nuevas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en el entorno adyuvante.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (ver Dosis y Vía de Administración)

Cuando pembrolizumab se administre en combinación, consulte la información para prescribir de los respectivos componentes del tratamiento en combinación, antes de iniciar el tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos en 3,123 pacientes en los diferentes tipos de tumores que recibieron 200 mg, 2 mg/kg bw o 10 mg/kg bw de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (55%), náuseas (54%), fatiga (38%), neutropenia (36%), estreñimiento (35%), alopecia (35%), diarrea (34%), vómitos (28%) y apetito disminuido (27%). La incidencia de reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con NSCLC fue del 67% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 66% con la quimioterapia sola, en pacientes con HNSCC fue del 85% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 84% con la quimioterapia más cetuximab, en pacientes con carcinoma de esófago fue del 86% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 83% con la quimioterapia sola, en pacientes con TNBC fue del 80% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 77% con la quimioterapia sola y en pacientes con cáncer de cuello uterino fue del 82% con pembrolizumab en combinación y del 75% con la quimioterapia sola.

Pembrolizumab en combinación con un inhibidor de la tirosinasa (ITC o TKI, por las siglas en inglés para tyrosine kinase inhibitor) (ver Dosis y Vía de Administración)

Cuando pembrolizumab se administre en combinación con axitinib o lenvatinib, consulte la información para prescribir de axitinib o lenvatinib antes del inicio del tratamiento. Para información adicional de seguridad sobre axitinib y la elevación de las enzimas hepáticas, ver también *Precauciones Generales*.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib en RCC avanzado y en combinación con lenvatinib en EC avanzado en ensayos clínicos, en un total de 1,456 pacientes con RCC avanzado o EC avanzado que recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas con 5 mg de axitinib dos veces al día o con 20 mg de lenvatinib una vez al día, según correspondía. En estas poblaciones de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (58%), hipertensión (54%), hipotiroidismo (46%), fatiga (41%), apetito disminuido (40%), náuseas (40%), artralgia (30%), vómitos (28%), peso disminuido (28%), disfonía (28%), dolor abdominal (28%), proteinuria (27%), síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (26%), erupción (26%), estomatitis (25%), estreñimiento (25%), dolor musculoesquelético (23%), cefalea (23%) y tos (21%). Las reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con RCC fueron el 80% para pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib y el 71% para sunitinib en monoterapia. En pacientes con EC, las reacciones adversas de Grados 3-5 fueron el 89% para pembrolizumab en combinación con lenvatinib y el 73% para la quimioterapia sola.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia u otros medicamentos antitumorales o notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la tabla 34. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas que se sabe que se producen con pembrolizumab o con los medicamentos de tratamiento en combinación administrados solos, pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso aunque estas reacciones adversas no fueran notificadas en los estudios clínicos del tratamiento en combinación.

Información para Prescribir Amplia

Para información adicional de seguridad cuando pembrolizumab se administra en combinación, consulte la información para prescribir de los respectivos componentes del tratamiento en combinación.

Tabla 34: Reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab[†]

	Monoterapia	En combinación con quimioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes			infección del tracto urinario
Frecuentes	neumonía	neumonía	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia	neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia	anemia
Frecuentes	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Poco frecuentes	leucopenia, trombocitopenia inmune, eosinofilia	eosinofilia	eosinofilia
Raras	linfocitosis hemofagocítica, anemia hemolítica, aplasia eritrocitaria pura	anemia hemolítica, trombocitopenia inmune	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción asociada a la perfusión [□]	reacción asociada a la perfusión [□]	reacción asociada a la perfusión [□]
Poco frecuentes	sarcoidosis [□]		
Raras		sarcoidosis	
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo [□]	hipotiroidismo [□]	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo	insuficiencia suprarrenal [□] , tiroiditis [□] , hipertiroidismo [□]	insuficiencia suprarrenal [□] , hipertiroidismo, tiroiditis [□]
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal [□] , hipofisitis [□] , tiroiditis [□]	hipofisitis [□]	hipofisitis [□]
Raras	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	hiporexia	hipokalemia, hiporexia	hiporexia
Frecuentes	hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1 [□]	diabetes mellitus tipo 1 [□]	diabetes mellitus tipo 1 [□]
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes		insomnio	
Frecuentes	insomnio		insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica, cefalea, mareo, disgeusia	cefalea, disgeusia

Información para Prescribir Amplia

	Monoterapia	En combinación con quimioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia	letargia	mareo, neuropatía periférica, letargia
Poco frecuentes	síndrome miasténico [□] , epilepsia	encefalitis [□] , epilepsia	síndrome miasténico [□] , encefalitis [□]
Raras	síndrome de Guillain-Barré [□] , encefalitis [□] , mielitis [□] , neuritis óptica, meningitis (aséptica) [□]	síndrome de Guillain-Barré [□] , síndrome miasténico	neuritis óptica
Trastornos oculares			
Frecuentes	xeroftalmia	xeroftalmia	xeroftalmia
Poco frecuentes	uveítis [□]		uveítis [□]
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	uveítis [□]	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos cardiacos			
Frecuentes	arritmia cardíaca [‡] (que incluye fibrilación auricular)	arritmia cardíaca [‡] (que incluye fibrilación auricular)	arritmia cardíaca [‡] (que incluye fibrilación auricular)
Poco frecuentes	miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis	miocarditis [□] , derrame pericárdico, pericarditis	miocarditis, derrame pericárdico
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	hipertensión	
Poco frecuentes		vasculitis [□]	vasculitis [□]
Raras	vasculitis [□]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea, tos	disnea, tos	disnea, tos
Frecuentes	neumonitis [□]	neumonitis [□]	neumonitis [□]
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	diarrea, dolor abdominal [□] , náuseas, vómitos, estreñimiento	náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal [□] , estreñimiento	diarrea, dolor abdominal [□] , náuseas, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	colitis [□] , xerostomía	colitis [□] , gastritis, xerostomía	colitis [□] , pancreatitis [□] , gastritis, xerostomía
Poco frecuentes	pancreatitis [□] , gastritis, ulceración gastrointestinal [□]	pancreatitis [□] , ulceración gastrointestinal [□]	ulceración gastrointestinal [□]
Raras	perforación de intestino delgado	perforación de intestino delgado	perforación de intestino delgado
Trastornos hepato biliares			
Frecuentes	hepatitis [□]	hepatitis [□]	hepatitis [□]
Raras	colangitis esclerosante	colangitis esclerosante [□]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	prurito [□] , erupción [□]	alopecia, erupción [□] , prurito [□]	erupción [□] , prurito [□]
Frecuentes	reacciones cutáneas graves [□] , eritema,	reacciones cutáneas graves [□] , eritema,	reacciones cutáneas graves [□] , dermatitis,

Información para Prescribir Amplia

	Monoterapia	En combinación con quimioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
	dermatitis, xerodermia, vitíligo [□] , eczema, alopecia, dermatitis acneiforme	dermatitis acneiforme, dermatitis, xerodermia, eczema	xerodermia, eritema, dermatitis acneiforme, alopecia
Poco frecuentes	psoriasis, queratosis liquenoide [□] , pápula, cambios de color del pelo	psoriasis, queratosis liquenoide [□] , vitíligo [□] , pápula	eczema, queratosis liquenoide [□] , psoriasis, vitíligo [□] , pápula, cambios de color del pelo
Raras	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, cambios de color del pelo	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético [□] , artralgia	artralgia, dolor musculoesquelético [□] , miositis [□]	artralgia, dolor musculoesquelético [□] , miositis [□] , dolor en una extremidad
Frecuentes	miositis [□] , dolor en una extremidad, artritis [□]	dolor en una extremidad, artritis [□]	artritis [□]
Poco frecuentes	tenosinovitis [□]	tenosinovitis [□]	tenosinovitis [□]
Raras	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes		lesión renal aguda	nefritis [□]
Poco frecuentes	nefritis [□]	nefritis [□] , cistitis no infecciosa	
Raras	cistitis no infecciosa		cistitis no infecciosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, astenia, edema [□] , pirexia	fatiga, astenia, pirexia, edema [□]	fatiga, astenia, edema [□] , pirexia
Frecuentes	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes		alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada	lipasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, hipercalcemia, bilirrubina en sangre elevada, creatinina en sangre elevada	creatinina en sangre elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, hipercalcemia, bilirrubina en sangre elevada	amilasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre elevada, hipercalcemia

Información para Prescribir Amplia

	Monoterapia	En combinación con quimioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Poco frecuentes	amilasa elevada	amilasa elevada	

† Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la tabla 34 pueden no ser totalmente atribuibles a pembrolizumab en monoterapia, sino también incluir contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos usados en combinación.

‡ Con base en una consulta estándar que incluye bradiarritmias y taquiarritmias.

□ Los siguientes términos representan a un grupo de acontecimientos relacionados que describen a una enfermedad más que a un acontecimiento aislado.

- reacción asociada a la perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión, síndrome de liberación de citocina y enfermedad del suero)
- sarcoidosis (sarcoidosis cutánea y sarcoidosis pulmonar)
- hipotiroidismo (mixedema, hipotiroidismo inmunomediado e hipotiroidismo autoinmune)
- insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal aguda e insuficiencia adrenocortical secundaria)
- tiroiditis (tiroiditis autoinmune, trastorno de tiroides, tiroiditis aguda y tiroiditis inmunomediada)
- hipertiroidismo (enfermedad de Basedow)
- hipofisitis (hipopituitarismo e hipofisitis linfocítica)
- diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)
- síndrome miasténico (miastenia gravis, incluida la exacerbación)
- encefalitis (encefalitis autoinmune y encefalitis no infecciosa)
- síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante)
- mielitis (que incluye mielitis transversa)
- meningitis aséptica (meningitis y meningitis no infecciosa)
- uveítis (coriorretinitis, iritis e iridociclitis)
- miocarditis (miocarditis autoinmune)
- vasculitis (vasculitis del sistema nervioso central, aortitis y arteritis de células gigantes)
- neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonitis inmunomediada y enfermedad pulmonar inmunomediada)
- dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen)
- colitis (colitis microscópica, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, colitis autoinmune y enterocolitis inmunomediada)
- pancreatitis (pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda y pancreatitis inmunomediada)
- ulceración gastrointestinal (úlceras gástrica y úlcera duodenal)
- hepatitis (hepatitis autoinmunitaria, hepatitis inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis aguda)
- colangitis esclerosante (colangitis inmunomediada)
- prurito (urticaria, urticaria papular y prurito genital)
- erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital)
- reacciones cutáneas graves (erupción exfoliativa, pénfigo y las siguientes reacciones de Grado ≥ 3 : dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme, liquen plano, liquen plano oral, pénfigoide, prurito, prurito genital, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustular, necrosis de la piel y erupción cutánea tóxica)
- vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)
- queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)
- dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis)
- miositis (mialgia, miopatía, miositis necrotizante, polimialgia reumática y rabdomiólisis)
- artritis (edema articular, poliartritis, derrame articular, artritis autoinmune y artritis inmunomediada)
- tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso)
- nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis aguda)

Información para Prescribir Amplia

- edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital)

Otros tipos de cáncer

Tratamiento combinado

Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que recibieron KEYTRUDA más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (diferencia del $\geq 2\%$) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómitos (4.6% vs. 1.9%), anemia (13.7% vs. 11.8%), disminución del recuento plaquetario (14.2% vs. 9.5%) y linfopenia (13.2% vs. 8.6%).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se basan en pacientes que recibieron pembrolizumab en cuatro dosis (2 mg/kg bw cada 3 semanas, 10 mg/kg bw cada 2 o 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas) en ensayos clínicos (ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*). Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en *Precauciones Generales*.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver Precauciones Generales)

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis en 324 (4.2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 143 (1.9%), 81 (1.1%), 19 (0.2%) y 9 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.9 meses (rango, 2 días a 27.2 meses). La mediana de duración fue de 2.0 meses (rango, 1 día a 51.0+ meses). La neumonitis se produjo más frecuentemente en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (8.1%) que en pacientes que no recibieron radiación torácica previa (3.9%). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 131 (1.7%) pacientes y se resolvió en 196 pacientes, 6 de ellos con secuelas.

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis en 160 (5.7%), incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 62 (2.2%), 47 (1.7%), 14 (0.5%) y 10 (0.4%) pacientes, respectivamente. En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis en el 8.9% con antecedentes de radiación torácica previa. En pacientes con cHL, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) osciló entre 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 158 (2.1%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 49 (0.6%), 82 (1.1%) y 6 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4.3 meses (rango, 2 días a 24.3 meses). La mediana de duración fue de 1.1 mes (rango, 1 día a 45.2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 48 (0.6%) pacientes y se resolvió en 132 pacientes, 2 de ellos con secuelas. En pacientes con CRC tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=153), la incidencia de colitis fue de 6.5% (todos los Grados) con 2.0% de Grado 3 y 1.3% de grado 4.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 80 (1.0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 12 (0.2%), 55 (0.7%) y 8 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 3.5 meses (rango, 8 días a 26.3 meses). La mediana de duración fue de 1.3 meses (rango, 1 día a 29.0+ meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 37 (0.5%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 60 pacientes.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo nefritis en 37 (0.5%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 11 (0.1%), 19 (0.2%) y 2 (<0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la

Información para Prescribir Amplia

aparición de nefritis fue de 4.2 meses (rango, 12 días a 21.4 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango, 6 días a 28.2+ meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 17 (0.2%) pacientes. La nefritis se resolvió en 25 pacientes, 5 de ellos con secuelas. En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=488), la incidencia de nefritis fue de 1.4% (todos los Grados) con 0.8% de Grado 3 y 0.4% de Grado 4.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 74 (1.0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 34 (0.4%), 31 (0.4%) y 4 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 5.4 meses (rango, 1 día a 23.7 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango, 3 días a 40.1+ meses). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 13 (0.2%) pacientes. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 28 pacientes, 11 de ellos con secuelas.

Se produjo hipofisitis en 52 (0.7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 23 (0.3%), 24 (0.3%) y 1 (<0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 5.9 meses (rango, 1 día a 17.7 meses). La mediana de duración fue de 3.6 meses (rango, 3 días a 48.1+ meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 14 (0.2%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 23 pacientes, 8 de ellos con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 394 (5.2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 108 (1.4%) y 9 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango, 1 día a 23.2 meses). La mediana de duración fue de 1.6 meses (rango, 4 días a 43.1+ meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 4 (0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 326 (82.7%) pacientes, 11 de ellos con secuelas. En pacientes con RCC y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1,480), la incidencia de hipertiroidismo fue de 10.9%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Se produjo hipotiroidismo en 939 (12.3%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 687 (9.0%) y 8 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3.4 meses (rango, 1 día a 25.9 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango, 2 días a 63.0+ meses). El hipotiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0.1%) pacientes. El hipotiroidismo se resolvió en 216 (23.0%) pacientes, 16 de ellos con secuelas. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=909), la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, de los cuales todos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib (n=1,456), la incidencia de hipotiroidismo fue de 46.2% (todos los Grados) con 0.8% de Grado 3 o 4. En pacientes con RCC y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1,480), la incidencia de hipotiroidismo fue de 17.7%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario en 130 (1.7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 11 (0.1%), 103 (1.3%), 1 (<0.1%) y 1 (<0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 2.8 meses (rango, 2 días a 25.5 meses). La mediana de duración fue de 1.9 meses (rango, 1 día a 47.1+ meses). Las reacciones cutáneas graves condujeron a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 18 (0.2%) pacientes. Las reacciones cutáneas graves se resolvieron en 95 pacientes, 2 de ellos con secuelas.

Se han observado casos raros de SJS y de TEN, algunos de ellos con desenlace fatal (*ver Precauciones Generales y Dosis y Vía de Administración*).

Complicaciones del HSCT alogénico en linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por las siglas en inglés para classical Hodgkin Lymphoma)

En KEYNOTE-204, de 14 pacientes que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 8 pacientes notificaron enfermedad de injerto contra huésped aguda (GVHD) aguda y 3 pacientes notificaron GVHD crónica, ninguno de los cuales fue fatal. Ningún paciente experimentó VOD hepática. Un paciente experimentó síndrome de injerto después del trasplante.

Enzimas hepáticas elevadas cuando pembrolizumab se combina con axitinib en RCC

En un estudio clínico con pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron pembrolizumab en combinación con axitinib, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT elevada fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el ULN (Grados 2-4, n=116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El 59% de los pacientes con ALT elevada recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya fuera a pembrolizumab (3%) o a axitinib (31%) en monoterapia, o a ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el ULN y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de Grado 5.

X. Interacciones Medicamentosas y de otro Género

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Deberá evitarse el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y con la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de iniciar KEYTRUDA para tratar las reacciones adversas inmunomediadas. [Ver *Precauciones Generales.*] Los corticosteroides también pueden usarse como premedicación cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

XI. Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio

Alteraciones en Pruebas de Laboratorio

En pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 9.4% para linfocitos disminuidos, 7.4% para sodio disminuido, 5.8% para hemoglobina disminuida, 5.3% para fosfato disminuido, 5.3% para glucosa elevada, 3.3% para ALT elevada, 3.1% para AST elevada, 2.6% para fosfatasa alcalina elevada, 2.3% para potasio disminuido, 2.1% para potasio elevado, 1.9% para neutrófilos disminuidos, 1.8% para plaquetas disminuidas, 1.8% para calcio elevado, 1.7% para bilirrubina elevada, 1.5% para calcio disminuido, 1.4% para albúmina disminuida, 1.3% para creatinina elevada, 1.2% para glucosa disminuida, 0.8% para leucocitos disminuidos, 0.7% para magnesio elevado, 0.5% para sodio elevado, 0.4% para hemoglobina elevada y 0.2% para magnesio disminuido.

En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 44.0% para neutrófilos disminuidos, 29.4% para leucocitos disminuidos, 26.9% para linfocitos disminuidos, 22.1% para hemoglobina disminuida, 13.2% para plaquetas disminuidas, 11.0% para sodio disminuido, 7.7% para fosfato disminuido, 6.8% para ALT elevada, 6.8% para potasio disminuido, 6.1% para glucosa elevada, 5.6% para AST elevada, 3.5% para calcio disminuido, 3.2% para potasio elevado, 2.9% para creatinina elevada, 2.2% para albúmina disminuida, 2.1% para fosfatasa alcalina elevada, 2.0% para bilirrubina

Información para Prescribir Amplia

elevada, 2.0% para calcio elevado, 1.3% para protrombina INR elevada, 1.2% para glucosa disminuida y 0.5% para sodio elevado.

En los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue la siguiente: 23.0% para lipasa elevada (no medida en los pacientes tratados con pembrolizumab y axitinib), 12.0% para linfocitos disminuidos, 11.4% para sodio disminuido, 11.2% para amilasa elevada, 11.2% para triglicéridos elevados, 10.4% para ALT elevada, 8.9% para AST elevada, 7.8% para glucosa elevada, 6.8% para fosfato disminuido, 6.1% para potasio disminuido, 5.1% para potasio elevado, 4.5% para colesterol elevado, 4.4% para creatinina elevada, 4.2% para hemoglobina disminuida, 4.0% para magnesio disminuido, 3.5% para neutrófilos disminuidos, 3.1% para fosfatasa alcalina elevada, 3.0% para plaquetas disminuidas, 2.8% para bilirrubina elevada, 2.2% para calcio disminuido, 1.7% para glóbulos blancos disminuidos, 1.6% para magnesio elevado, 1.5% para protrombina INR elevada, 1.4% para glucosa disminuida, 1.2% para albúmina disminuida, 1.2% para calcio elevado, 0.4% para sodio elevado y 0.1% para hemoglobina elevada.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Toxicidad Crónica

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad de 1 mes y 6 meses con dosis repetidas en monos *Cynomolgus* a los cuales se administraron por vía IV dosis de 6, 40 o 200 mg/kg una vez a la semana en el estudio de 1 mes y una vez cada dos semanas en el estudio de 6 meses, seguido por un periodo sin tratamiento de 4 meses. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por las siglas en inglés para *no observed adverse effect level*) en ambos estudios fue ≥ 200 mg/kg, lo cual produjo múltiplos de exposición de 19 y 94 veces la exposición en humanos a dosis de 10 y 2 mg/kg, respectivamente. El múltiplo de exposición entre el NOAEL y una dosis humana de 200 mg fue de 74.

Carcinogénesis

No se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales el potencial carcinogénico de pembrolizumab.

Mutagénesis

No se ha evaluado el potencial genotóxico de pembrolizumab.

Reproducción

No se han realizado estudios de reproducción en animales con KEYTRUDA. La función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo al mantener la tolerancia inmune al feto. En modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y resulta en un incremento en las pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento en las tasas de aborto o mortinatos. Según se reportó en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización del PD-1 en la descendencia de estos animales; sin embargo, los desórdenes inmunomediados ocurrieron en los ratones *knockout-PD-1*. Con base en su mecanismo de acción, la exposición fetal a pembrolizumab puede incrementar el riesgo de desarrollar desórdenes inmunomediados o de alteración de la respuesta inmune normal.

Desarrollo

No se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo con pembrolizumab. No se presentaron efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en monos, con base en los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 1 y 6 meses.

XIII. Dosis y Vía de Administración

General

Selección de Pacientes

Si se especifica en la indicación, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, estado tumoral de MSI-H o de dMMR, o de TMB-H [ver *Indicaciones Terapéuticas*].

La expresión de PD-L1 debe ser evaluada utilizando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ o equivalente.

Para el tratamiento de cáncer esofágico en combinación con quimioterapia.

Pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (GEJ) conocido positivo para HER2 deben excluirse [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia - Estudios clínicos*].

El estado tumoral de MSI o MMR debe evaluarse utilizando una prueba validada.

El estado tumoral de TMB-H debe evaluarse utilizando la prueba FoundationOne® CDx o equivalente.

Debido a que no es claro el efecto de la quimioterapia previa en los resultados de la prueba para carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H, o dMMR en pacientes con gliomas de alto grado, se recomienda realizar la prueba para estos marcadores en los especímenes del tumor primario obtenidos antes del inicio de quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Dosificación Recomendada

KEYTRUDA se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es de:

- 200 mg cada 3 semanas o
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, consulte la información para prescribir de los tratamientos concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, debe administrarse KEYTRUDA primero.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con relación a la dosificación de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por arriba de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más largos [ver *Farmacocinética y farmacodinamia - Estudios Clínicos*].

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada es de 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Los pacientes deberán ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento transitorio inicial en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por reducción del tumor). Los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deberán permanecer bajo tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para conocer el curso máximo del tratamiento con KEYTRUDA en los estudios clínicos, por favor consulte la descripción del estudio clínico para la respectiva indicación [ver *Farmacocinética y Farmacodinamia – Estudios clínicos*].

Información para Prescribir Amplia

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, NSCLC o RCC, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta que se presente recurrencia de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de TNBC de alto riesgo estadio temprano, las pacientes deben ser tratadas con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia por 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o hasta una toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante de 200 mg de KEYTRUDA como monoterapia durante 9 dosis cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o hasta una toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

Modificaciones de la Dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la tabla 35.

Tabla 35: Modificaciones de las Dosis Recomendadas [ver Precauciones Generales]

Reacciones adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o recurrente moderada (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA
Hepatitis inmunomediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Información para Prescribir Amplia

Para elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación después de esta tabla	AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementan $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré, graves o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede reducirse a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día en 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 en 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces debe descontinuar KEYTRUDA permanentemente.

En pacientes con cHL con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC que están siendo tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si ALT o AST son ≥ 3 veces el ULN, pero < 10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, suspenda tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Considere tratamiento con corticosteroides. Considere la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considere la reducción en la dosis de acuerdo con la información para prescribir de axitinib.
- Si ALT o AST son ≥ 10 veces el ULN o > 3 veces el ULN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, descontinúe permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considere tratamiento con corticosteroides.

Al administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpa uno o ambos medicamentos o reduzca o descontinúe la dosis de lenvatinib para manejar las reacciones adversas como sea apropiado. Consulte la información para prescribir de lenvatinib para recomendaciones de manejo de reacciones adversas de lenvatinib. No se recomiendan reducciones en la dosis de KEYTRUDA.

Preparación y Administración

- Protéjase de la luz. No se congele. No agitar.

Información para Prescribir Amplia

- Esperar a que el frasco ampola de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el frasco ampola con la solución puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25 °C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente buscando partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Deseche el frasco ampola si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5% para preparar una solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No se congele la solución para infusión.
- El producto no contiene conservadores. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, las soluciones diluidas de KEYTRUDA pueden almacenarse a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado hasta de 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también pueden almacenarse bajo refrigeración entre 2°C a 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta completar la infusión no deberá exceder de 24 horas. Si se refrigeran, permitir que los frascos ampola y/o las bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o accesorio de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.
- No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampola.

Pacientes Pediátricos

Para melanoma y cHL, la dosis recomendada en pacientes pediátricos es de 2 mg/kg de KEYTRUDA (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática grave.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No existe información sobre la sobredosificación con KEYTRUDA. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA. En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas, e instaurar tratamiento sintomático apropiado.

XV. Presentación

Caja de cartón con un frasco ampola con 4 mL (100 mg / 4 mL) e instructivos anexos (para el paciente y para el personal de salud).

XVI. Recomendaciones sobre Almacenamiento

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C.

No se congele.

Consérvese la caja bien cerrada.

Protéjase de la luz.

No agitar.

Para condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver *Dosis y Vía de Administración*.

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Medicamento de alto riesgo.

Su venta requiere receta médica.

El uso de este medicamento no se recomienda durante el embarazo o lactancia a menos que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto o el lactante, consulte a su médico.

No se deje al alcance de los niños.

Para su administración a menores de 18 años consulte a su médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpoc.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Titular del Registro Sanitario:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, Haarlem, 2031BN, Países Bajos.

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 277M2016 SSA IV