FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEYTRUDA® RECOMBINANTE ~~CONCENTRADO PARA~~ SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
100 mg/4 mL
pembrolizumab
~~Pembrolizumab~~

1. INDICACIONES Y USO

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con compromiso de ganglios linfáticos, quienes se han sometido a 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 tumorales genómicas EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y ya sea 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, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés para tumor proportion score) ≥1%, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK, y es:
-Estadio III donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
-Metastásico

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS ≥1%, determinada por una prueba validada y que han recibido quimioterapia que contiene platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deberán haber recibido previamente tratamiento para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello
KEYTRUDA, en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-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 irresecable.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para head and neck squamous cell carcinoma), metastásico o recurrente irresecable cuyos tumores expresan PD-L1 [(CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma urotelial
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) ≥ 10], determinado por una prueba validada, o en pacientes que no son elegibles para cualquier quimioterapia que contiene platino, independientemente de su estatus de PD-L1. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC por las siglas en inglés para, non-muscle invasive bladder cancer), de alto riesgo, sin respuesta al Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que son inelegibles para cistectomía o han decidido no someterse a ella.

Cáncer Gástrico
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica recurrente localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) ≥1], determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad en o después de dos o más líneas previas de tratamiento, incluyendo quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino y si es adecuado, tratamiento dirigido a HER2/neu.

Cáncer de esófago
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico recurrente cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una o más líneas previas de terapia sistémica.

Cáncer colorrectal
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) de MSI H o dMMR irresecable o metastásico.

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.

Cáncer de mama triple negativo
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente recurrente irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD L1 (CPS ≥10) según lo determinado por una prueba validada. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General
Selección del Paciente
Selección de paciente para cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, Carcinoma Urotelial, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer colorrectal o cáncer de mama triple negativo.
Seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver *Estudios Clínicos (9)*] en:

- NSCLC localmente avanzado o metastásico.
- Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable
- Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no es elegible para quimioterapia que contiene cisplatino.
- Cáncer gástrico recurrente localmente avanzado o metastásico. Si no se detecta la expresión de PD-L1 en un espécimen de archivo de cáncer gástrico, se debe obtener, si es posible, una biopsia del tumor, para hacer la prueba de PD-L1.
- Cáncer de esófago recurrente localmente avanzado o metastásico.

Seleccione pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA para los cánceres con alta inestabilidad microsatelital (MSI H) o deficiencia de reparación de desajustes (dMMR) [ver *Estudios clínicos (9)*] en:

- CCR irresecable o metastásico.

Para el tratamiento de CMTN en combinación con quimioterapia
Seleccione pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver *Estudios clínicos (9)*] en:

- CMTN metastásico o irresecable localmente recurrente

Dosificación Recomendada
KEYTRUDA es administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es de:
- 200 mg cada 3 semanas, o
- 400 mg cada 6 semanas.

La dosis recomendada de KEYTRUDA como parte de un tratamiento en combinación en adultos es 200 mg cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Para el uso en combinación, consulte los folletos de información al profesional 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 el folleto de información al profesional 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 *Estudios Clínicos (9)*].

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

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

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan las reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o descontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas *[ver Advertencias y Precauciones (4)]*:

Reacciones adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	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 moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2) con creatinina >1,5 a ≤3 veces el límite superior de la normalidad (ULN)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) con creatinina >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) Hipofisitis sintomática Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de Grado ≥3 (glucosa >250 mg/dL o >13,9 mmol/L) o asociada a cetoacidosis Hipertiroidismo de Grado ≥3	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 inmuno-mediada Para elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN, por las siglas *upper limit of normal*) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces ULN o bilirrubina total >3 veces ULN	Descontinuar permanentemente

las guías de dosificación después de esta tabla.	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas 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 inmuno-mediadas	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 amenazan 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 perfusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la 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 ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces debe descontinuarse permanentemente a KEYTRUDA.

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 re-exponer al paciente con uno solo de los medicamentos o una re-exposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se re-expone a axitinib, considerar reducción de dosis según folleto de información al profesional de axitinib.
- Si ALT o AST ≥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.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el frasco ampolla de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.

- Antes de la dilución, la solución del frasco ampolla puede estar sin refrigeración (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 clara a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Deseche el frasco ampolla si se observan partículas.
- Retire el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transfiéralo 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. Mezcle la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congele la solución para perfusión.
- El producto no contiene conservadores. El producto diluido debe utilizarse de inmediato. Si no se utilizan de inmediato, las soluciones diluidas de KEYTRUDA pueden guardarse a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también pueden guardarse en refrigeración, entre 2°C y 8°C, sin embargo, el tiempo total entre la dilución de KEYTRUDA y el final de la perfusión no deberá exceder de 24 horas. Si se refrigeran, permita a los frascos ampolla y/o bolsas IV alcanzar la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administre la solución para perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro en línea o accesorio, de 0,2 a 5 mμ, estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.
- No administre conjuntamente otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.
- Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampolla.

2.2 Pacientes Pediátricos

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años.

2.3 Pacientes Geriátricos

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

Los datos de la combinación de pembrolizumab con axitinib en pacientes con RCC avanzado, de la combinación con quimioterapia en pacientes con NSCLC metastásico y de pembrolizumab (con o sin quimioterapia) en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para HNSCC metástasico o recurrente irresecable > 75 años son limitados.

2.4 Insuficiencia Renal

No es necesario el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave.

2.5 Insuficiencia Hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

2.6 Melanoma ocular

Los datos sobre la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes con melanoma ocular son limitados.

3. CONTRAINDICACIONES

KEYTRUDA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a pembrolizumab o a cualquiera de los ingredientes inactivos.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmuno-mediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmuno-mediadas pueden ocurrir después de la suspensión del tratamiento. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmuno-mediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o cuidados de soporte. Pueden ocurrir de manera simultánea reacciones adversas inmuno-mediadas que afecten a más de un sistema corporal.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmuno-mediadas, asegure 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 disminución 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 inmuno-mediadas 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 descontinuación gradual del corticosteroide. Si ocurre otro episodio de alguna reacción adversa grave, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente [Ver *Dosis y Administración* (2.1) y *Reacciones Adversas* (7.1).]

Neumonitis inmuno-mediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con rayos X y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en neumonitis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente

KEYTRUDA por neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

Colitis inmuno-mediada
Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por colitis que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

Hepatitis inmuno-mediada
Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 disminución gradual) y, con base en la gravedad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspenda o descontinúe KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

Nefritis inmuno-mediada
Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de 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 Administración (2.1) y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

Endocrinopatías inmuno-mediadas
Insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) ha sido reportada en pacientes que reciben KEYTRUDA. Se ha reportado también hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 otro reemplazo hormonal como esté indicado clínicamente, suspenda la administración de KEYTRUDA por hipofisitis moderada (Grado 2), suspenda o descontinúe KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1), y Reacciones adversas inmuno-mediadas, arriba.]*

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

Reacciones cutáneas graves
Se han reportado reacciones cutáneas inmuno-mediadas graves en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda o descontinúe de forma permanente KEYTRUDA y administre corticosteroides *[ver Dosis y Administración (2.1)]*.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), 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 KEYTRUDA de forma permanente. *[Ver Dosis y Administración (2.1)].*
Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones cutáneas adversas o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas inmuno-mediadas
En menos de 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, y KEYNOTE-010, se reportaron las siguientes reacciones adversas inmuno-mediadas clínicamente significativas: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis y vasculitis. 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 en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmuno-mediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes
Se ha reportado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede incrementar el riesgo de rechazo en 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 aguda (GVHD, por las siglas en inglés para graft-versus-host-disease), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas para hematopoietic stem cell transplant). 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.

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 ambiente de estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han reportado reacciones graves a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxis, 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 perfusión, suspenda la perfusión y descontinúe KEYTRUDA de forma permanente *[ver Dosis y Administración (2.1)]*. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo KEYTRUDA, con monitoreo estrecho; puede considerarse la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Precauciones específicas de cada enfermedad
Uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa basada en platino.
Antes de iniciar tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con peores características pronósticas y/o enfermedad agresiva. En cáncer urotelilal, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 2 meses con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia [ver *Estudios Clínicos (9)*]. Los factores asociados con las muertes tempranas fueron la progresión rápida de la enfermedad con el tratamiento previo con platino y las metástasis hepáticas.

Uso de pembrolizumab en cáncer urotelial en pacientes que no son candidatos a cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥ 10

Las características basales y las características pronósticas de la enfermedad en la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes candidatos a quimioterapia en combinación basado en carboplatino para quienes el beneficio ha sido evaluado en un estudio comparativo, y pacientes elegibles a monoterapia con quimioterapia, para quienes no hay datos aleatrizados disponibles. Además, no se dispone de datos de seguridad y eficacia en pacientes más debilitados (p.ej., estado funcional ECOG 3), no considerados candidatos a quimioterapia. En ausencia de estos datos, pembrolizumab se debe usar con precaución en esta población después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC
En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes (ver secciones 4.2 y 4.8). No se dispone de una compración directa de pembrolizumab cuando se usa en combinación con quimioterapia frente a pembrolizumab en monoterapia.
Antes de iniciar el tratamiento, los medicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con cancer de pulmón no microcitico no tratados previamente cuyos tumores expresen PD-L1.
Los datos de eficacia y seguridad de pacientes > 75 años son limitados. Para pacientes > 75 años, el tratamiento con pembrolizumab en combinación debe usarse con precaución despues de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera linea de pacientes con HNSCC
En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes. Antes de iniciar el tratamiento, los medicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con carcinoma de celulas escamosas de cabeza y cuello cuyos tumores expresen PD-L1.

Uso de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento de primera linea de pacientes con RCC
Cuando pembrolizumab se administra con axitinib, se han notificado elevaciones de ALT y AST de Grados 3 y 4 con unas frecuencias mas altas gue las esperadas en pacientes con RCC avanzado. Se deben vigilar las enzimas hepaticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se puede valorar una mayor frecuencia de control de las enzimas hepaticas en comparación con el uso de los medicamentos en monoterapia. Se deben seguir para ambos medicamentos las guias de manejo clinico.

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 Adversas (7.1)]*. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio de y

periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos medicamentos. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib*.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos
Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con los siguientes problemas: metástasis activas en el SNC; estado funcional ECOG ≥ 2 (excepto para carcinoma urotelial y RCC); infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad autoinmune sistemica activa; enfermedad pulmonar intersticial; neumonitis previa que precisa tratamiento con corticosteroides sistémicos; antecedentes de hipersensibilidad grave a otros anticuerpos monoclonales; que esten recibiendo tratamiento inmunosupresor y antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario, debidas al tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de Grado 4 o de Grado 3 que requirió tratamiento con corticosteroides (>10 mg/dia de prednisona o equivalente) durante más de 12 semanas. Los pacientes con infecciones activas fueron excluidos de los ensayos clínicos y se requirió el tratamiento de la infección antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes con infecciones activas que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron controlados con tratamiento médico adecuado. Los pacientes con anomalías, clínicamente significativas en el estado basal, renales (creatinina >1,5 x LSN) o hepáticas (bilirrubina >1,5 x LSN, ALT, AST >2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas) fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que la información en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática de moderada a grave es limitada.

Después de considerar cuidadosamente el potencial aumento del riesgo, se puede usar pembrolizumab con un control médico adecuado en estos pacientes.

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas 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 reacciones adversas inmuno-mediadas. *[Ver Advertencias y Precauciones (4).].*

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.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante al menos 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA.

6.2. Embarazo
No existe información sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 afecta la tolerancia al feto y resulta en un incremento de pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento en las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por lo tanto, tiene el potencial de ser transmitida de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda KEYTRUDA durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante al menos 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA.

6.3 Madres Lactantes
Se desconoce si KEYTRUDA se secreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, deberá tomarse la decisión sobre descontinuar la lactancia materna o descontinuar KEYTRUDA, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA para la mujer.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia de Estudios Clínicos
La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2.799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,2 meses (rango 1 día a 30,4 meses) incluyendo 1.153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos graves (SAEs, por las siglas en inglés para *serious adverse events*) reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea, y pirexia.

Reacciones adversas inmuno-mediadas *[ver Advertencias y Precauciones (4)]:*
Las reacciones adversas inmuno-mediadas se presentan con base en 2.799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar en los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmuno-mediadas por Grado, que ocurrieron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones adversas inmuno-mediadas

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2.799				
Reacción Adversa	Todos los Grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8,5	6,2	0,1	0	0
Hipertiroidismo	3,4	0,8	0,1	0	0
Neumonitis†	3,4	1,3	0,9	0,3	0,1
Colitis	1,7	0,4	1,1	<0,1	0
Insuficiencia suprarrenal	0,8	0,3	0,3	<0,1	0
Hepatitis	0,7	0,1	0,4	<0,1	0
Hipofisitis	0,6	0,2	0,3	<0,1	0
Nefritis‡	0,3	0,1	0,1	<0,1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0,2	<0,1	0,1	0,1	0

*En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como 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 KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total =2,022), la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 3.8% a 8.3%.

‡En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con 200 mg de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n=405), la incidencia de nefritis fue de 1.7% (todos los Grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo para el inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5,3 meses (rango de 26 días a 16,6 meses). No se alcanzó la mediana de duración (rango de 4 días a 1,9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la interrupción de KEYTRUDA en 1 paciente (<0,1%). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipofisitis fue de 3,7 meses (rango de 1 día a 11,9 meses). La mediana de duración fue de 4,7 meses (rango 8+ días a 12,7+ meses). La hipofisitis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango de 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 2,1 meses (rango de 3 días a 15,0+ meses). El hipertiroidismo condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango 1 día a 18,9 meses). No se alcanzó la mediana de duración (rango 2 días a 27,7+ meses). Un paciente (<0,1%) descontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3,3 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango 1 día a 17,2+ meses). La neumonitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo para la aparición de colitis fue de 3,5 meses (rango 10 días a 16,2 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (rango 1 día a 8,7+ meses). La colitis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo para la aparición de hepatitis fue de 1,3 meses (rango 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,8 meses (rango 8 días a 20,9+ meses). La hepatitis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana de tiempo para la aparición de nefritis fue de 5,1 meses (rango 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 3,3 meses (rango 12 días a 8,9+ meses). La nefritis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 3 (0,1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos
Melanoma
La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron artralgia y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA. Se reportó hiponatremia Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y los pacientes *naive* a tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado
Entre los 1.019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Tratamiento de Combinación
La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia con pemetrexed y platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo y que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes de KEYNOTE-189, con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 5: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4] (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con Platino n=405		Placebo + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Monoterapia

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024, y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-5]) (KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grados 3-5* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer
Monoterapia
Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer de esófago o CCR fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Tratamiento de Combinación
Cáncer de Cabeza y Cuello
En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) en comparación con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de Células Renales
Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náusea, incremento de ALT, incremento de AST, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT 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 94%. Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con incremento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron re-expuestos ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con 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. *[*ver *Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4)]*.

Cáncer de mama triple negativo
En pacientes con CMTN que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas ocurren en al menos el 20% de las pacientes y con una mayor incidencia (diferencia ≥5%) en comparación con los pacientes con CMTN que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino) hubo diarrea (28% frente a 23%), disminución del apetito (21% frente a 14%) y erupción cutánea (20% frente a .12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3 4 fueron diarrea (1,8% frente a 1,8%), disminución del apetito (0,8% frente a 0,4%) y erupción cutánea (0,8% frente a 0,0%).

7.2 Experiencia post-comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

8. SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosificación con KEYTRUDA. No se ha determinado la máxima dosis 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.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia y seguridad clínicas
Melanoma

KEYNOTE-006: Estudio clínico controlado en pacientes con melanoma naive a tratamiento con ipilimumab
Se investigaron la eficacia y seguridad de KEYTRUDA en KEYNOTE-006, un estudio Fase III multicéntrico, controlado, para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico en pacientes naive a ipilimumab y que no habían recibido previamente tratamiento sistémico o habían recibido uno. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir KEYTRUDA a una dosis de 10 mg/kg cada 2 (n=279) o 3 semanas (n=277) o ipilimumab (n=278). La aleatorización

fue estratificada por línea de tratamiento, escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG por sus siglas en inglés, *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 la presencia de toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento, hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estatus del tumor 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% fueron varones, 44% tenían ≥65 años (la mediana de la edad fue de 62 años [rango 18-89]) y el 98% eran blancos. El 66% no tenía tratamientos sistémicos previos y por lo tanto recibieron el tratamiento de estudio como primera línea, mientras que el 34% tuvo un tratamiento previo y por lo tanto recibió el tratamiento de estudio como segunda línea. Treinta y uno por ciento tenían una puntuación ECOG de 1 y 69% una puntuación ECOG de 0. El 80% de los pacientes fue positivo a PD-L1 (expresión de PD-L1 en membrana en ≥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 estaba en etapa 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 de eficacia principales fueron la sobrevida global (OS, por las siglas en inglés para *overall survival*) y sobrevida libre de progresión (PFS, *progression-free survival*; evaluada por Revisión Integrada de Radiología y Oncología [*Integrated Radiology and Oncology Assessment,* IRO], utilizando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,* RECIST 1.1]). Las mediciones secundarias de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR, *overall response rate*) y duración de la respuesta. La tabla 7 resume las mediciones clave de eficacia

Tabla 7: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 semanas en Pacientes con Melanoma Avanzado *Naive* a ipilimumab, en KEYNOTE-006

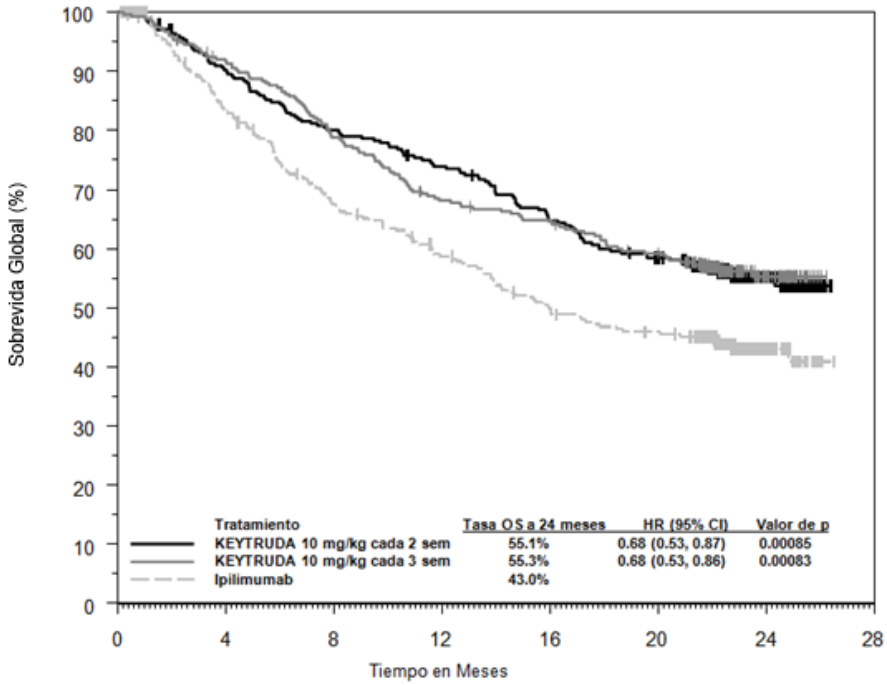
Criterio de Valoración	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Razón de riesgo † (IC del 95%)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor de p ‡	0,00358	0,00052	---
Mediana en 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%)
Razón de riesgo † (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 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 12 meses⊢	79%	75%	79%

* Con base en el segundo análisis intermedio
† Razón de riesgo (Hazard ratio) (KEYTRUDA comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ Con base en el primer análisis intermedio
¶ IRO = revisión independiente de radiología más 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 tuvieran 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 HR 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. La tasa de OS a 18 meses y 24 meses fue 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 HR 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).

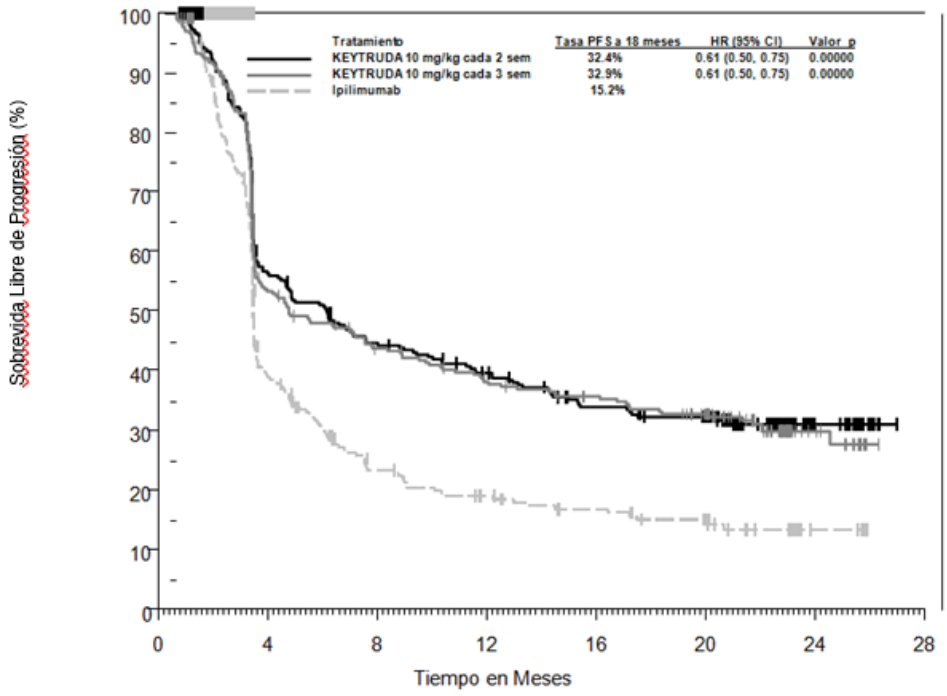
El porcentaje de pacientes que respondieron, con una respuesta en curso a los 18 meses fue de 68% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 71% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 70% para ipilimumab.

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



Número en Riesgo								
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 Sobrevida Libre de Progresión (Basada en IRO) por Brazo de tratamiento en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo								
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 sub-poblaciones por estatus de mutación BRAF

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en pacientes que tenían BRAF de tipo nativo, mutante BRAF sin tratamiento previo para ella y mutante BRAF con tratamiento previo para ella. Las razones de riesgo (HRs) para PFS (KEYTRUDA agrupados [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs ipilimumab) fueron 0,61 (IC del 95%: 0,49, 0,76) para BRAF tipo nativo, 0,52 (IC del 95%: 0,35, 0,78) para mutante BRAF sin tratamiento previo para esta mutante, y 0,76 (IC del 95%: 0,51, 1,14) para mutante BRAF con tratamiento previo para esta mutante. Las HRs de OS para KEYTRUDA agrupados vs. ipilimumab fueron 0,68 (IC del 95%: 0,52, 0,88) para BRAF de tipo nativo, 0,70 (IC del 95%: 0,40, 1,22) para mutante BRAF sin tratamiento previo para ella, y de 0,66 (IC del 95%: 0,41, 1,04) para mutante BRAF con tratamiento previo para ésta. La ORR para KEYTRUDA agrupado vs. ipilimumab fue de 38% vs. 14% para BRAF de tipo nativo, 41% vs. 15% para mutante BRAF sin tratamiento previo para esta mutante, y de 24% vs. 10% para mutante BRAF con tratamiento previo para esta mutante.

Análisis de sub-poblaciones por estatus 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.

KEYNOTE-002: Estudio controlado en pacientes con melanoma tratados previamente con ipilimumab
Se investigaron la eficacia y seguridad 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 KEYTRUDA a una dosis de 2 (n=180) o 10 mg/kg (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 inmuno-mediadas graves o que amenazaron la vida por el tratamiento con ipilimumab, definido como cualquier toxicidad Grado 4 o 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 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. La evaluación del estatus del tumor se realizó a las 12 semanas, luego 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 *cross over* y a recibir 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas de manera doble ciega.

De los 540 pacientes en KEYNOTE-002, 61% eran varones, 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 tenía etapa M1c, 73% tenían al menos dos y 32% tenía tres o más tratamientos sistémicos previos para melanoma avanzado. Cuarenta y cinco por ciento tenía una puntuación 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 de eficacia principales fueron PFS (evaluada por la revisión de IRO utilizando RECIST 1.1) y OS. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron PFS (evaluada por el Investigador utilizando RECIST 1.1), ORR y la duración de la respuesta. La Tabla 8 resume las mediciones clave de eficacia en pacientes tratados previamente con ipilimumab, y la curva de Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 3. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de OS que no fue ajustado por los efectos potenciales de confusión del *cross over*. De los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia, el 55% cruzó al otro tratamiento y recibió de manera subsecuente tratamiento con KEYTRUDA.

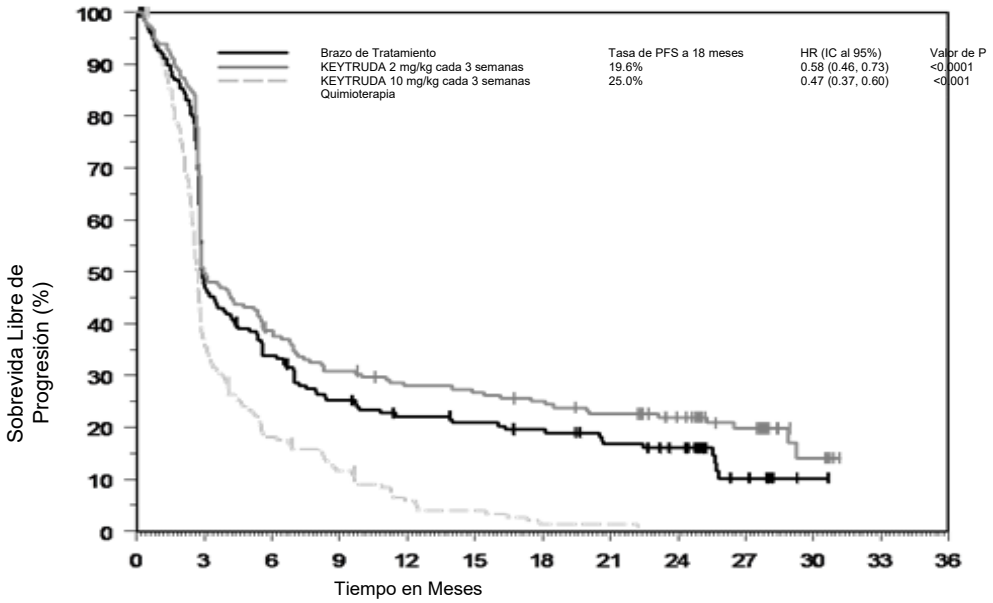
Tabla 8: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas en Pacientes con Melanoma No resecable o Metastásico en KEYNOTE-002

Criterio de Valoración	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%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Valor de p‡	0,117	0,011[è]	---
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%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
Valor de p ‡	<0,0001	<0,0001	---
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 INVÊ			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Razón de riesgo† (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 Respuestaß 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 12 meses[à]	73%	79%	No alcanzado[ð]

* Con base en el análisis final
† Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ Con base en el segundo análisis intermedio
¶ IRO = Revisión independiente de radiología más oncólogo utilizando RECIST 1.1
# Tiempo restringido promedio de sobrevida libre de progresión, con base en seguimiento a 12 meses
Þ INV = Evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1
ß Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial a partir del análisis final
à Con base en las 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 Sobrevida Libre de Progresión (basada en IRO) por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-002 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo							
KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 meses:	180	59	36	29	19	1	0
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 meses:	181	69	48	42	30	5	0
Quimioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA también se investigaron en un estudio no controlado, abierto, para el tratamiento de melanoma no resecable 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 *naive* a tratamiento previo con ipilimumab.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o 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% eran varones, 33% tenían ≥65 años de edad y la mediana de la edad fue de 59 años (rango 18-88). Todos, excepto dos pacientes, eran blancos. El 84% de los pacientes tenía etapa M1c y 8% tenían antecedentes de metástasis cerebrales. Setenta y ocho por ciento de los pacientes tenía al menos dos y 35% tenía 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 *naive* a tratamiento con ipilimumab, que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA, 63% eran varones, 35% tenían ≥65 años de edad y la mediana de edad fue de 60 años (rango 35-80). Todos, excepto un paciente, eran blancos. Sesenta y tres por ciento de los pacientes tenían etapa M1c y 2% antecedentes de metástasis cerebrales. El 45% no tenía tratamientos previos para melanoma avanzado. Se reportaron mutaciones BRAF en el 39% de la población de estudio.

La medición de resultados de eficacia principal fue la ORR, evaluada por revisión independiente, utilizando respuestas confirmadas y RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron la tasa de control de la enfermedad (DCR, por *disease control rate*; incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), la duración de la respuesta, PFS y OS. La respuesta del tumor se evaluó a intervalos de 12 semanas. La Tabla 9 resume las mediciones clave de eficacia en los pacientes tratados previamente o *naive* a tratamiento con ipilimumab, que recibieron KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg con base en un periodo mínimo de seguimiento de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 9: Respuesta a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-001

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes *naive* 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 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 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 independiente de radiología más oncólogo 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 *naive* a tratamiento con ipilimumab
¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

Los resultados para pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y *naive* 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-054: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma resecado completamente
La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-054, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con melanoma completamente resecado estadios IIIA (metástasis en ganglio linfático >1mm), 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 toxicidad

inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el estadio según la *American Joint Committee on Cancer*, 7ª. Edición (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 de 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 semanas del año 3 al 5, y entonces anualmente.

Entre los 1.019 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 54 años (25% de 65 años de edad o más); 62% varones; PS ECOG de 0 (94%) y 1 (6%). Dieciséis porciento 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 tipo salvaje (*wild-type*); 84% tenían melanoma positivo a PD-L1 con puntuación de proporción tumoral (TPS≥1%), de acuerdo con un ensayo de uso exclusivamente de investigación (IUO, por las siglas en inglés para *investigational use only*).

Las mediciones primarias de eficacia fueron la sobrevida libre de recurrencia (RFS, por sus siglas en inglés, *recurrence-free survival*) evaluada por el investigador, en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1 en donde la RFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional, o metástasis distante) o muerte, lo que ocurriera primero. El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la RFS para pacientes aleatorizados al brazo KEYTRUDA en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10 y la Figura 4.

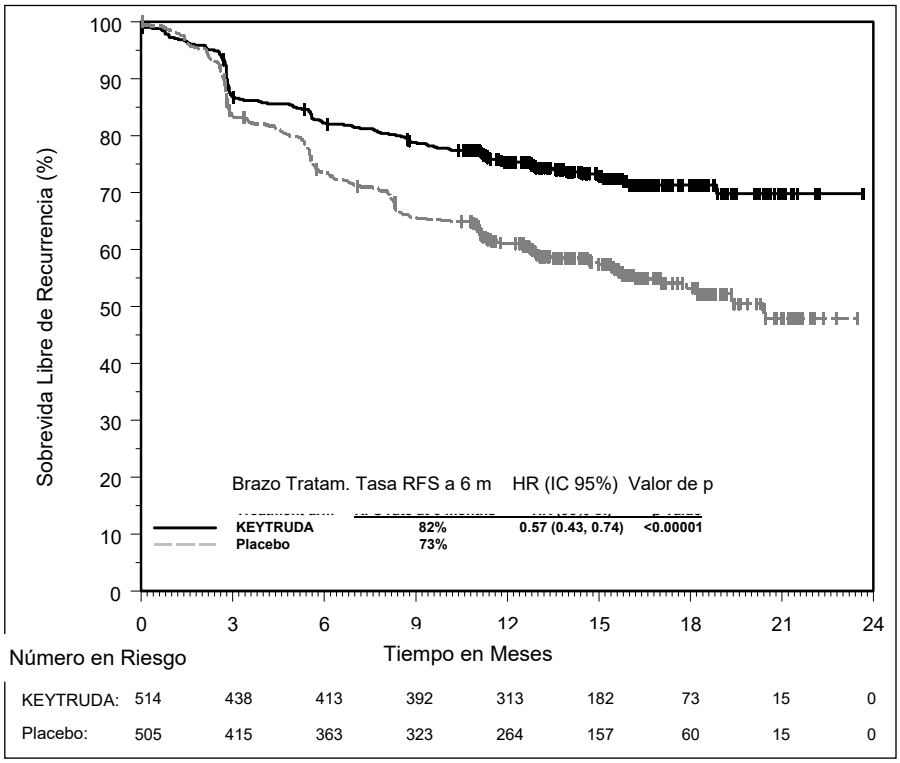
Tabla 10: Resultados de eficacia en KEYNOTE-054

Punto final	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
RFS a los 6 meses		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Tasa de RFS	82%	73%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	20,4 (16,2, NR)
*Hazard ratio** (IC del 98%)	0,57 (0,43, 0,74)	
Valor de p (estratificado por rango logarítmico)	<0.0001†	
RFS a los 12 meses		
Tasa de RFS	75%	61%

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† El valor de p se compara con 0.008 de la alfa asignada para este análisis intermedio.
NR = no alcanzado

Para pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de RFS a los 6 meses fue de 84% en el brazo de KEYTRUDA y de 75% en el brazo placebo (la HR fue de 0,54 IC del 95%:0,42, 0,69]; p<0.0001). Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos pre-definidos en los pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos o negativos a mutación BRAF. El beneficio de RFS de KEYTRUDA en comparación con placebo se observó independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor o el estado de mutación BRAF. La HR de RFS para KEYTRUDA fue de 0,47 (IC del 95%: 0,26, 0,85) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. La HR de RFS fue 0,49 (IC del 95%: 0,36, 0,67) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF y 0,64 (IC del 95%: 0,47, 0,87) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Libre de Recurrencia en KEYNOTE-054 (población con intención de tratar)



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 quimioterapia con pemetrexed y platino en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo y doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC metastásico no escamoso, ningún tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Fueron inelegibles pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, pacientes con alguna condición médica que requirieron 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 regímenes:

- 200 mg de KEYTRUDA con 500 mg/m^2 de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m^2 de cisplatino o AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por 200 mg de KEYTRUDA y 500 mg/m^2 de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Placebo con 500 mg/m^2 de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m^2 de cisplatino o AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido por placebo y 500 mg/m^2 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 determinaba 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 por BICR o más allá de la descontinuación 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 progresión de la enfermedad y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estatus 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 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 de edad o más); 59% varones; 94% Blancos y 3% Asiáticos; 43% y 56% con estatus funcional ECOG de 0 o 1 respectivamente; 31% con TPS de PD-L1 <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.

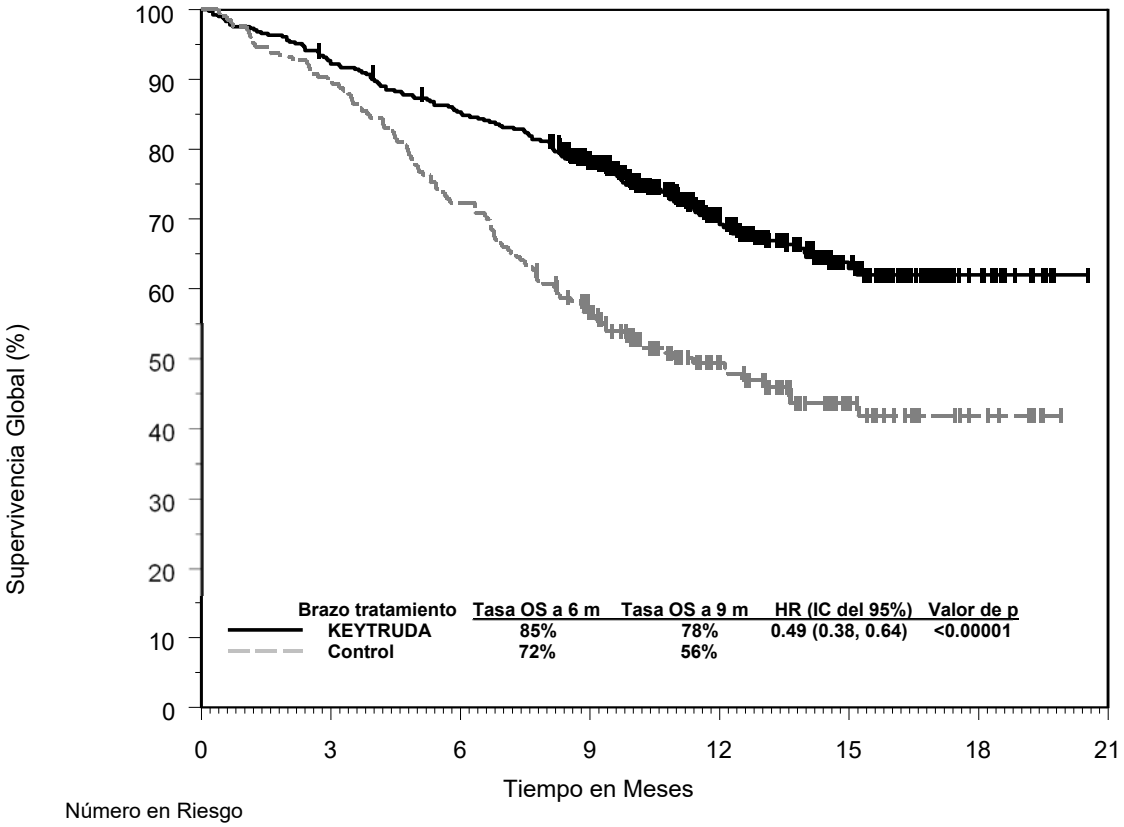
Las mediciones primarias de las variables de eficacia fueron OS y PFS (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las mediciones secundarias de las variables de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10.5 meses (rango: 0.2 – 20.4 meses). La tabla 12 resume las mediciones clave de eficacia.

Tabla 11: Respuesta a KEYTRUDA, Quimioterapia con Pemetrexed y platino, en Pacientes con NSCLC no escamoso en KEYNOTE-189

Punto final	KEYTRUDA + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=410	Placebo + Quimioterapia con Pemetrexed + 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~~ **244** (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	
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%

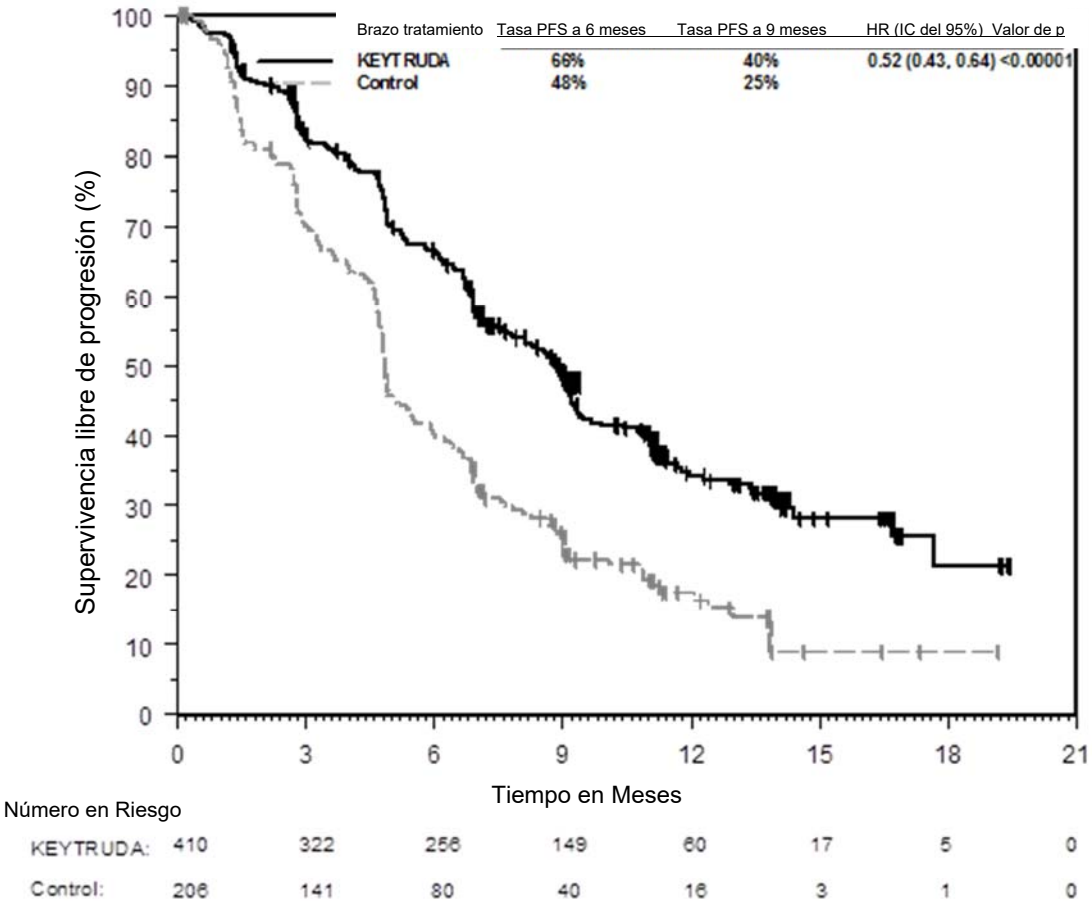
* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estatus de PD-L1, quimioterapia con platino y estatus de fumador
¶ Con base en la estimación de Kaplan-Meier
NA = no disponible

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global por brazo de tratamiento en KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)



Número en Riesgo								
KEYTRUDA:	410	377	347	278	163	71	18	0
Control:	206	183	149	104	59	25	8	0

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)



Se evaluaron los desenlaces 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 versus declinaciones en los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia. Hubo una tendencia hacia una prolongación en el tiempo hasta el deterioro en el punto final 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 estatus 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 por 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 AUC de carboplatino de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y 200 mg/m^2 de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m^2 de nab-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 AUC de carboplatino de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y 200 mg/m^2 de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m^2 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 que se determinó la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, por revisión central independiente ciega (BICR, por las siglas en inglés para *Blinded Independent Central Review*), 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 de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional.

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

Se realizó evaluación del estatus tumoral cada 6 semanas hasta la Semana 18, cada 9 semanas hasta la Semana 45 y cada 12 semanas en adelante. La mediciones principales de eficacia fueron supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés, *Objective Response Rate*), evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1 y supervivencia en general. Una medición adicional de eficacia fue la duración de la respuesta, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

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

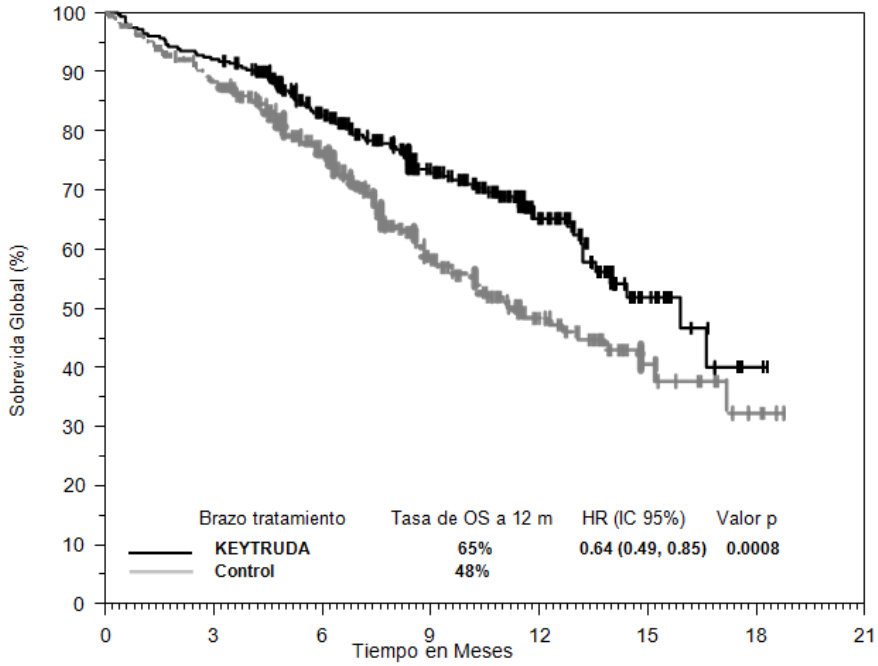
En KEYNTOE-407, hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en comparación con pacientes aleatorizados a placebo con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel (ver Tabla 12 y Figuras 7 y 8).

Tabla 12: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Punto final	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** (95% CI)	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 (4.3, 5.7)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta en General		
Tasa de respuesta en general†	58%	38%
(IC del 95%)	(52, 64)	(33, 44)
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 ≥ 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

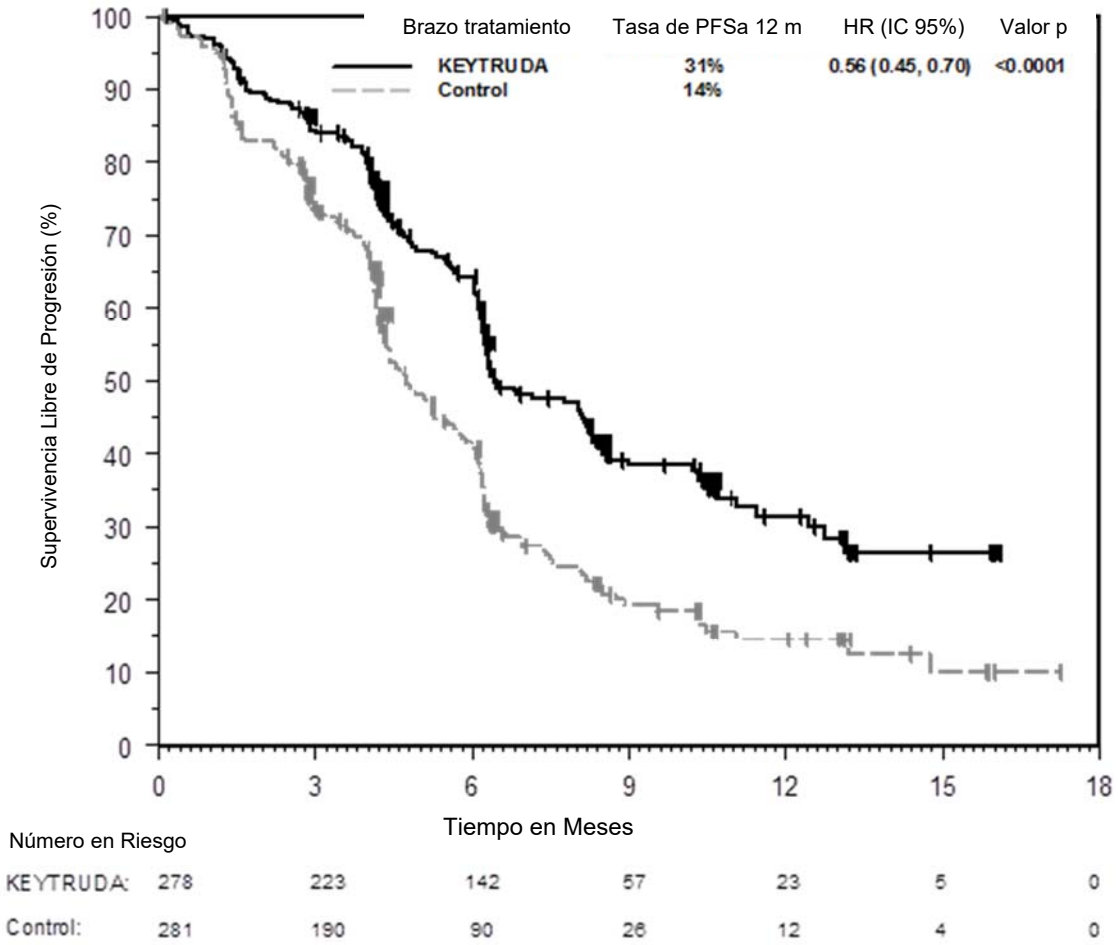
Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global en KEYNOTE-407



Número en Riesgo

KEYTRUDA:	278	256	188	124	62	17	2	0
Control:	281	246	175	93	45	16	4	0

Figura 8: 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 **efectuado en 1251 pacientes**. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC localmente avanzado o metastásico, expresión de PD-L1 por 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=**636** ~~637~~) o la elección del investigador de quimioterapia con platino (n=**615** ~~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 estatus del tumor se realizó cada 9 semanas o las primeras 45 semanas, y luego cada 12 semanas.

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% varones; 64% Blancos y 30% Asiáticos; 19% Hispanos o Latinos; y 31% y 69% con un estatus de desempeño ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso (39%) y no escamoso (61%); M0 (13%), M1 (87%); y metástasis cerebrales tratadas (~~6~~ **5**%). Cuarenta y siete por ciento de los pacientes tuvieron TPS ≥50%, y 53% tuvieron TPS de 1 a 49%.

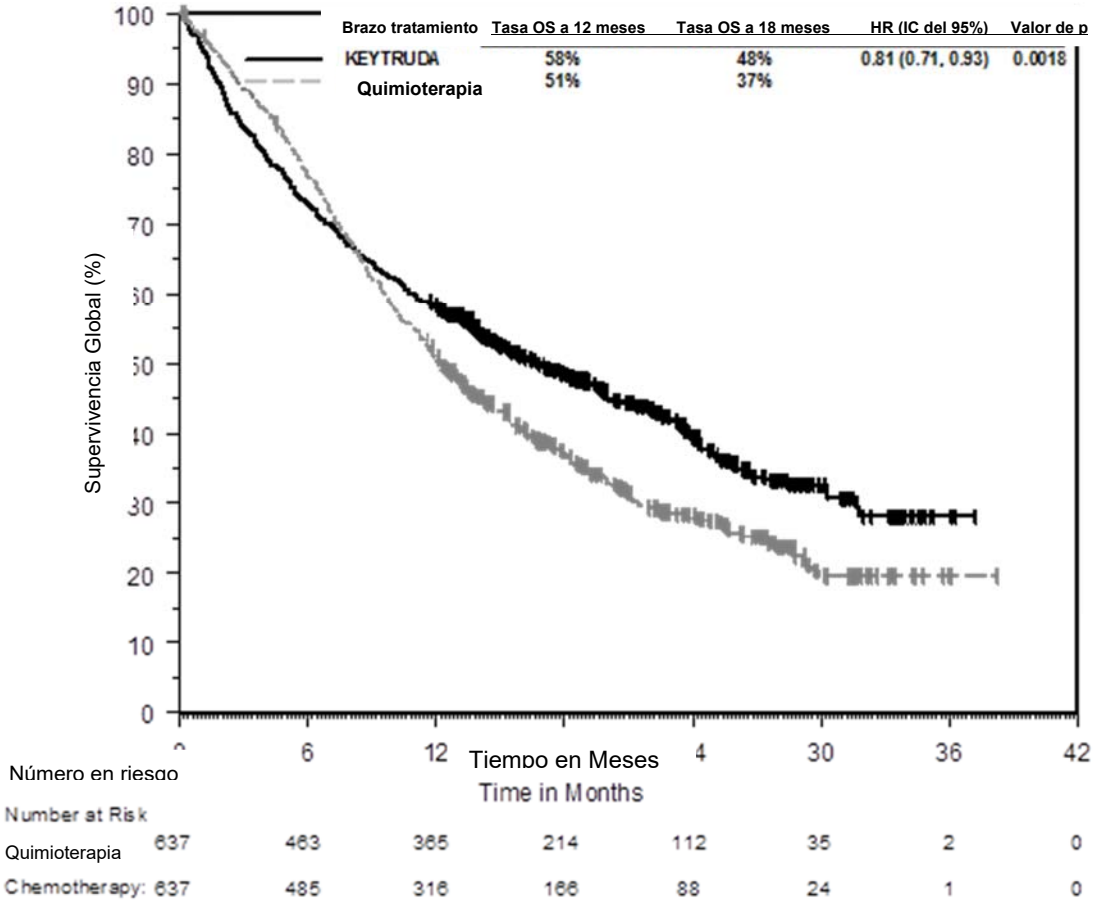
La medición principal de eficacia fue la OS. Las mediciones secundarias de eficacia fueron PFS y ORR, evaluadas por una revisión central independiente (BICR, por las siglas en inglés para *Blinded Independent Central Review*), utilizando RECIST 1.1. La Tabla 13 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS ≥1%).

Tabla 13: Resultados de eficacia (TPS de PD-L1 ≥1%) en KEYNOTE-042

Punto final	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=**636** ~~637~~)	Quimioterapia (n=**615** ~~637~~)
OS		
Número (%) de pacientes con evento	371 (58%)	438 (69%)
*Hazard ratio** (95% CI)	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~~ **0,5**%	~~1~~ **0,5**%
Respuesta parcial %	27%	26%
Duración de la respuesta‡,¶		
% con duración ≥ 12meses ~~Mediana en meses (rango)~~	**47%** ~~20.2~~ ~~(2.1+, 31.2+)~~	**16%** ~~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 de rango logarítmico estratificado
‡ 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 9: 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 naive a tratamiento previo
También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en pacients con NSCLS sin tratamiento previo en KEYNOTE-024, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado. El diseño fue similar al de KEYNOTE-042, excepto en que solamente los pacientes 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) a recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=154) o la elección del investigador de quimioterapia que contenía 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).

Los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada de manera independiente, fueron capaces de cruzar al otro grupo y recibir KEYTRUDA.

Entre los 305 pacientes en KEYNOTE-024, las características basales fueron: mediana de la edad 65 años (54% de 65 años o mayores); 61% varones; 82% Blancos y 15% Asiáticos; y 35% y 65% con un escala de estado funcional 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 los resultados de eficacia principal fue PFS, evaluada por revisión central independiente ciega (BICR, por las siglas en inglés para *blinded independent central review*) utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron OS y ORR (evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1). La Tabla 14 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa.

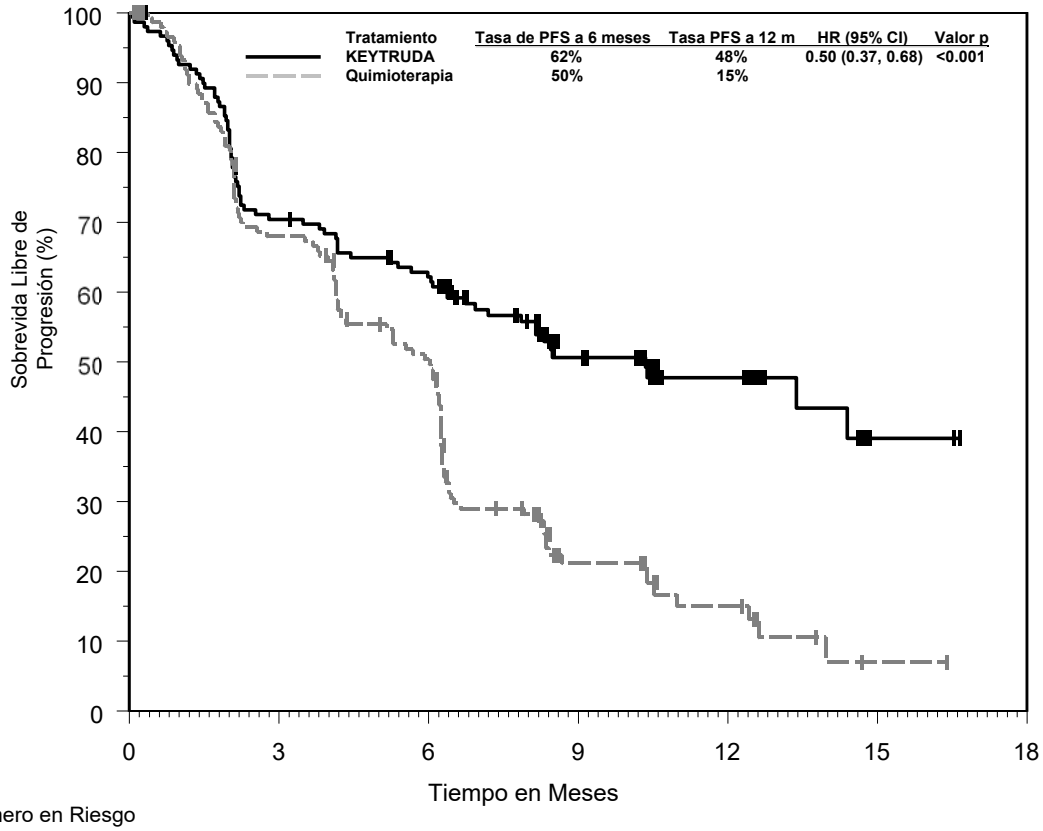
Tabla 14: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-024

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS*		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Razón de riesgo† (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%)
Razón de riesgo† (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%

* Evaluada por BICR usando RECIST 1.1
† Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ 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 OS mediana 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 la OS fue de 0,63 (IC del 95%: 0,47, 0,86; p=0,002). Ver la Figura 11.

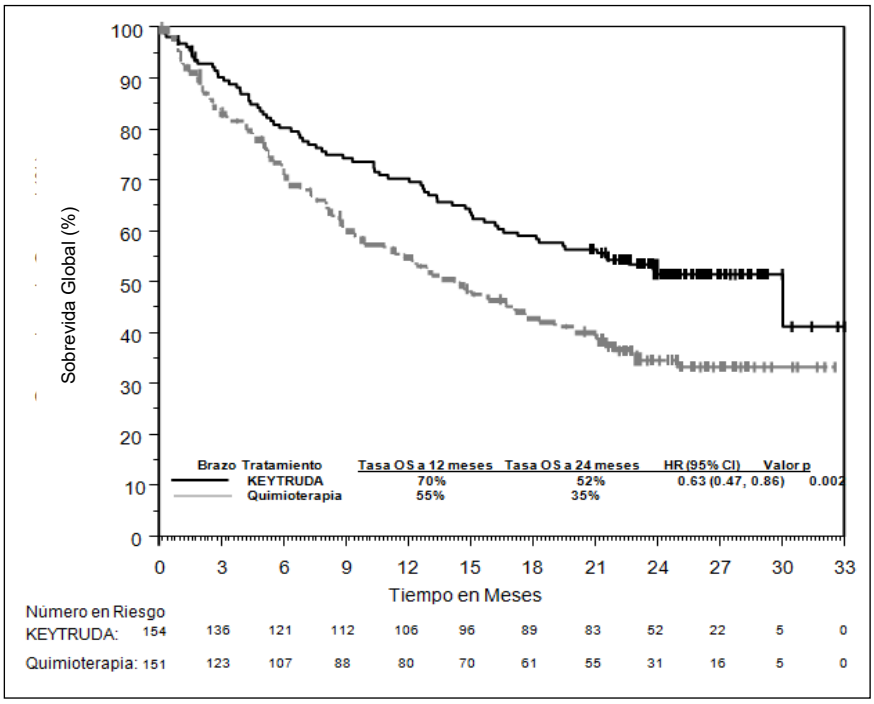
Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida libre de progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

KEYTRUDA:	154	104	89	44	22	3	1
Quimioterapia:	151	99	70	18	9	1	0

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



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 mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés, *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 *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ) C30 para pacientes que recibieron KEYTRUDA, comparado con quimioterapia (diferencia en el promedio de mínimos cuadrados (*LS means*) = 7,82; IC del 95%: 2,85, 12,79; p de dos colas=0,002). El tiempo hasta el deterioro en el punto final compuesto de 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 de dos colas=0,029), en donde el deterioro se definió como una puntuación de 10 puntos o mayor desde el nivel basal en cualquiera de estos tres síntomas.

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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC avanzado que había progresado después de quimioterapia que contenía platino, y si era adecuado, terapia dirigida para mutaciones ALK o EGFR y con TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, medida por una versión 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/m^2 de docetaxel cada 3 semanas (n=343). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizó una evaluación del estado del tumor cada 9 semanas.

Entre los 1.033 pacientes en KEYNOTE-010, las características basales fueron: mediana de la edad 63 años (42% de 65 años o más); 61% varones; 72% Blancos y 21% asiáticos, y 34% y 66% con una escala de estado funcional 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%). La terapia previa incluyó régimen doble con platino (100%); los pacientes recibieron uno (69%) o dos o más tratamientos previos (29%).

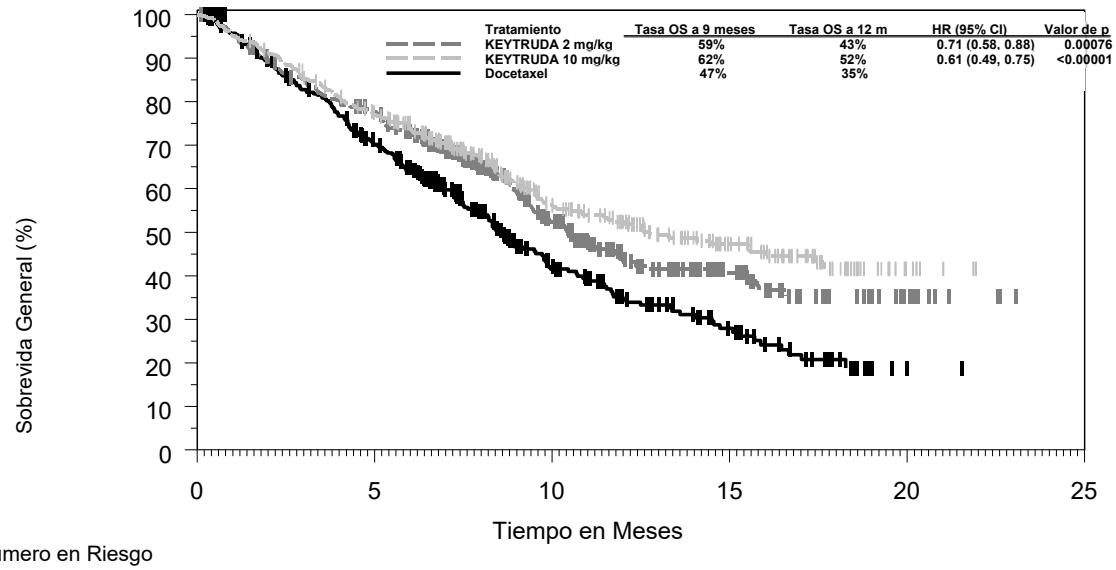
Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron OS y PFS, evaluadas mediante un comité revisor independiente, utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron la ORR y la duración de la respuesta. La Tabla 15 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS ≥1%) y para el sub-grupo de pacientes con TPS ≥50%. Las curvas de Kaplan-Meier para OS (TPS ≥1% y TPS ≥50%) se muestran en las Figuras 12 y 13.

Tabla 15: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente, en KEYNOTE-010

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas
TPS ≥1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Razón de riesgo* (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%)
Razón de riesgo* (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 ≥50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Razón de riesgo* (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%)
Razón de riesgo* (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)
Tasa de respuesta global ‡			
ORR %§ (IC del 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duración de la respuesta ‡,¶,Þ			
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%

* Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con docetaxel) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log rank)
‡ Evaluado por BICR usando 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
Þ 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

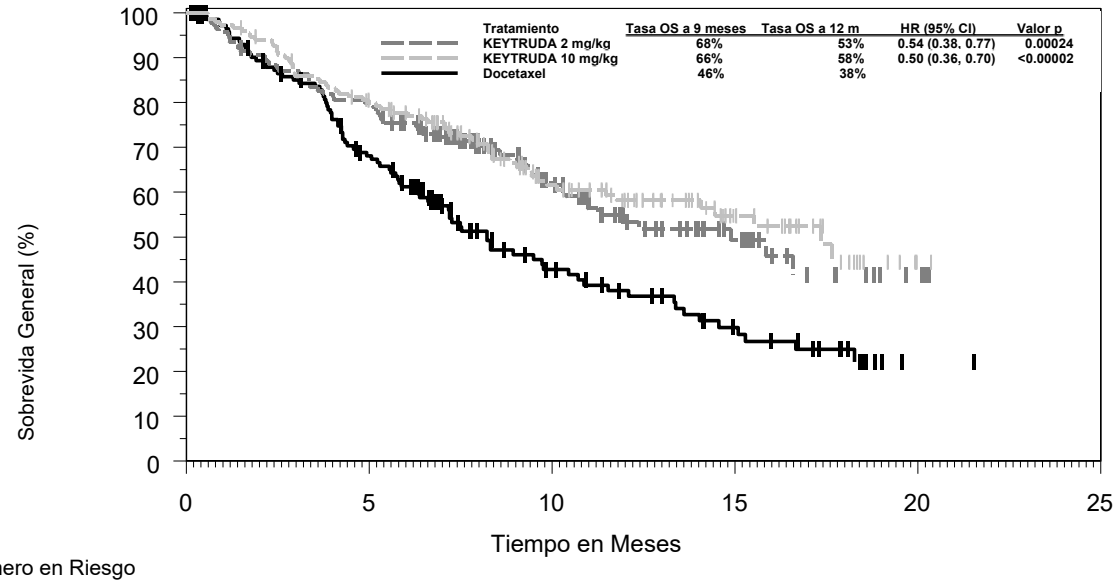
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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 13: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥50%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo						
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 archivo).

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 contenía 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 requería inmunosupresión o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 (n=69) o 3 (n=87) semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizó evaluación del estatus tumoral cada 9 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR (de acuerdo con RECIST 1.1, evaluada por un revisor central independiente ciego) y duración de la respuesta.

La prevalencia de pacientes con una TPS con expresión de PD-L1 mayor de o igual a 50% entre los pacientes evaluados con NSCLC, como se corroboró retrospectivamente por el kit

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 de o igual a 50%.

Las características basales para esta población incluyeron: mediana de edad de 60 años (34% con 65 años o más); 61% varones, 79% Blancos y 34% y 64% con una escala de estado funcional 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 estatus de mutaciones entre los pacientes fue: EGFR (10%), ALK (0%) o Kras (16%).

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 16.

Tabla 16: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente, con TPS de expresión de PD-L1 ≥50% (n=61)

Criterio de Valoración	
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 TPS mayor de o igual a 50%, que recibieron KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas en KEYNOTE-001.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYNOTE-048: Estudio controlado en primera línea de tratamiento como monoterapia 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, en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad recurrente o recurrente que fueron considerados como incurables por tratamientos locales. Fueron inelegibles 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≥50% o <50%) de acuerdo al kit PD-L1 IHC 22C3 pharm Dx, estatus HPV según al p16 IHC (positivo o negativo) y PS ECOG (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA, 200 mg cada 3 semanas
- KEYTRUDA, 200 mg cada 3 semanas, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1,000 mg/m^2/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab, 400 mg/m^2 de carga y después 250 mg/m^2 una vez a la semana, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1,000 mg/m^2/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinara 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 estatus 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 PD-L1 de los pacientes según el CPS utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx usando las muestras de tumor utilizadas para la aleatorización.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1 (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 CPS ≥20, el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 y 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 de edad o más; 83% varones, 73% Blancos y 20% Asiáticos; 61% con PS ECOG de 1; y 79% eran fumadores previos/actuales. El veintidós por ciento de los tumores de los pacientes fueron positivos a VPH, 23% tenían PD-L1 TPS ≥50%, y 95% tenía enfermedad Estadio IV (Estadio IVa 19%, Estadio IVb 6%, y Estadio IVc 70%). El ochenta y cinco por ciento de los tumores de los pacientes tenían expresión PD-L1 de CPS ≥1% y el 43% tenía CPS ≥20%.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes asignados al azar 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.
El estudio también demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥1 aleatorizados a KEYTRUDA como agente único en comparación con los asignados al azar a cetuximab en combinación con quimioterapia. En el momento del análisis intermedio, no hubo diferencias significativas en la OS entre el brazo de KEYTRUDA agente único y el brazo de control para la población general. La Tabla 17 Figura 14 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

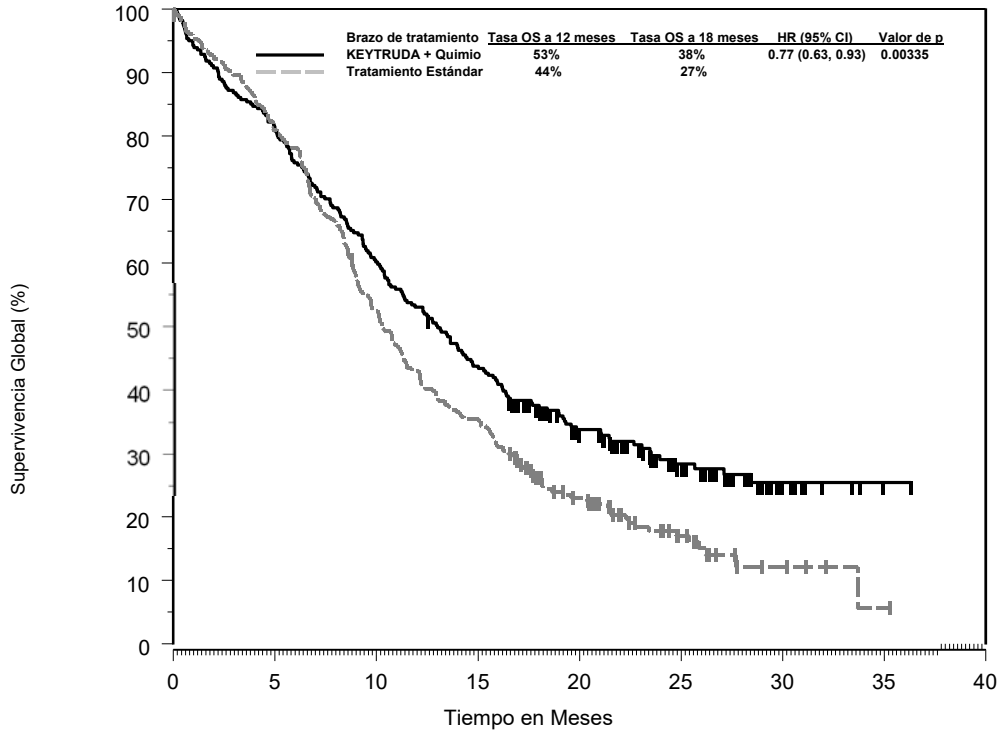
Tabla 17: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048

Punto final	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%)
Medianas en meses (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Hazard ratio* (95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor de p†	0.0067	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	244 (87%)	253 (91%)
Medianas en meses (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Hazard ratio* (95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor de p†	0.3394	
Tasa de Respuesta objetiva (ORR)		
ORR‡ (95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
Respuesta completa	6%	3%
Respuesta parcial	30%	33%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
† Basado en la prueba estratificada de log-rank
‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

En KEYNOTE-048, las HR de la OS para pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con cetuximab en combinación con quimioterapia, fueron similares para todas las poblaciones, independientemente de la expresión de PD-L1 en un análisis intermedio preespecificado: ITT (HR 0.77, 95 % CI: 0.63, 0.93), CPS ≥1 (HR 0.71, IC 95%: 0.57, 0.88), CPS ≥20 (HR 0.69, IC 95%: 0.51, 0.94).

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048



Número en Riesgo									
KEYTRUDA + Quimio:	281	227	169	122	75	40	10	1	0
Tratamiento. Estándar:	278	227	147	100	51	20	5	1	0

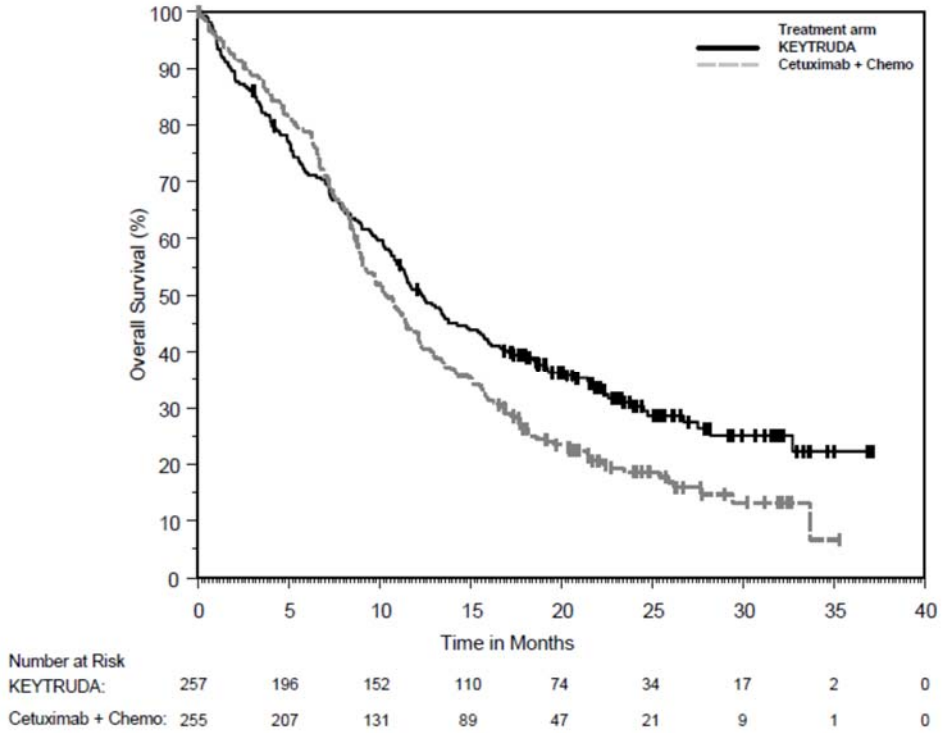
La Tabla 18 resume los resultados de eficacia de KEYTRUDA en monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC y CPS ≥ 20 HNSCC. La Figura 15 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC.

Tabla 18: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA como Monoterapia en KEYNOTE-048(CPS ≥1 and CPS ≥20)

Punto final	CPS ≥1		CPS ≥20	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=257	Cetuximab Platino FU n=255	KEYTRUDA 200 mg 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 (95% CI)	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* (95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor de p†	0.0171		0.0015	
PFS				
Número de eventos (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (95% CI)	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 * (95% CI)	1.15(0.95, 1.38)		0.99 (0.75, 1.29)	
Tasa de Respuesta objetiva (ORR)				
ORR‡ (95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
Respuesta completa	5%	3%	8%	3%
Respuesta pacial	14%	32%	16%	33%
Duracion 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+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
† Basado en la prueba estratificada de log-rank
‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

Figure 15: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global para KEYTRUDA como Monoterapia en KEYNOTE-048 (CPS ≥1)



Carcinoma Urotelial

KEYNOTE-052: Estudio abierto en pacientes con carcinoma urotelial inelegibles para quimioterapia que contenía 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 contenía cisplatino. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que ocurriera 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 por 1 año adicional. Se realizó evaluación del estatus del tumor 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 reportó la eficacia para pacientes que tuvieron la oportunidad de al menos 2 escaneos post-basales que representaron al menos 4 meses de seguimiento.

Entre los 370 pacientes con carcinoma urotelial que no fueron elegibles para quimioterapia que contenía cisplatino, las características basales fueron: mediana de la edad de 74 años (82% de 65 años o mayores); 77% varones, 89% Blancos y 7% Asiáticos. El 88% tenía enfermedad M1, 12% tenían enfermedad M0. El 85% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluyendo 21% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad para cisplatino incluyeron: depuración de creatinina basal <60 mL/min (50%), escala de estado funcional ECOG de 2 (32%), estado funcional 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 de la audición Grado 2 o mayor; 9%). El 90% de los pacientes era naive a tratamiento previo y el 10% recibió quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante basada en platino. El 81% tuvo un tumor primario en el tracto inferior y el 19% de los pacientes tuvo 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, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) mayor que o igual a 10. El estatus 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. Ochenta y dos por ciento tenían enfermedad M1, y 18% tenían enfermedad M0. Ochenta y uno por ciento tenían un tumor primario en el tracto inferior, y 18% de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior. El 76% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluyendo 11% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad para cisplatino incluyeron: 45% con medición basal de la depuración de creatinina <60 mL/min, 37% con estatus de desempeño 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, pérdida auditiva Grado 2 o mayor). El 90% de los pacientes no tenían exposición previa al tratamiento y 10% recibieron previamente quimioterapia adyuvante o neo-adyuvante basada en platino.

En un análisis interino pre-especificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 11,5 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 19. La información presentada para sujetos con CPS de PD-L1 ≥10 está basada en un análisis de sub-grupo en un estudio de un solo brazo. Está en curso un estudio aleatorizado, controlado confirmatorio.

Tabla 19: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Inelegibles para Quimioterapia que Contenía Cisplatino

Criterio de Valoración	Todos los sujetos n=370	PD-L1 CPS ≥10 n=110
Tasa de Respuesta Objetiva*		
ORR %, (IC del 95%)	29% (24, 34)	47% (38, 57)
Tasa de Control de la Enfermedad†	47%	67%
Respuesta Completa	8%	19%
Respuesta Parcial	21%	28%
Enfermedad Estable	18%	20%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1,4+, 27,9+)	No alcanzado (1,4+, 26,5+)
% con duración ≥ 6 meses	82%‡	82%
Tiempo para la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,3, 9,0)	2,1 (1,3, 4,7)
PFS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	2,3 (2,1, 3,4)	4,9 (3,8, 10,8)
Tasa de PFS a 6 meses	34%	49%
OS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	11,5 (10,0, 13,3)	18,5 (12,2, NA§)
Tasa de OS a 6 meses	67%	76%

* Evaluada por BICR usando 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 respuestas de 6 meses o más larga
§ Not available.

El análisis ORR final fue realizado 9.9 meses después del análisis intermedio con 106 eventos de ORR para todos los pacientes [mediana de tiempo de seguimiento de 11.4 meses (rango: 0.1, 41.2 meses)]. La ORR fue de 29% (IC del 95%: 24, 34) y 47% (IC del 95%: 38, 57), respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron de 9% y 20%, respectivamente en todos los sujetos y 20% y 27%, respectivamente, en sujetos con CPS ≥10. En el análisis final entre los pacientes que respondieron, la mediana de duración de la respuesta fue de 30.1 meses (rango 1.4+ a 35.9+ meses) en todos los sujetos (n=106) y no alcanzado (rango 1.4+ a 35.4+ meses) en sujetos con CPS ≥10 (n=52). Respuestas de 6 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) fueron de 81% y 82%, respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10.

KEYNOTE-045: Estudio controlado en pacientes con carcinoma urotelial tratados previamente con quimioterapia que contenía 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 contenía platino. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados intravenosamente cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), o vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta la aparición de 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 estatus del tumor 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 v1.1. Las mediciones adicionales de eficacia fueron ORR, evaluada por BICR por RECIST v1.1 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 más; 74% varones; 72% Blancos y 23% Asiáticos; 57% con escala de estado funcional ECOG de 1 o mayor; 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluyendo 34% con metástasis hepáticas. El 86% tuvo un tumor primario en el tracto inferior y 14% tuvieron un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante que contenía platino, como la línea más reciente de terapia. El 21% había recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en los pacientes con metástasis. El 76% de los pacientes recibió cisplatino previo, 23% tuvo carboplatino previo y el 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

En un análisis interino pre-especificado, 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 (Tabla 16 y Figura 11). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a PFS. Los resultados de eficacia son resumidos en la Tabla 20.

Tabla 20: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Tratado Previamente con Quimioterapia

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
Razón de riesgo* (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%)
Razón de riesgo* (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%)

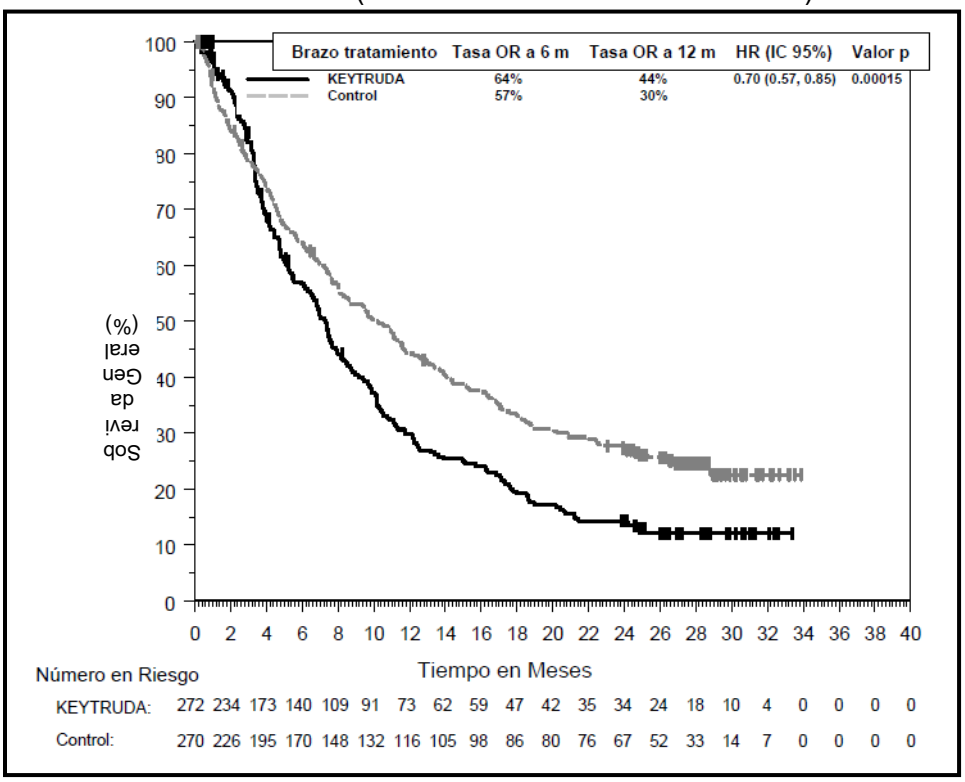
* Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen
¶ Con base en los pacientes 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 pacientes eventos (200 para KEYTRUDA y 219 para quimioterapia). La mediana de la 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 la OS fue de 0,70 (IC del 95%: 0,57, 0,85; p<0,001). Ver la Figura 15. En el análisis final no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a la PFS.

En el análisis final, entre los 57 pacientes con respuesta que recibieron KEYTRUDA versus 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 versus 4,4 meses (rango 1,4+ a 29,9+ meses) en pacientes que recibieron quimioterapia. En los pacientes que recibieron KEYTRUDA, 84% tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 68% tuvieron respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) versus 47% que tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 35% que tuvieron 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 versus 3% y 8%, respectivamente en pacientes que recibieron quimioterapia.

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-045 (Población con Intención de Tratar)



Los desenlaces reportados por los pacientes (PROs, por las siglas para Patient-reported outcomes) fueron evaluados utilizando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en la puntuación final 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.

KEYNOTE-057: Cáncer de Vejiga sin Invasión Muscular, de Alto Riesgo, sin Respuesta a BCG

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-057, un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo, en 96 pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC, por las siglas en inglés para *non-muscle invasive bladder* cancer), de alto riesgo, sin respuesta al Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares y que eran inelegibles para cistectomía o habían decidido no someterse a ella. El NMIBC sin respuesta al BCG se define como una enfermedad persistente a pesar de tratamiento adecuado con BCG, recurrencia de la enfermedad después de un estadio inicial libre de tumor después de tratamiento adecuado con BCG, o enfermedad en estadio T1 después de un solo curso de inducción de BCG. Antes del tratamiento, todos los pacientes habían recibido tratamiento adecuado con BCG, se habían sometido a procedimiento(s) cistoscópico(s) y resección transuretral del tumor vesical (TURBT, por sus siglas en inglés *transurethral resection of bladder tumor*) para extirpar toda la enfermedad resecable (componentes Ta y T1) y asegurar la ausencia de enfermedad invasiva en músculo. Fue aceptable el CIS residual (componentes Tis) no susceptible de una resección completa. El estudio excluyó a pacientes con invasión muscular (p. ej., T2, T3, T4) localmente avanzado no resecable o carcinoma urotelial metastásico, carcinoma urotelial de células transicionales extravesical sin invasión muscular concomitante (p. ej., uretra, ureteros o pelvis renal), enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera de inmunosupresión

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta la aparición de toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente, o enfermedad progresiva. La evaluación del estatus del tumor se realizó cada 12 semanas, y los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. Las principales medidas de desenlace para la eficacia fueron respuesta completa (definida por resultados negativos en la cistoscopia [con TURBT/biopsias, según aplicara], citología urinaria y urografía por tomografía computarizada [CTU por las siglas en inglés para *computed tomography urography*] y duración de la respuesta.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad 73 años (69% de 65 años de edad o mayores), 84% de sexo masculino; 67% de raza blanca, y 73% y 27% con un estatus de desempeño por ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón del tumor al ingreso al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS (63%). El estatus basal del NMIBC de alto riesgo fue 27% persistente y 73% recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 28.0 meses (rango: 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resuman en la Tabla 21

Tabla 21: Resultados de Eficacia para Pacientes con NMIBC de alto riesgo, sin respuesta a BCG

Punto final	n=96
Tasa de Respuesta Completa*	41%
Duración de la Respuesta†	
Mediana en meses (rango)	16.2 (0.0+, 30.4+)
% con duración ≥ 6 meses	78%‡
% con duración ≥ 12 meses	57%§

* Con base en cistoscopia negativa (con TURBT/biopsias, según aplicara), citología urinaria, y urografía por tomografía computarizada (CTU)
† La duración refleja el periodo desde el momento que se alcanzó la respuesta completa
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 27 pacientes con respuestas de 6 meses o más largas
§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 18 pacientes con respuestas de 12 meses o más largas

Al momento del análisis, entre los 96 pacientes, no hubo ocurrencias de progresión a enfermedad con invasión muscular (T2) o cáncer metastásico de vejiga, mientras estaban bajo tratamiento con KEYTRUDA.

Los pacientes que tuvieron una respuesta completa a pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-057 mantuvieron su calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, por las siglas en inglés para *health-related quality of life*), evaluada por las escalas Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer–Cáncer de Vejiga (FACT-BI, por las siglas en inglés para *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer*), la Escala Core de Síntomas de Tracto Urinario Inferior (CLSS por las siglas en inglés para *Core Lower Urinary Tract Symptom Score*) y el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de Cinco Dimensiones (EQ-5D).

Cáncer Gástrico
KEYNOTE-059: Estudio abierto en pacientes con cáncer gástrico tratados previamente con quimioterapia.
La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-059, un estudio multi-céntrico, no aleatorizado, abierto, de multi-cohortes, que incluyó a 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés para *gastroesophageal junction*), que habían progresado con al menos dos tratamientos sistémicos previos para enfermedad avanzada. Los pacientes positivos para HER2 / neu deben haber recibido previamente tratamiento con terapia dirigida a HER2 / neu aprobada. El tratamiento previo debía haber incluido un doblete de fluoropirimidina y platino. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con evidencia clínica de ascitis por examen físico.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que ocurriera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, que requiriera intervención urgente, ocurriera con una declinación en el estatus

de desempeño, o fuera confirmada al menos 4 semanas más tarde con la repetición de un estudio de imagen. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. Se realizó la evaluación del estatus tumoral cada 6 a 9 semanas. Las mediciones primarias de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por una revisión central independiente ciega, y la duración de la respuesta.

Entre los 259 pacientes, el ~~57~~ **55**% (n=**143** ~~148~~) tenía tumores que expresaban PD-L1 con una calificación positiva combinada (CPS) mayor que o igual a 1. El estatus de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estos **143** ~~148~~ pacientes fueron: mediana de la edad de 64 años (47% de 65 años de edad o más); 77% varones; 82% Blancos, ~~12~~ **11**% Asiáticos; y ECOG PS de 0 (43%) y 1 (57%). Ochenta y cinco por ciento tenía enfermedad etapa M1 y 7% tenían enfermedad etapa M0. Cincuenta y un por ciento tenía dos y 49% tenía tres o más líneas previas de tratamiento en el ambiente de enfermedad recurrente o metastásica.

Para los 143 pacientes, la ORR fue del 13,3% (IC del 95%: 8,2, 20,0); El 1,4% tuvo una respuesta completa y el 11,9% tuvo una respuesta parcial. Entre los 19 pacientes que respondieron, el DoR varió de 2.8+ a 19.4+ meses, con 11 pacientes (58%) con respuestas de 6 meses o más y 5 pacientes (26%) con respuestas de 12 meses o más. Entre los 259 pacientes inscritos en KEYNOTE-059, 7 (3%) tenían tumores que se determinó que eran MSI-H. Se observó una respuesta objetiva en 4 pacientes, incluida una respuesta completa. La duración de la respuesta osciló entre 5.3 y 14.1 meses.

~~Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 22.~~

~~Tabla 22: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Gástrico con CPS de expresión de PD-L1 ≥1~~

~~Punto final~~	~~n=148~~
~~Tasa de Respuesta Objetiva*~~	
~~ORR %, (IC del 95%)~~	~~16% (11, 23)~~
~~Tasa de Control de la Enfermedad†~~	~~34%~~
~~Respuesta Completa~~	~~3%~~
~~Respuesta Parcial~~	~~13%~~
~~Enfermedad Estable~~	~~18%~~
~~Duración de la Respuesta~~	
~~Mediana en meses (rango)~~	~~14.2 (2.8+, 19.4+)~~
~~% con duración ≥ 6 meses~~	~~72%‡~~
~~Tiempo de Respuesta~~	
~~Mediana en meses (rango)~~	~~2.1 (1.7, 6.6)~~
~~PFS*~~	
~~Mediana en meses (IC del 95%)~~	~~2.1 (2.0, 2.1)~~
~~Tasa de PFS a los 6 meses~~	~~18%~~
~~OS~~	
~~Mediana en meses (IC del 95%)~~	~~5.8 (4.4, 7.8)~~
~~Tasa de OS a los 6 meses~~	~~48%~~

~~* 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 15 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga~~

Cáncer de esófago
KEYNOTE-181: Ensayo controlado en pacientes con cáncer de esófago previamente tratados con terapia sistémica
La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el Estudio KEYNOTE-181, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado y activo que inscribió a 628 pacientes con cáncer de esófago que progresaron en o después del tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requería inmunosupresión no eran elegibles.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (N = 314) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa: paclitaxel 80-100 mg / m2 los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas (N = 145), docetaxel 75 mg / m2 cada 3 semanas (N = 78), o irinotecan 180 mg / m2 cada 2 semanas (N = 73). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podría

reiniciarse para la progresión posterior de la enfermedad y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. La principal medida de resultado de eficacia fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y duración de la respuesta según RECIST 1.1, según lo evaluado por la revisión central independiente cegada.

Entre los 628 pacientes, 35.4% (n = 222) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10. El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx . Las características basales de estos 222 pacientes fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 33 a 81), 48% de 65 años o más; 86% hombres; 45% blanco; 52% asiáticos; El 36% tenía un ECOG PS de 0 y el 64% tenía un ECOG PS de 1; 75% tenía células escamosas y 25% tenía histología de adenocarcinoma; y el 1% tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El noventa y uno por ciento tenía enfermedad M1 y el 9% tenía enfermedad M0.

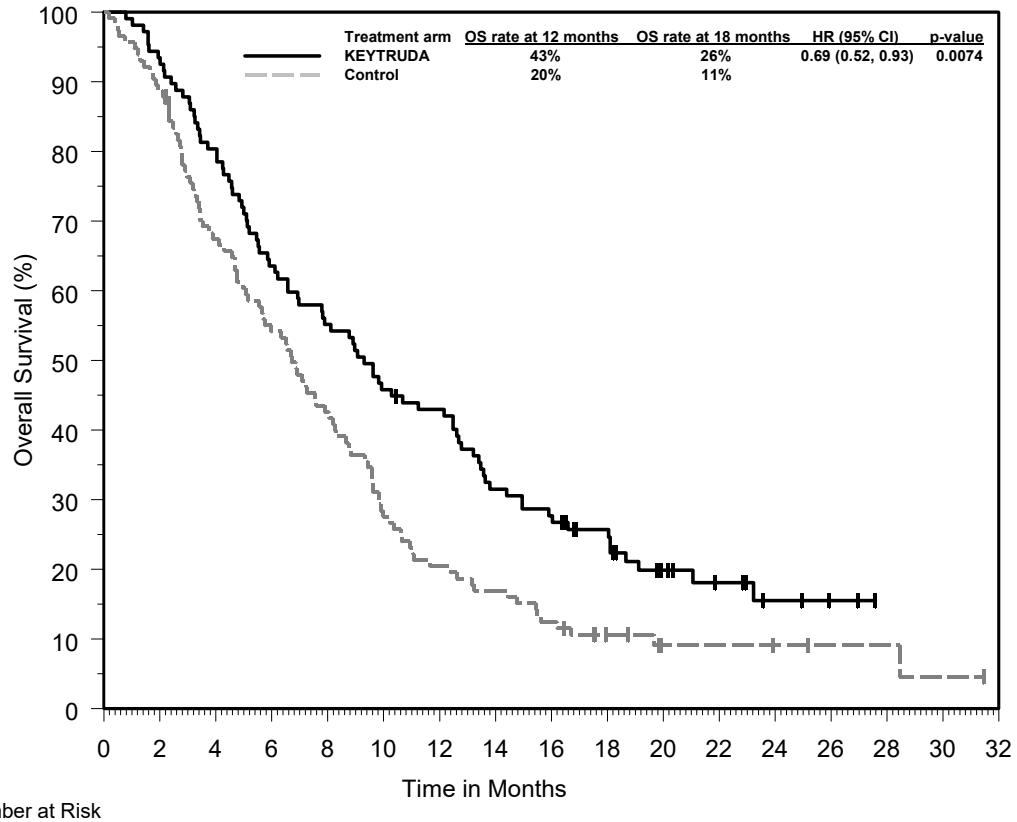
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥10 aleatorizados a la monoterapia KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 23 resume las medidas clave de eficacia para la población de CPS ≥10. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS para la población CPS ≥10 se muestran en las Figuras 17 y 18

Tabla 23: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de esófago con expresión de PD-L1 CPS ≥10

Punto final	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=107	Quimioterapia N=115
OS		
Número (%) de pacientes con evento	87 (81%)	103 (90%)
Mediana en meses (95% IC)	9.3 (6.6, 12.5)	6.7 (5.1, 8.2)
Relación de peligro* (95% IC)	0.69 (0.52, 0.93)	
Valor p (rango de registro estratificado)	0.0074	
PFS ‡		
Número (%) de pacientes con evento	96 (90%)	107 (93%)
Mediana en meses (95% IC)	2.6 (2.1, 4.1)	3.0 (2.1, 3.7)
Relación de peligro* (95% IC)	0.73 (0.54, 0.97)	
Valor p (rango de registro estratificado)	0.015	
Tasa de respuesta objetiva ‡		
ORR % (IC 95%)	22% (14, 31)	6% (3, 12)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	18%	5%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0.0006	
Duración de la respuesta ‡§		
Mediana de la duración de la respuesta en meses (rango)	9.3 (2.1+,22.6+)	7.7 (4.3, 16.8+)
% de pacientes con una duración de 6 meses †	77%	57%

* Basado en el modelo de peligro proporcional de Cox estratificado
† Basado en la estimación Kaplan-Meier
‡ Evaluado por BCIR utilizando RECIST 1.1
§ Basado en pacientes con la mejor respuesta global como respuesta completa o parcial confirmada

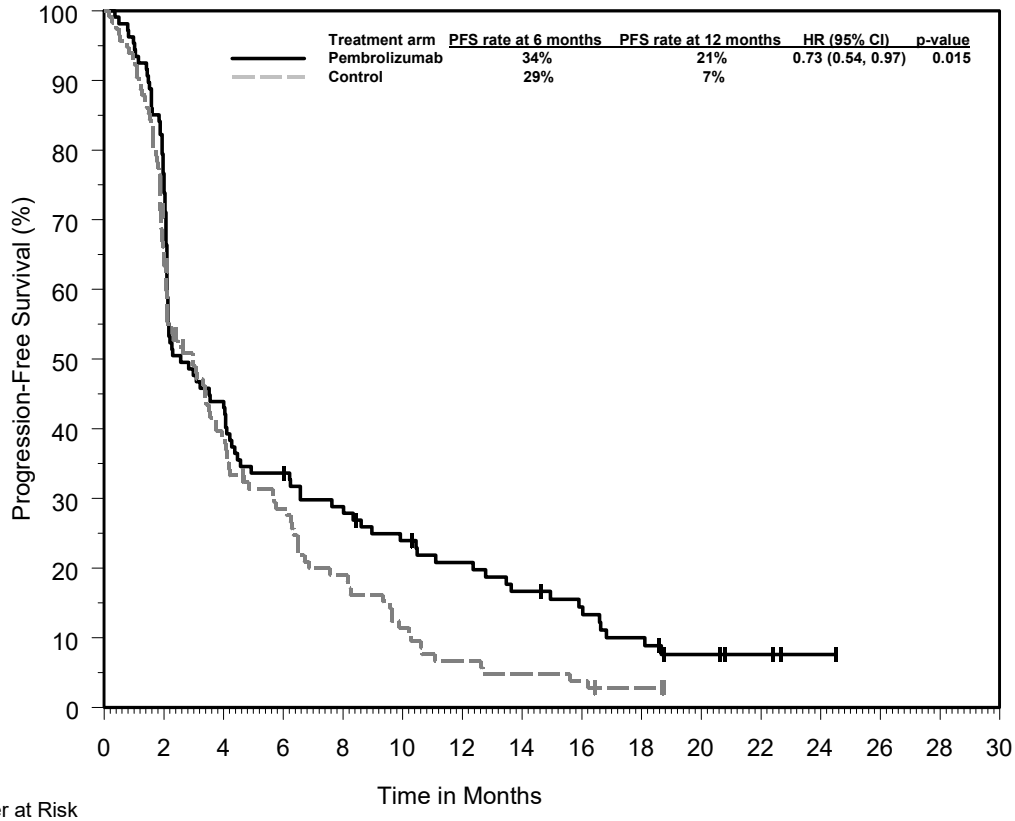
Figure 17: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia general por brazo de tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS≥10)



Number at Risk

KEYTRUDA:	107	100	86	68	59	49	45	33	29	23	13	9	5	3	1	0	0
Control:	115	102	76	61	48	31	23	19	14	8	4	4	3	2	2	1	0

Figura 18: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)



Number at Risk																
Pembrolizumab:	107	82	47	35	30	24	20	16	13	9	5	3	1	0	0	0
Control:	115	75	42	30	20	12	7	5	4	2	0	0	0	0	0	0

KEYNOTE-180: Ensayo abierto en pacientes con cáncer de esófago previamente tratados con quimioterapia

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-180 (NCT02559687), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado y abierto que inscribió a 121 pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de al menos 2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. Con la excepción del número de líneas de tratamiento anteriores, los criterios de elegibilidad fueron similares y el régimen de dosificación idéntico al KEYNOTE-181.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR y DoR según RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según la evaluación de BICR.

Entre los 121 pacientes incluidos, el 29% (n = 35) tenían ESCC que expresaba PD-L1 CPS ≥10. Las características basales de estos 35 pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 47 a 81), 51% de 65 años o más; 71% hombres; 26% blancos y 69%

asiáticos; El 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 60% tenía un ECOG PS de 1. El 100% tenía enfermedad M1.
La ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaban PD-L1 fue del 20% (IC del 95%: 8, 37). Entre los 7 pacientes que respondieron, el DoR osciló entre 4,2 y 25,1 meses, con 5 pacientes (71%) con respuestas de 6 meses o más y 3 pacientes (57%) con respuestas de 12 meses o más.

~~La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-180, un ensayo abierto, no aleatorio y multicéntrico que inscribió a 121 pacientes con cáncer de esófago que progresaron en al menos 2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requería inmunosupresión no eran elegibles.~~

~~Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podría reiniciarse para la progresión posterior de la enfermedad y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR y la duración de la respuesta según RECIST 1.1, según lo evaluado por la revisión central independiente cegada.~~

Entre los 121 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 33 a 87), 53% de 65 años o más; 83% hombres; 59% blanco; 35% asiáticos; El 36% tenía un ECOG PS de 0 y el 64% tenía un ECOG PS de 1; El 52% tenía cáncer escamoso y el 48% tenía histología de adenocarcinoma (de los cuales el 31% tenía tumores GEJ) y el 4% tenía antecedentes de metástasis cerebrales. Noventa y nueve por ciento tenía enfermedad M1 y 1% tenía enfermedad M0. El ochenta y ocho por ciento tenía dos y el 12% tenía tres o más líneas previas de terapia en el contexto recurrente o metastásico.

~~Los resultados de eficacia de KEYNOTE-180 se resumen en la Tabla 24.~~

~~Tabla 24: Resultados de eficacia en KEYNOTE-180~~

	~~KEYNOTE 180~~
~~Endpoint~~	~~N=121~~
~~Tasa de respuesta general*~~	
~~ORR, (95% IC)~~	~~10% (5, 17)~~
~~Tasa de control de enfermedades~~	~~31%~~
~~Respuesta completa~~	~~2%~~
~~Respuesta parcial~~	~~8%~~
~~Enfermedad estable~~	~~21%~~
~~Duración de la respuesta~~	
~~Mediana en meses (rango)~~	~~No alcanzado (2.1, 25.1+)‡~~
~~% con una duración de 6 meses~~	~~67%§~~
~~Tiempo de respuesta~~	
~~Mediana en meses (rango)~~	~~4.1 (2.0, 5.2)~~
~~PFS*~~	
~~Mediana en meses (95% IC)~~	~~2.0 (1.9, 2.1)~~
~~Tasa de SLP a 6 meses~~	~~15%§~~
~~OS~~	
~~Mediana en meses (95% IC)~~	~~5.8 (4.5, 7.2)~~
~~Tasa de SO de 6 meses~~	~~49%§~~

~~* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1~~
~~‡ Basado en la mejor respuesta de la enfermedad estable o mejor~~
~~‡ Basado en estimaciones de Kaplan Meier; incluye 7 pacientes con respuesta de 6 meses o más de los cuales 5 respuestas fueron de 12 meses o más.~~
~~§ Del método de límite de producto (Kaplan Meier) para datos censurados.~~

Cáncer colorrectal
KEYNOTE 177: Ensayo controlado para el tratamiento de primera línea de pacientes con MSI-H o dMMR CRC
La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE 177, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con activos que incluyó 307 pacientes con CCR con MSI-H o dMMR irresecable o metastásico no tratado previamente. El estado tumoral de MSI o dMMR se determinó localmente mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o el investigador eligió los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa cada 2 semanas:
• mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y FU) o mFOLFOX6 en combinación con bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg / m² (o levoleucovorina 200 mg / m²) y FU 400 mg / m² en bolo el día 1, luego FU 2400 mg / m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg / kg el día 1 o cetuximab 400 mg / m² en la primera perfusión, luego 250 mg / m2 semanalmente.
• FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg / m², leucovorina 400 mg / m² (o levoleucovorina 200 mg / m²) y FU 400 mg/m² en bolo en Día 1, luego FU 2400 mg / m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg / kg el día 1 o cetuximab 400 mg / m² en la primera perfusión, luego 250 mg / m² semanalmente.

El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por el investigador o hasta una toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes asignados al azar a quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA en el momento de la progresión de la enfermedad. Las principales medidas de resultado de eficacia incluyeron la SLP evaluada por BICR de acuerdo con RECIST v1.1. Las medidas de resultado secundarias fueron ORR y DoR.

Un total de 307 pacientes fueron inscritos y asignados al azar a KEYTRUDA (n = 153) o quimioterapia (n = 154). Las características basales de estos 307 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 24 a 93), 47% de 65 años o más; 50% hombres; 75% blancos y 16% asiáticos; El 52% tenía un ECOG PS de 0 y el 48% tenía un ECOG PS de **0 ó** 1. Estado de mutación: 25% BRAF V600E, 24% KRAS / NRAS. De 143 pacientes tratados con quimioterapia, el 56% recibió mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab y el 44% recibió FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 27,6 meses (rango: 0,2 a 48,3 meses). La Tabla 25 y la Figura 19 resumen las medidas de eficacia clave para KEYNOTE 177.

Tabla 25: Resultados de eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes con CCR MSI-H en KEYNOTE 177

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
Relación de peligro* (95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	
p-Value†	0.0002	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR (95% CI)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
Tasa de respuesta completa	11%	4%
Tasa de respuesta parcial	33%	29%
Duración de 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%

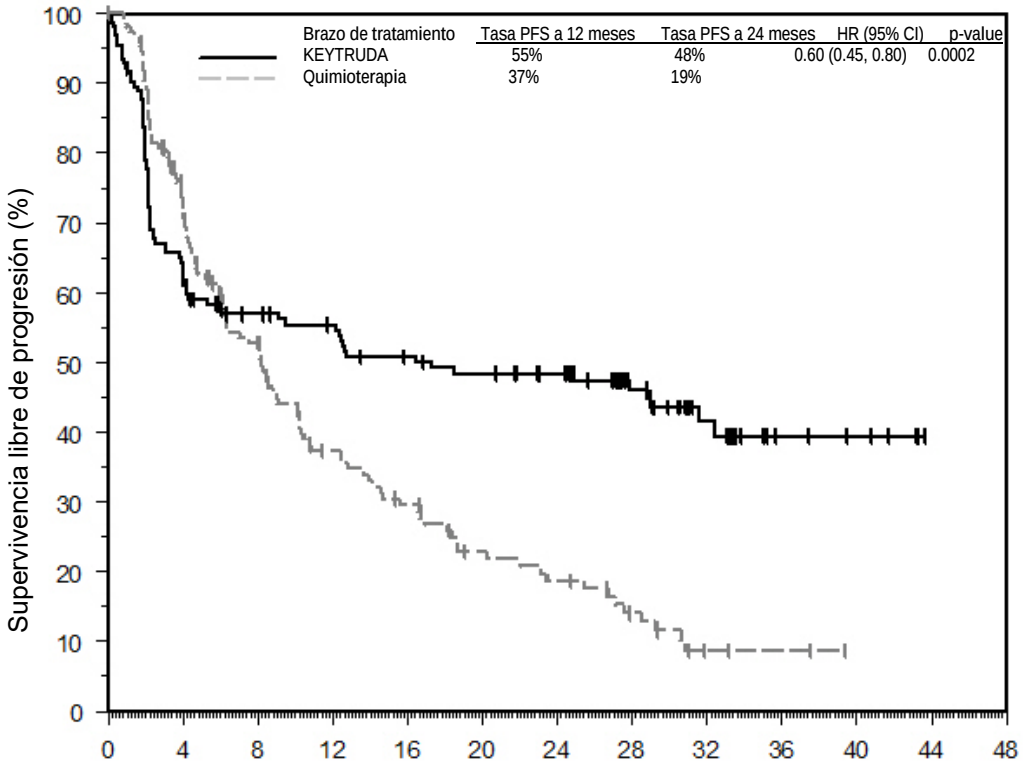
* Basado en el modelo de regresión de Cox

† Basado en la prueba de log-rank

‡ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Número = no alcanzado

Figura 19: Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE 177 (población por intención de tratar)



Número en riesgo

KEYTRUDA:	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Quimioterapia:	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Los análisis exploratorios de los resultados informados por el paciente (PRO) utilizando EORTC QLQ-C30 muestran una mejora en el estado de salud global / calidad de vida, el funcionamiento (es decir, físico, rol, social) y la fatiga en los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con una disminución para los pacientes tratados con quimioterapia en la semana 18 previamente especificada. Las mejoras desde el inicio en el estado de salud global / calidad de vida continuaron hasta la semana 45 para los pacientes tratados con KEYTRUDA. Además, un tiempo prolongado hasta el deterioro en el estado de salud global / CdV (HR 0,61; IC del 95%: 0,38 a 0,98), físico (HR 0,50; IC del 95%: 0,32 a 0,81) y funcionamiento social (HR 0,53; IC del 95%: 0,32- 0,87) y se observó fatiga (HR 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,69) en los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño del estudio de etiqueta abierta y, por lo tanto, deben tomarse con cautela.

Carcinoma de Células Renales

KEYNOTE-426: Estudio controlado de tratamiento de combinación para RCC avanzado en pacientes naïve a tratamiento

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 estatus PD-L1 del tumor y de la categoría de grupo de riesgo del *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)*. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera de 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 dos ciclos consecutivos de tratamiento (es decir, 6 semanas), sin eventos adversos relacionados con el tratamiento >Grado 2 a axitinib y con presión sanguínea bien controlada a ≤150/90 mmHg se permitió el escalamiento de dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. y luego a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

50 mg por vía oral de sunitinib, una vez al día durante 4 semanas y entonces 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. Se realizó evaluación del estatus del tumor 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 de edad o más; 73% varones; 79% de raza blanca y 16% Asiáticos; 99,9% tenían una Puntuación de Desempeño de Karnofsky (KPS, por las siglas en inglés para Karnofsky Performance Score) ≥70%; la distribución de los pacientes por categoría de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% pobre.

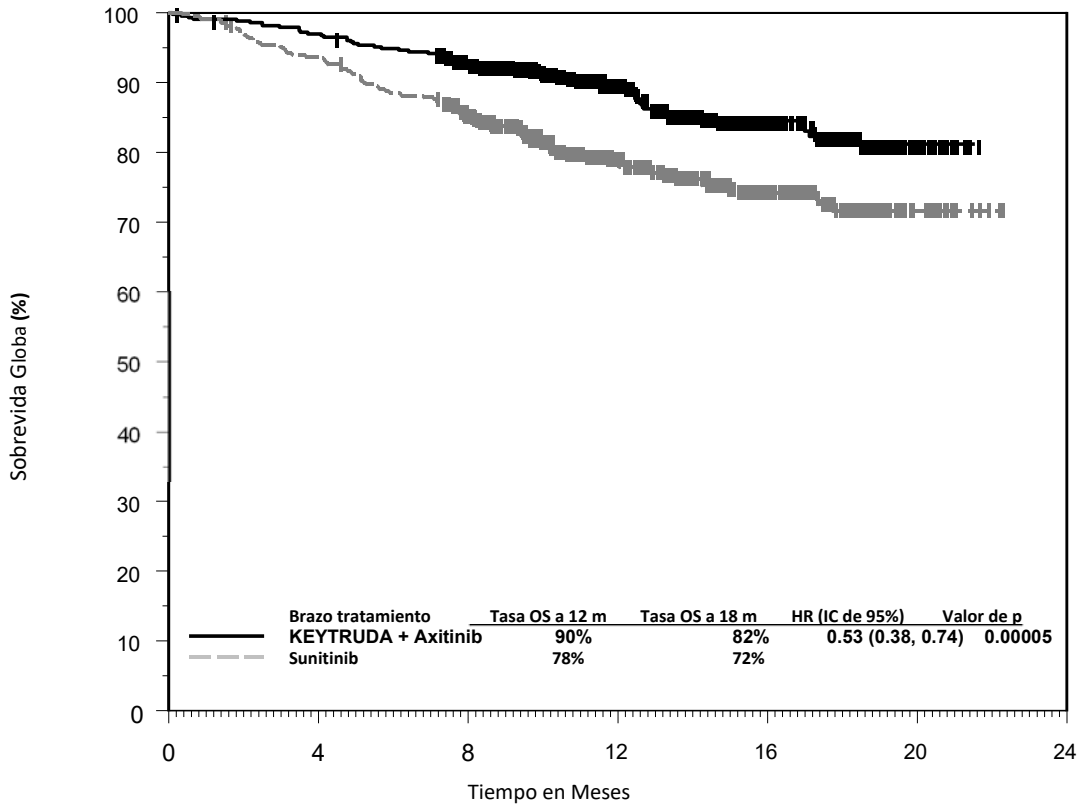
Los criterios de desenlace primarios de eficacia fueron OS y PFS (según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1:1). Los criterios de desenlace secundarios de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1:1. La mediana de tiempo de seguimiento para 432 pacientes 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 de IMDC y estatus de expresión tumoral de PD-L1.

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

Puntos finales	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%)	212 (49%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15,1 (12,6, 17,7)	11,1 (8,7, 12,5)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0,69 (0,57, 0,84)	
Valor de p†	0.00014	
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	
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%)

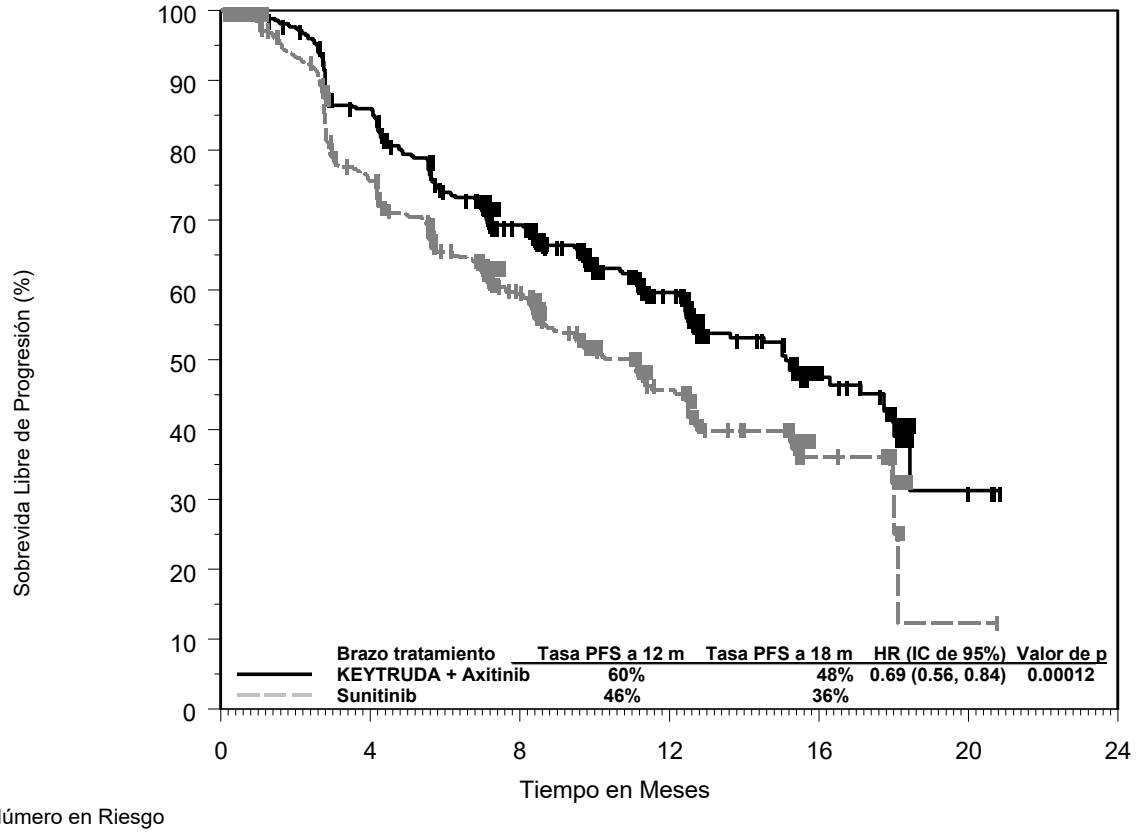
* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmado como respuesta completa o respuesta parcial
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por grupo de riesgo de IMDC y región geográfica
¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier
NA = no disponible

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo							
KEYTRUDA + Axitinib:	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib:	429	401	341	211	110	20	0

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Libre de Progresión por Brazo de tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo							
KEYTRUDA + Axitinib:	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib:	429	302	193	89	29	1	0

Cáncer de mama triple negativo

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con CMTN

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, estudio controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico, independientemente de la expresión de PD L1 del tumor, y que no habían sido tratados previamente con quimioterapia. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab paclitaxel frente a gemcitabina y carboplatino), expresión de PD L1 tumoral (CPS ≥1 frente a CPS <1) según el kit PD L1 IHC 22C3 pharmDx™ y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (2: 1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.
• KEYTRUDA 200 mg el día 1 cada 3 semanas en combinación con nab paclitaxel 100 mg / m2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg / m2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg / m2 y carboplatino AUC 2 mg / ml / min los días 1 y 8 cada 21 días.
• Placebo el día 1 cada 3 semanas en combinación con nab paclitaxel 100 mg / m2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg / m2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg / m2 y carboplatino AUC 2 mg / ml / min los días 1 y 8 cada 21 días.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta que RECIST 1.1 definió la progresión de la enfermedad 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 un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en las semanas 8, 16 y 24, luego cada 9 semanas durante el primer año y, posteriormente, cada 12 semanas.

La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS en pacientes con expresión tumoral de PD L1 CPS ≥10, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR, DOR y DCR (enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa o respuesta parcial) en pacientes con expresión de PD L1 tumoral CPS ≥10 según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

Se aleatorizó un total de 847 pacientes: 566 pacientes al grupo de KEYTRUDA y 281 pacientes al grupo 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 más; 100% mujeres; 68% blancos, 21% asiáticos y 4% negros; 60% ECOG PS de 0 y 40% ECOG PS de 1; y el 68% eran posmenopáusicas. El setenta y cinco por ciento de los pacientes tenían expresión de PD L1 tumoral definida como CPS ≥1 y el 38% tenía expresión de PD L1 tumoral CPS ≥10.

En KEYNOTE 355, hubo una mejora estadísticamente significativa en la PFS en pacientes con expresión tumoral de PD L1 CPS ≥10 aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo en combinación con paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino. El ensayo también demostró una mejora clínicamente significativa en ORR y DoR.

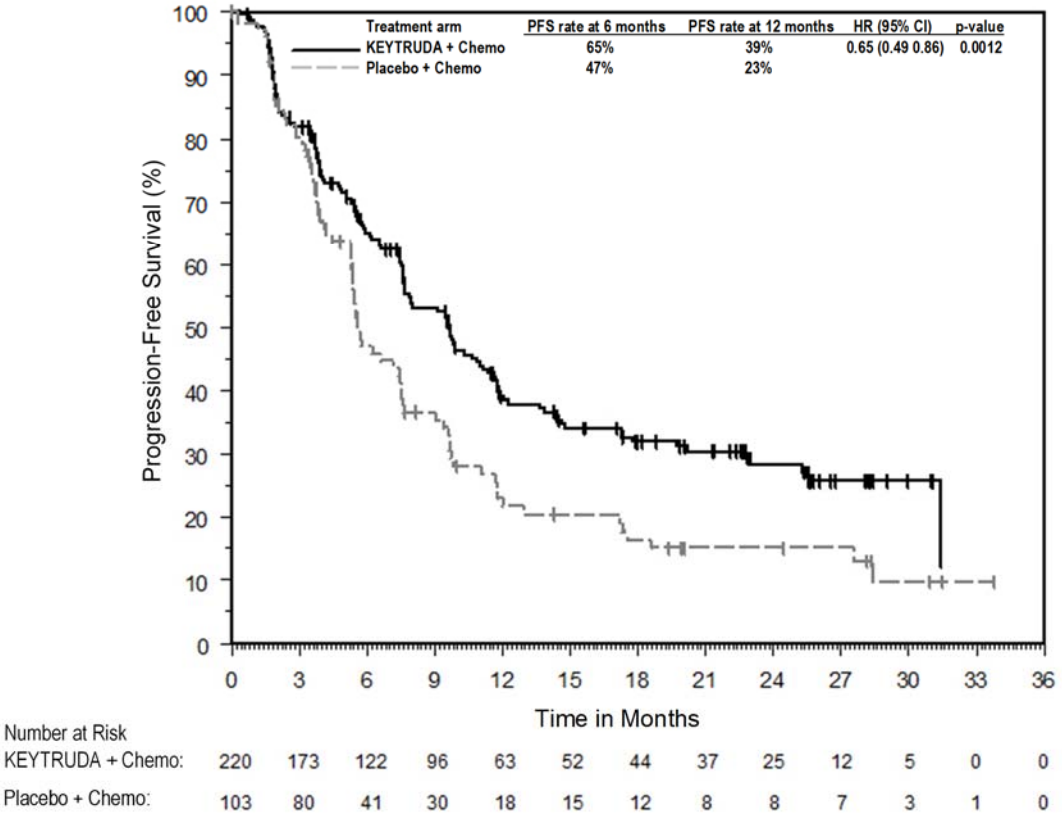
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 27 y la Figura 23.

Tabla 27: Resultados de eficacia para pacientes con CMTN con expresión de PD L1 CPS ≥10

Endpoint	KEYTRUDA Con quimioterapia* n=220	Placebo Con quimioterapia * n=103
PFS†		
Número de pacientes con evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana en meses (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Relacion de peligro‡ (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-Value§	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva†		
ORR, (95% CI)	53% (46, 60)	40% (30, 50)
Respuesta completa	17%	13%
Respuesta parcial	36%	27%
Enfermedad estable	28%	44%
Tasa de control de enfermedad¶	65%	54%
Duración de respuesta†		
Median in months (95% CI)	19.3 (9.9, 29.8)	7.3 (5.3, 15.8)
% con duración ≥6 meses#	83%	58%
% con duración ≥12 meses#	56%	39%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino
† Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
‡ Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de empates con tratamiento como una covariable estratificada por quimioterapia en estudio (taxano versus gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no)
§ Valor de p unilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificado por quimioterapia en el estudio (taxano frente a gemcitabina y carboplatino) y antes tratamiento con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no)
¶ Basado 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

Figura 23: Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE 355 (CPS ≥10)



El impacto de la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia en los resultados informados por los pacientes se evaluó mediante EORTC QLQ C30, EORTC QLQ BR23 y EuroQol EQ 5D. Los resultados de cada medida mostraron que la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia no resultó en una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud durante las 15 semanas de seguimiento.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg 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 en la prueba de anticuerpos contra pembrolizumab, 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.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase Terapéutica
Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales.
Código ATC: L01XC18

10.2 Mecanismo de Acción
PD-1 es un receptor de control inmune que limita la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos. La vía PD-1 es un punto de control inmune que puede ser ocupado por las células tumorales para inhibir la vigilancia inmune 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 los linfocitos T citotóxicos específicos para el tumor en el microambiente tumoral y reactiva la inmunidad anti-tumoral.

10.3 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 activados CD4+ y CD8+ (es decir, HLA-DR+) después del tratamiento en todas las dosis y esquemas, sin un aumento en el número de linfocitos T circulantes.

10.4 Farmacocinética
Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas. No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pembrolizumab.

Absorción
KEYTRUDA se administra por vía IV y por lo tanto está completa e inmediatamente disponible.

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 esperaba para 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 eliminación 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 eliminación con el tiempo no se considera como clínicamente importante. El valor de la media geométrica (CV%) para la vida media (t½) terminal es de 22 días (32%).

Las concentraciones de pembrolizumab en estado de equilibrio se alcanzaron a las 16 semanas después de dosificación repetida con un esquema de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue de 2,1 veces. La concentración máxima (Cmáx), concentración mínima (Cmín) y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUCss) en el estado de equilibrio de pembrolizumab incrementó 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 co-variables sobre la farmacocinética de pembrolizumab en el análisis farmacocinético poblacional. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la depuración de pembrolizumab: edad (rango 15-94 años), género, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve, y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y la depuración apoya el uso de ya sea dosis fija o de la dosificación ponderal, para proporcionar un control adecuado y similar de exposición.

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, GFR por sus siglas en inglés <90 y ≥60 mL/min/1,73 m^2) o moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1,73 m^2), comparado con pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1,73 m^2). 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 (GFR <30 and ≥15 mL/min/1,73 m^2). *[Ver Dosis y Administración (2.4).]*

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 (bilirrubina total [TB] 1,0 a 1,5 x ULN, o AST >ULN como se define utilizando los criterios del Instituto Nacional del Cáncer para insuficiencia hepática, comparado con pacientes con función hepática normal (TB y AST ≤ULN). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con función hepática normal. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1,5 a 3 x ULN y cualquier valor de AST) o grave (TB >3 x ULN y cualquier valor de AST. *[Ver Dosis y Administración (2.5).]*

Datos preclínicos de seguridad
Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y otro de 6 meses en monos Cynomolgus que recibieron dosis intravenosas 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 de 4 meses sin tratamiento. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en ambos estudios fue ≥200 mg/kg, que es 19 y 94 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 10 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente. La exposición múltiple entre el NOAEL y una dosis en seres humanos de 200 mg fue de 74.

No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab. La vía PD-1/PD-L1 se piensa que está involucrada en mantener la tolerancia al feto durante el embarazo. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de pérdida fetales.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales con pembrolizumab. En estudios de toxicología a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos; sin embargo, muchos animales de estos estudios no eran sexualmente maduros.

11. COMPOSICIÓN

Principio Activo
- Pembrolizumab

Componentes Inactivos (lista de excipientes)
- ~~L-histidina~~
- ~~Clorhidrato monohidratado de L-histidina~~
- ~~Polisorbato 80~~
- ~~Sacarosa~~
- ~~Agua para inyectables~~

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

11.1 Almacenamiento

Almacenar entre 2 °C y 8 °C.

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, *vea Dosis y Administración (2.1)*