

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

KEYTRUDA®

Pembrolizumab 100 mg/4 ml (25 mg/ml)

Solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada ml de solución para infusión contiene: **Pembrolizumab 25 mg**; Excipientes: L-histidina 1,55 mg, Sacarosa 70 mg, Polisorbato 80 0,2 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC: L01XC18

DESCRIPCIÓN:

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un anticuerpo que bloquea el receptor de muerte programada (PD-1). Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado kappa IgG4 con un peso molecular aproximado de 149 kDa. Pembrolizumab se elabora en células de ovario de hámster chino (CHO) recombinantes.

INDICACIONES:

Melanoma

KEYTRUDA está indicado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años de edad) con melanoma Estadio IIB, Estadio IIC o Estadio III después de la resección completa.

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso metastásico, sin las anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) escamoso metastásico.

KEYTRUDA está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC que expresen PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración), sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK y son:

- estadio III, donde los pacientes no son elegibles para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
- metastásico

KEYTRUDA está indicado como agente único en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor exprese PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado y que hubieran recibido una quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de cabeza y cuello escamoso

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente, metastásico o no resecable (HNSCC, por sus siglas en inglés).

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntaje combinado Positivo, por sus siglas en inglés, (CPS) $\geq$ 1) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración),

KEYTRUDA como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC que hayan progresado a una quimioterapia basada en platino.

Linfoma Hodgkin Clásico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) recaído o refractario.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario, o cHL que haya progresado luego de 2 o más líneas de tratamiento.

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma B mediastínico primario de células grandes refractario (PMBCL, por sus siglas en inglés), o que haya recaído después de 2 o más líneas previas de tratamiento.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con PMBCL que requieran terapia citorreductora urgente.

Carcinoma Urotelial

- KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico: no aptos para recibir quimioterapia conteniendo algún platino, o
- que hayan progresado durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés) con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares, que no respondan a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), que no sean elegibles o hayan decidido no someterse a una cistectomía.

Cánceres ligados a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con los siguientes cánceres irresecables o metastásicos ligados a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiente reparación del ADN (dMMR):

- tumores sólidos que hayan progresado después de un tratamiento previo y que no tuvieran opciones de tratamiento alternativas satisfactorias.

Limitaciones de uso: No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con MSI-H.

Cáncer colorrectal ligado a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) MSI-H o dMMR irresecable o metastásico

Cáncer gástrico

KEYTRUDA en combinación con trastuzumab, flouropirimidina y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico.

Cáncer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico de esófago o de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) (con epicentro 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no es susceptible de resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, ya sea:

- en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, o
- como agente único después de una o más líneas anteriores de terapia sistémica para pacientes con tumores de histología de células escamosas que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

Cáncer cervical

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥ 1) determinado por un ensayo validado.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥ 1) determinado por un ensayo validado.

Carcinoma hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que han sido tratados previamente con sorafenib.

Carcinoma de células de Merkel

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel (MCC, por sus siglas en inglés) recurrente localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma de células renales

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

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes con RCC con riesgo intermedio-elevado o elevado de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas (ver Estudios Clínicos),

Carcinoma endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que no está ligado a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiente reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés), que hayan progresado luego de una terapia sistémica previa en cualquier entorno y no sean candidatos a cirugía curativa o radioterapia.

Cáncer con alta carga mutacional tumoral

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) [≥ 10 mutaciones/megabase (mut/Mb)], determinado por un ensayo validado, que hayan progresado luego de un tratamiento previo y no tuvieran una opción terapéutica alternativa satisfactoria.

Limitaciones de uso: No se ha establecido la seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con TMB-H.

Carcinoma cutáneo de células escamosas

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas recurrente o metastásico (cSCC, por sus siglas en inglés) o cSCC localmente avanzado que no sea curable por cirugía o radiación.

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) en estadio temprano, de alto riesgo, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y continuando luego como agente único, como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo recurrente, irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de células T y producción de citoquinas. Se produce una sobreexpresión de ligandos de PD-1 en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de los linfocitos T sobre los tumores.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumor en ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

Farmacodinamia

Basado en el modelo de la relación de eficacia y seguridad dosis/exposición y los datos farmacocinéticos observados de un análisis intermedio de 41 pacientes con melanoma tratados con 400 mg de pembrolizumab cada 6 semanas, no existen diferencias clínicamente significativas anticipadas en cuanto a la eficacia y seguridad entre las dosis de pembrolizumab de 200 mg ó 2 mg/kg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó utilizando datos recopilados de una población de 2993 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas.

Las concentraciones en estado estacionario de pembrolizumab se alcanzaron a las 16 semanas de la administración de dosis repetidas con un régimen de cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,1 veces. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), concentración mínima ($C_{\text{mín}}$) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estacionario (AUC_{ss}) de pembrolizumab aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Distribución

El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es de 6.0 L (20%)

Eliminación

La depuración de pembrolizumab (CL) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 ml/día (40%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [252 ml/día (37%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. La vida media terminal ($t_{1/2}$) es de 22 días (32%).

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tuvieron efectos de importancia clínica sobre el CL de pembrolizumab: edad (rango de 15 a 94 años), género, raza (89% de raza blanca), insuficiencia renal ($eGFR \geq 15$ ml/min/1,73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior normal (LSN) y ASAT $>$ LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces LSN y cualquier ASAT) o carga tumoral. Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática moderada o grave en la farmacocinética de pembrolizumab.

Pacientes Pediátricos: las concentraciones de pembrolizumab con dosis basadas en el peso a 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (10 meses a 17 años) son comparables a las de los adultos en la misma dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Selección de pacientes

Selección de pacientes para tratamiento en monoterapia

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 en:

- NSCLC estadio III, que no son elegibles para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva (Ver Estudios Clínicos).
- NSCLC metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable (Ver Estudios Clínicos).
- cáncer esofágico metastásico o localmente avanzado recidivante previamente tratado (Ver Estudios Clínicos)
- cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de enfermedad durante o después de quimioterapia (ver Estudios clínicos).

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función del estado de MSI-H/dMMR en muestras de tumores (Ver Estudios clínicos).

Para la indicación TMB-H, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único según el estado de TMB-H en las muestras tumorales (ver Estudios clínicos).

Debido a que el efecto de la quimioterapia previa en los resultados de la prueba de carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H o dMMR en pacientes con gliomas de alto grado es desconocido, se recomienda analizar estos marcadores en las muestras de tumores primarios obtenidas al inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Selección de pacientes para terapia combinada

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, seleccionar a los pacientes en función de la presencia de expresión positiva para PD-L1 en cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (ver Estudios Clínicos).

Para carcinoma endometrial avanzado no MSI-H/dMMR, seleccionar a los pacientes a ser tratados con KEYTRUDA en combinación lenvatinib en función del estado MSI o MMR en muestras del tumor (Ver Estudios Clínicos)

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, seleccionar a los pacientes en función de la presencia de expresión positiva para PD-L1 en:

- TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico (Ver Estudios Clínicos)

Dosis recomendada

Tabla 1: Dosis recomendada

Indicación	Dosis recomendada de KEYTRUDA	Duración/Tiempo del tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma o RCC.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, cáncer MSI-H o dMMR, CRC MSI-H o dMMR, cáncer esofágico, cáncer cervical, HCC, MCC, cáncer TMB-H o cSCC.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo que no responden a BCG.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta persistencia o recurrencia de NMIBC de alto riesgo, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses
Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, cáncer MSI-H o dMMR, MCC o cáncer TMB-H.	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes pediátricos (a partir de 12 años) para tratamiento adyuvante de melanoma	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.
Terapia combinada [†]		
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC o Cáncer esofágico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administren el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con cáncer gástrico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.

	de trastuzumab y la quimioterapia cuando se administren el mismo día.	
Pacientes adultos con cáncer cervical	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administre el mismo día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg oral dos veces al día [‡] o Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg oral una vez al día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con carcinoma endometrial	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg oral una vez al día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con TNBC en estadio temprano de alto riesgo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA antes de quimioterapia cuando se administren el mismo día	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 24 semanas (8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como agente único hasta a 27 semanas (9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Pacientes adultos con TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
--	---	--

* Infusión intravenosa por 30 minutos

† Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con KEYTRUDA para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

‡ Cuando axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

§ Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA con tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir KEYTRUDA como agente único adyuvante.

Modificación de dosis

No se recomienda una reducción de la dosis de KEYTRUDA. En general, suspenda KEYTRUDA para casos graves (Grado 3) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Discontinúe permanentemente KEYTRUDA para casos potencialmente mortales (Grado 4) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, reacciones graves recurrentes (Grado 3) de mecanismo inmunológico que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las pautas de modificaciones de dosis de KEYTRUDA para reacciones adversas que requieran un tratamiento diferente a estos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas de mecanismo inmunológico (Ver Advertencias y precauciones)		
Neumonitis	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender†
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado	ASAT o ALAT mayor a 3 veces y hasta 8 veces el LSN	Suspender†
Para las elevaciones de las	o Bilirrubina total mayor a 1,5 veces y hasta 3 veces el LSN	

enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con axitinib, ver Tabla 3.	ASAT o ALAT mayor a 8 veces el LSN o Bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado†	ASAT o ALAT mayor a 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN o ASAT o ALAT mayor a 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN	Suspender†
	ALAT o ASAT aumenta a más de 10 veces el LSN o Bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la severidad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre Grado 2 o 3	Suspender†
	Aumento de creatinina en sangre Grado 4	Discontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender†
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Suspender hasta resolución a Grados 0 o 1
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y precauciones)	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

* Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0

† Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grados 0 a 1) después de la reducción gradual de corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se resuelve total o parcialmente dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides o si no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

‡ Si ASAT y ALAT son menores o iguales al LSN al inicio del estudio, suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

ALAT = alanina aminotransferasa, ASAT = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior normal

La siguiente tabla representa modificaciones de dosis que son diferentes de las descritas anteriormente para KEYTRUDA o en la Información de prescripción completa para el medicamento administrado en combinación.

Tabla 3: Modificación de dosis recomendada específica para reacciones adversas para KEYTRUDA en terapia combinada con axitinib

Tratamiento	Reacción adversa	Severidad	Modificación de dosis
KEYTRUDA en combinación con axitinib	Aumento de enzimas hepáticas *	ALAT o ASAT aumenta al menos 3 veces, pero menos de 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente al menos 2 veces el LSN	Suspender ambos, KEYTRUDA y axitinib hasta resolución a Grados 0 o 1†
		ALAT o ASAT aumenta a más de 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente de al menos 2 veces el LSN	Discontinuar permanentemente ambos, KEYTRUDA y axitinib
		o ALAT o ASAT $\geq$ 10 veces el LSN	

* Considere la terapia con corticosteroides.

† Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0. Considere la reexposición con un solo fármaco o la reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si se vuelve a administrar axitinib, considere la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

ALAT = alanina aminotransferasa, ASAT = aspartato aminotransferasa, LSN = límite superior normal

Recomendación de modificación de dosis para KEYTRUDA en combinación con Lenvatinib

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma de endometrio, interrumpa uno o ambos, o reduzca la dosis o interrumpa lenvatinib para el control de los eventos adversos, según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib. En la Tabla 4 se muestran las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio o RCC. Para información sobre la mediana de dosis y mediana de duración de la exposición a lenvatinib en RCC ver la sección Estudios Clínicos.

Tabla 4: Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas

Indicación	Dosis inicial	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
Carcinoma endometrial	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia renal grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia hepática grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Preparación y administración

Preparación para infusión intravenosa

- Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas y cambio de color. La solución es transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir KEYTRUDA antes de la administración intravenosa.
- Extraer el volumen requerido del (de los) vial(es) de KEYTRUDA y transferirlo(s) a una bolsa de solución intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0.9% (USP) o dextrosa al 5% (USP). **Mezclar la solución diluida suavemente por inversión.** No agitar. La concentración final de la solución diluida se debe encontrar entre 1 mg/ml y 10 mg/ml.
- Desechar cualquier remanente no utilizado que quede en el vial.

Almacenamiento de la solución diluida

El producto no contiene conservantes.

Almacenar la solución diluida de KEYTRUDA 100 mg/4ml bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- A temperatura ambiente durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la solución diluida y la duración de la infusión.
- Entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución. Si se refrigera, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración. No agitar.
- No congelar

Descartar luego de 6 horas a temperatura ambiente o luego de 24 horas bajo refrigeración.

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una guía de administración parenteral que contenga un filtro en línea o adicional, de 0,2 a 5 micrones, con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía de infusión

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales

KEYTRUDA es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD-1 (PD-L1), bloqueando la vía PD-1/PD-L1, eliminando así inhibición de la respuesta inmune, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Las reacciones adversas de mecanismo inmunológico listadas en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES pueden no incluir todas las posibles reacciones adversas de mecanismo inmunológico graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier órgano, sistema o tejido y puede afectar a más de un sistema corporal simultáneamente. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Mientras que las reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con

anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas de mecanismo inmunológico también pueden manifestarse después de la interrupción del anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento temprano de las reacciones adversas de mecanismo inmunológico son esenciales para garantizar el uso seguro de anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Vigile de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Evaluar las enzimas hepáticas, creatinina y función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento. Para pacientes con TNBC tratados con KEYTRUDA en neoadyuvancia, monitorear el nivel basal de cortisol en sangre, antes de la cirugía y como se indique clínicamente. En casos de sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, iniciar un estudio adecuado para excluir etiologías alternativas, incluyendo infección. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según sea apropiado.

Suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA según la gravedad (ver Posología y forma de administración). En general, si KEYTRUDA requiere la suspensión o discontinuación, administrar terapia sistémica con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta una mejoría a Grado 1 o menor. Al mejorar a Grado 1 o menor, inicie la disminución gradual de corticosteroides y continúe disminuyendo al menos 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no se controlan con la terapia con corticosteroides.

A continuación, se analizan las pautas de manejo de toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar neumonitis de mecanismo inmunológico. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa. Ocurrió neumonitis de mecanismo inmunológico en 3,4% (94/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas fatales (0,1%), grado 4 (0,3%), grado 3 (0,9%) y grado 2 (1,3%). Se requirió corticosteroides sistémicos en el 67% (63/94) de los pacientes con neumonitis.

. La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 1,3% (36) de los pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en 0,9% (26) de los pacientes. Todos los pacientes

que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de estos, 23% tuvieron recurrencia de neumonitis. La neumonitis se resolvió en 59% de los 94 pacientes.

En estudios clínicos que incluyeron a 389 pacientes adultos con cHL que recibieron KEYTRUDA como agente único, se produjo neumonitis en 31 (8%) pacientes, incluida neumonitis de grados 3-4 en el 2,3% de los pacientes. Los pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10 días (rango: 2 días a 53 meses). Las tasas de neumonitis fueron similares en pacientes con y sin radiación torácica previa. La neumonitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 21 (5,4%) pacientes. De los pacientes que desarrollaron neumonitis, el 42% interrumpió KEYTRUDA, 68% discontinuó KEYTRUDA y 77% tuvo resolución.

Colitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar colitis de mecanismo inmunológico, la cual se puede presentar con diarrea. Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis de mecanismo inmunológico refractaria a corticoesteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considere la posibilidad de repetir el diagnóstico de infecciones para excluir etiologías alternativas. La colitis de mecanismo inmunológico ocurrió en 1,7% (48/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (1,1%) y Grado 2 (0,4%). Se requirió corticoesteroides sistémicos en 69% (33/48) de los pacientes con colitis. Se requirió terapia inmunosupresora adicional en 4,2% de los pacientes. La colitis dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0,5% (15) de los pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en 0,5% (13) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 23% tuvo recurrencia de colitis. La colitis se resolvió en 85% de los 48 pacientes.

Hepatotoxicidad y Hepatitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA como agente único

KEYTRUDA puede causar hepatitis de mecanismo inmunológico. La hepatitis de mecanismo inmunológico ocurrió en 0,7% (19/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (0,4%) y Grado 2 (0,1%). Se requirió corticoides sistémicos en el 68% (13/19) de los pacientes con hepatitis. Once por ciento de estos pacientes requirió terapia inmunosupresora adicional. La hepatitis dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0,2% (6) de los pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en 0,3% (9) de los pacientes. Todos los pacientes que suspendieron reiniciaron KEYTRUDA después

de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de hepatitis. La hepatitis se resolvió en 79% de los 19 pacientes.

KEYTRUDA con axitinib

KEYTRUDA en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de las esperadas de elevaciones de ALAT y ASAT grado 3 y 4, en comparación con la monoterapia con KEYTRUDA. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando los medicamentos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa KEYTRUDA y axitinib, y considere la posibilidad de administrar corticosteroides según sea necesario (ver Posología y forma de administración).

Con la combinación de KEYTRUDA y axitinib, se observaron incrementos de ALAT (20%) y ASAT (13%) grados 3 y 4. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALAT recibieron corticosteroides sistémicos. En pacientes con ALAT $\geq$ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALAT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. Entre los 92 pacientes que reiniciaron la terapia con KEYTRUDA (n=3) o axitinib (n=34) administrados como agentes únicos o con ambos (n=55) se observó recurrencia de ALAT $\geq$ 3 veces el LSN en 1 paciente que recibió KEYTRUDA, 16 pacientes que recibieron axitinib y 24 pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib. Todos los pacientes con recurrencia de ALAT $\geq$ 3 veces el LSN se recuperaron del evento.

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Insuficiencia suprarrenal

KEYTRUDA puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de grado 2 o mayor, iniciar el tratamiento sintomático incluyendo reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y forma de administración).

Se reportó insuficiencia suprarrenal en 0,8% (22/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de grado 4 (<0,1%), grado 3 (0,3%) y grado 2 (0,3%). Se requirió corticoesteroides sistémicos en 77% (17/22) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal; de estos, la mayoría permaneció con corticoides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0,1% (1) de los pacientes y la interrupción de KEYTRUDA en 0,3% (8) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

KEYTRUDA puede causar hipofisitis de mecanismo inmunológico. La hipofisitis se puede presentar con síntomas agudos asociados con efecto de masa como ser cefalea, fotofobia, o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapias de reemplazo hormonal según las indicaciones. Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y forma de administración).

Se reportó hipofisitis en 0,6% (17/2799) de los pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (0,3%) y Grado 2 (0,2%). Se requirió corticoesteroides sistémicos en 94% (16/17) de los pacientes con hipofisitis; de estos, la mayoría permaneció recibiendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0,1% (4) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en 0,3% (7) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

Desórdenes tiroideos

KEYTRUDA puede causar trastornos de la tiroides de mecanismo inmunológico. La tiroiditis se puede presentar con o sin endocrinopatías. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal por hipotiroidismo o instituir el manejo del hipertiroidismo según se indique clínicamente.

Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y Forma de Administración).

Se reportó tiroiditis en 0,6% (16/ 2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo Grado 2 (0,3%). Ningún paciente discontinuó KEYTRUDA debido a tiroiditis. KEYTRUDA se interrumpió en <0,1% (1) de los pacientes.

Se reportó hipertiroidismo en 3,4% (96/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo grado 3 (0,1%) y grado 2 (0,8%). El hipertiroidismo dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0,1% (2) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en 0,3% (7) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

Se reportó hipotiroidismo en 8% (237/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo de Grado 3 (0,1%) y de Grado 2 (6,2%). El hipotiroidismo dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0,1% (1) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en 0,5% (14) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después mejoría de los síntomas. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo requirieron terapia de reemplazo hormonal tiroidea a largo plazo.

La incidencia de aparición de nuevo hipotiroidismo o agudizado fue mayor en los 1185 pacientes con HNSCC ocurriendo en 16% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único o en combinación con platino y FU, incluyendo hipotiroidismo de Grado 3 (0,3%). La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeoraba fue mayor en 389 pacientes con cHL (17%) que recibieron KEYTRUDA como agente único, incluido hipotiroidismo de Grado 1 (6,2%) y Grado 2 (10,8%).

Diabetes mellitus tipo I, que puede presentarse con cetoacidosis diabética

Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina según se indique clínicamente. Interrumpir KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y Forma de Administración).

La diabetes mellitus tipo 1 se presentó en el 0,2% (6/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. La diabetes mellitus tipo 1 condujo a la discontinuación permanente en <0,1% (1) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en <0,1% (1) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas. Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requirieron tratamiento con insulina a largo plazo.

Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar nefritis de mecanismo inmunológico.

Se reportó nefritis de mecanismo inmunológico en 0.3% (9/ 2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (0,1%) y Grado 2 (0,1%). Se requirió corticoesteroides sistémicos en 89% (8/9) de los pacientes con nefritis. La nefritis llevó a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0,1% (3) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en 0,1% (3) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, ninguno tuvo recurrencia de nefritis. La nefritis resolvió en 56% de los 9 pacientes.

Reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar erupciones o dermatitis de mecanismo inmunológico. Han ocurrido con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1 dermatitis exfoliativa, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, DRESS y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (consulte Posología y forma de administración).

Se produjeron reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico en el 1,4% (38/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1%) y Grado 2 (0,1%). Se requirió corticosteroides sistémicos en el 40% (15/38) de los pacientes con reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico. Las reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico llevaron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0,1% (2) de los pacientes y a la interrupción de KEYTRUDA en el 0,6% (16) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron KEYTRUDA reiniciaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 6% tuvo recurrencia de reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico. Las reacciones adversas dermatológicas de mecanismo inmunológico resolvieron en el 79% de los 38 pacientes.

Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico

Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron a una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en los pacientes que recibieron KEYTRUDA o fueron reportados con el uso de otros anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Se han reportado casos graves o fatales para algunas de estas reacciones adversas.

Cardíaca/vascular: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Ocular: pueden producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden ser asociados con el desprendimiento de retina. Pueden ocurrir varios grados de discapacidad visual, incluida la ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico, considere un síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya

que puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinal: pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesquelético y tejido conectivo: miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida insuficiencia renal), artritis (1,5%), polimialgia reumática.

Endocrino: hipoparatiroidismo

Hematológico/Inmune: anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órgano sólido.

Reacciones relacionadas con la infusión

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, las cuales se reportaron en 0,2% de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo rigidez, escalofríos, respiración sibilante, prurito, rubefacción, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión por reacciones relacionadas con infusión leves (grado 1) o moderadas (grado 2). En caso de producirse reacciones relacionadas con la infusión grave (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4), detener la infusión y discontinuar en forma permanente el uso de KEYTRUDA (Ver Posología y Forma de Administración).

Complicaciones de HSCT alogénico

Ocurrieron complicaciones fatales o serias en pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad veno-oclusiva hepática grave (VOD, por sus siglas en inglés) después de un condicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requirió esteroides

(sin causa infecciosa identificada) Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar del tratamiento intermedio entre el bloqueo PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir rápidamente. Considere el beneficio versus el riesgo de tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1 antes de o luego de un HSCT alogénico.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se administró en asociación con un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueantes de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales vinculan la vía de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmunológica materna al tejido fetal. Advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis (Ver Uso en poblaciones específicas).

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se cuenta con datos de seres humanos que informen acerca de riesgo de toxicidad embriofetal. En los modelos animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de tolerancia inmunológica materna al tejido fetal (ver datos). Se sabe que las IgG4 (inmunoglobulinas) humanas atraviesan la placenta; por lo tanto, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Evaluar a las mujeres embarazadas en relación con el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos de América, el riesgo basal estimado de defectos importantes de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados es del 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios sobre reproducción animal con KEYTRUDA para evaluar su efecto sobre la reproducción y desarrollo fetal. Una evaluación basada en literatura de los efectos de la vía de PD-1 sobre la reproducción demostró que una función central de la vía de PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunológica materna hacia el feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia hacia el feto y resulta en un aumento de pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar KEYTRUDA durante el embarazo incluyen el aumento de la tasa de aborto o parto de feto muerto. Tal como se informa en la literatura médica, no se produjeron malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1 en las crías de estos animales; sin embargo, han ocurrido trastornos de mecanismo inmunológico en ratones con PD-1 bloqueado. Con base en este mecanismo de acción, la exposición fetal a pembrolizumab puede incrementar el riesgo de desarrollar trastornos de mecanismo inmunológico o de alterar la respuesta inmunitaria normal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de pembrolizumab ya sea en leche animal o humana o sus efectos en niños en lactancia o en la producción de leche. Dado el potencial de reacciones adversas serias en niños en lactancia, advierta a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Pruebas de embarazo

Verifique la presencia de un embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar KEYTRUDA (ver Uso en poblaciones específicas)

Anticoncepción

KEYTRUDA puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver Advertencias y Precauciones de Uso, Uso en Poblaciones Específicas). Informar a las mujeres en edad

reproductiva que deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de KEYTRUDA como agente único, se han establecido en pacientes pediátricos con melanoma, cHL, PMBCL, MCC, cáncer MSI-H o dMMR y cáncer TMB-H. El uso de KEYTRUDA en pacientes pediátricos para estas indicaciones está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos (ver Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios Clínicos).

En KEYNOTE-051, 161 pacientes pediátricos (62 pacientes pediátricos entre 6 meses de edad y menores de 12 años y 99 pacientes pediátricos de entre 12 y 17 años de edad) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos positivos a PD-L1, recibieron KEYTRUDA a la dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. La mediana de duración a la exposición fue 2,1 meses (rango 1-24 meses)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa mayor de $\geq 10\%$ en pacientes pediátricos en comparación con adultos <65 años de edad fueron pirexia (33%), vómitos (33%), infección del tracto respiratorio superior (29%), y cefalea (25%). Las anormalidades de laboratorio que ocurrieron a una tasa mayor ($\geq 10\%$) en pacientes pediátricos en comparación con adultos fueron leucopenia (30%), neutropenia (26%), y anemia grado 3 (17%).

La seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos no ha sido establecida en otras indicaciones aprobadas (ver indicaciones).

Uso geriátrico

De los 3781 pacientes con melanoma, NSCLC, HNSCC o carcinoma urotelial tratados con KEYTRUDA en los estudios clínicos, el 48% tenía 65 años de edad y más, y el 17% tenía 75 años y más. No se han informado diferencias globales en la seguridad y efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

De los 389 pacientes adultos con cHL que fueron tratados con KEYTRUDA en los estudios clínicos, 46 (12%) tenían 65 años o más. Los pacientes de 65 años de edad o más tuvieron mayor incidencia de eventos adversos serios (50%) comparado con los pacientes menores de 65 años (24%). Los estudios clínicos con KEYTRUDA en cHL no incluyeron número suficiente de pacientes

mayores de 65 años como para determinar si la efectividad difiere respecto a los pacientes más jóvenes.

De 596 pacientes adultos con TNBC que fueron tratados con KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, o gemcitabina y carboplatino en KEYNOTE-355, 137 (23%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para analizar el potencial de pembrolizumab para la carcinogenicidad o genotoxicidad.

No se han realizado estudios de fertilidad con pembrolizumab. En estudios de toxicología, con dosis repetidas, de 1 mes y 6 meses de duración realizados en monos, no se determinaron efectos notables en los órganos reproductivos de los machos y las hembras; sin embargo, la mayoría de los animales en estos estudios no se encontraban sexualmente maduros.

Toxicología y/o farmacología animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1 dio lugar a un aumento de la gravedad de algunas infecciones y mejoras de las respuestas inflamatorias. Los ratones con PD-1 bloqueado infectados con *M. tuberculosis* muestran una disminución marcada de la sobrevida en comparación con los controles de tipo salvaje, lo cual tuvo correlación con el aumento de la proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. Asimismo, los ratones con PD-1 bloqueado han mostrado también una disminución de la sobrevida tras la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). La administración de pembrolizumab en chimpancés con infección crónica por hepatitis B de origen natural hizo que dos de cuatro animales presentaran aumentos significativos en los niveles de ALAT, ASAT y GGT en suero, que persistieron durante al menos 1 mes después de la suspensión de pembrolizumab.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto:

- Reacciones adversas de mecanismo inmunológico graves y fatales (ver Advertencias y Precauciones).
- Reacciones adversas relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones).

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en 2799 pacientes que participaron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se enroló a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC y un estudio de un solo grupo (KEYNOTE-001) en el que se enrolaron a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además de los 2799 pacientes, ciertas subsecciones de ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES describen las reacciones adversas observadas con la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples (KEYNOTE-012), un estudio no aleatorizado, abierto, de una única cohorte (KEYNOTE-055), y dos estudios aleatorizados, abiertos (brazos monoterapia de KEYNOTE-040 y KEYNOTE-048), en el que se enrolaron a 909 pacientes con HNSCC y en dos estudios clínicos no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087 y en un aleatorizado, abierto controlado (KEYNOTE-204), que enroló 389 pacientes con cHL, en un estudio aleatorizado, abierto (brazo tratamiento combinado de KEYNOTE-048), que enroló 276 pacientes con HNSCC; en combinación con axitinib en un estudio clínico aleatorizado, controlado (KEYNOTE-426), que enroló 429 pacientes con RCC; y en experiencia post-comercialización. En todos los estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes, el 41% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab

La seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico que no habían recibido previamente ipilimumab y que habían recibido no más de una terapia sistémica previa se investigó en KEYNOTE-006. El KEYNOTE-006 fue un estudio multicéntrico, abierto, comparativo, en el que los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) y recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=278) o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=277) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, a menos que fuera discontinuado antes debido a la progresión de la

enfermedad o a una toxicidad inaceptable (n=256) (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera el uso de corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o infección activa que requiriera terapia, incluyendo VIH o hepatitis B o C, no fueron admitidos.

La duración mediana de la exposición fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 11,0 meses) para KEYTRUDA y similar en ambos grupos de tratamiento. Cincuenta y uno y 46% de los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 ó 3 semanas, respectivamente, durante ≥ 6 meses. Ningún paciente de cualquier grupo recibió tratamiento durante más de 1 año.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango:18 a 89), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 32% presentaba un valor elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) basal, el 65% presentaba enfermedad en estadio M1c, el 9% con antecedentes de metástasis cerebral y aproximadamente el 36% había sido tratado con terapia sistémica que incluía un inhibidor del BRAF (15%), quimioterapia (13%) e inmunoterapia (6%).

En el KEYNOTE-006, el perfil de reacciones adversas fue similar para los cronogramas de cada 2 semanas y cada 3 semanas; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=555) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 9% de pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de KEYTRUDA en más de un paciente fueron colitis (1,4%), hepatitis autoinmune (0,7%), reacción alérgica (0,4%), polineuropatía (0,4%) e insuficiencia cardíaca (0,4%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 21% de los pacientes; la más común ($\geq 1\%$) fue diarrea (2,5%). La Tabla 5 y la Tabla 6 resumen las reacciones adversas y anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-006.

Tabla 5: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

Reacción adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas n=555		Ipilimumab n=256	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				

Fatiga	28	0,9	28	3,1
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea † †	24	0,2	23	1,2
Vitiligo §	13	0	2	0
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0,4	10	1,2
Dolor de espalda	12	0,9	7	0,8
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	17	0	7	0,4
Disnea	11	0,9	7	0,8
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	16	0,5	14	0,8
Sistema nervioso				
Cefalea	14	0,2	14	0,8

* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia en el grupo de ipilimumab

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† † Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción exfoliativa.

§ Incluye hipopigmentación de la piel

Otras reacciones de importancia clínica que se produjeron en $\geq 10\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron diarrea (26%), náuseas (21%) y prurito (17%).

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto a la línea basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los grados† † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	45	4,2	45	3,8
Hipertrigliceridemia	43	2,6	31	1,1

Hiponatremia	28	4,6	26	7
Incremento de ASAT	27	2,6	25	2,5
Hipercolesterolemia	20	1,2	13	0
Hematología				
Anemia	35	3,8	33	4,0
Linfopenia	33	7	25	6

* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de ipilimumab

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (520 a 546 pacientes) e ipilimumab (237 a 247 pacientes); hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n=429 e ipilimumab n=183; hipercolesterolemia: KEYTRUDA n=484 e ipilimumab n=205.

† † Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron: incremento de hipoalbuminemia (27% todos los Grados; 2,4% Grados 3-4); incremento de ALT (23% todos los grados; 3,1% Grados 3-4) e incremento de fosfatasa alcalina (21% todos los Grados; 2% Grados 3-4).

Melanoma refractario a Ipilimumab

La seguridad de KEYTRUDA en pacientes con melanoma irresecable o metastásico que presentaron una progresión de la enfermedad después de la administración de ipilimumab y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF, se investigó en el KEYNOTE-002. El KEYNOTE-002 fue un estudio multicéntrico, parcialmente cegado (dosis de KEYTRUDA), aleatorizado (1:1:1), comparativo, en el cual 528 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=178) o 10 mg/kg (n=179) cada 3 semanas o una quimioterapia a elección del investigador (n=171), consistente en dacarbazina (26%), temozolomida (25%), paclitaxel y carboplatino (25%), paclitaxel (16%) o carboplatino (8%) (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune, toxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario relacionada con ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de Grado 3 o Grado 4 que requiriera un tratamiento con corticosteroides (mayor que 10 mg/kg de prednisona o una dosis equivalente) durante más de 12 semanas; afecciones que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o una infección activa que requiriera terapia, incluyendo VIH o hepatitis B o C, fueron inelegibles.

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,7 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) y para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 4,8 meses

(rango: 1 día a 16,8 meses). En el brazo de 2 mg/kg de KEYTRUDA 36% de los pacientes estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante $\geq$ 6 meses y en el 4% de los pacientes expuestos durante $\geq$ 12 meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 41% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante $\geq$ 6 meses y el 6% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante $\geq$ 12 meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana de 62 años (rango: 15 a 89), 61% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 41% tuvieron un valor basal elevado de lactato deshidrogenasa (LDH), 83% tuvieron estadio M1c, el 73% había sido tratado previamente con dos o más terapias para la enfermedad avanzada o metastásica (el 100% recibió ipilimumab y el 25% un inhibidor de BRAF), y el 15% tenía antecedentes de metástasis cerebral.

En el KEYNOTE-002, el perfil de reacciones adversas fue similar para la dosis de 2 mg/kg y la dosis de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=357) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 12% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las más comunes ($\geq$ 1%) fueron: el deterioro general de la salud física (1%), astenia (1%), disnea (1%), neumonitis (1%) y edema generalizado (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 14% de pacientes; las más comunes ($\geq$ 1%) fueron disnea (1%), diarrea (1%) y erupción maculo-papular (1%). Las tablas 7 y 8 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002.

Tabla 7: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en $\geq$ 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas N=357		Quimioterapia † N=171	
	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	28	0	8	0
Erupción cutánea §	24	0,6	8	0
Gastrointestinales				
Estreñimiento	22	0,3	20	2,3
Diarrea	20	0,8	20	2,3
Dolor abdominal	13	1,7	8	1,2
Respiratorios, torácicos y del mediastino				

Tos	18	0	16	0
Generales				
Pirexia	14	0,3	9	0,6
Astenia	10	2,0	9	1,8
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	14	0,6	10	1,2

* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia que en el grupo de quimioterapia

† Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, carboplatino más paclitaxel, paclitaxel o carboplatino

† † Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

§ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (43%), náuseas (22%), disminución del apetito (20%), vómitos (13%) y neuropatía periférica (1,7%).

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en ≥ 20% de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 mg/kg ó 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	49	6	44	6
Hipoalbuminemia	37	1,9	33	0,6
Hiponatremia	37	7	24	3,8
Hipertrigliceridemia	33	0	32	0,9
Incremento de fosfatasa alcalina	26	3,1	18	1,9
Incremento de ASAT	24	2,2	16	0,6
Disminución de bicarbonato	22	0,4	13	0
Hipocalcemia	21	0,3	18	1,9
Incremento de ALAT	21	1,8	16	0,6

* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de quimioterapia

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (320 a 325 pacientes) y quimioterapia (rango: 154 a 161 pacientes); hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n=247 y quimioterapia n=116; disminución de bicarbonato: KEYTRUDA n=263 y quimioterapia n=123.

† † Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades que se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA se incluyen los siguientes: anemia (44% todos los grados; 10% Grados 3-4) y linfopenia (40% todos los grados; 9% Grados 3-4).

Tratamiento adyuvante del melanoma resecado Estadío IIB o IIC

Entre los 969 pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC enrolados en KEYNOTE-716 (ver Estudios clínicos) tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 9,9 meses (rango: 0 a 15,4 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión o melanoma de mucosa u ocular no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC fueron similares a las que ocurrieron en 1.011 pacientes con melanoma en estadio III de KEYNOTE-054 o en los 2.799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Tratamiento adyuvante del melanoma resecado Estadío III

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-054, un ensayo aleatorizado (1:1) doble ciego en el que 1019 pacientes con melanoma Estadío IIIA (metástasis > 1 mm en nódulo linfático), IIIB o IIIC, completamente resecados, recibieron 200 mg de KEYTRUDA por infusión intravenosa cada 3 semanas ($n = 509$) o placebo ($n = 502$) por hasta un año (ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión o melanoma de mucosa u ocular no fueron elegibles. El setenta y seis por ciento de los pacientes recibió KEYTRUDA durante 6 meses o más.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 54 años (rango: 19 a 88); 25% de 65 años o más; 62% masculino y 94% ECOG PS de 0 y 6% ECOG PS de 1. El dieciséis por ciento tenía estadio IIIA, el 46% tenía estadio IIIB, el 18% tenía estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% tenía estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos).

Dos pacientes tratados con KEYTRUDA murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; las causas de muerte fueron la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y miositis autoinmune con insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas serias en el 25% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. En el 14% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se produjeron reacciones adversas que provocaron una discontinuación permanente; los más comunes ($\geq 1\%$) fueron neumonitis (1,4%), colitis (1,2%) y diarrea (1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 19% de los

pacientes; los más comunes ($\geq 1\%$) fueron diarrea (2,4%), neumonitis (2%), aumento de ALAT (1,4%), artralgia (1,4%), aumento de ASAT (1,4%), disnea (1%) y fatiga (1%). Las tablas 9 y 10 resumen reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054.

Tabla 9: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=509		Placebo N=502	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	28	1,2	26	1,2
Náuseas	17	0,2	15	0
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	19	0	12	0
Erupción cutánea	13	0,2	9	0
Músculo-esquelético y tejido conectivo				
Artralgia	16	1,2	14	0
Endócrino				
Hipotiroidismo	15	0	2,8	0
Hipertiroidismo	10	0,2	1,2	0
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	14	0	11	0
Generales				
Astenia	11	0,2	8	0
Enfermedad símil gripe	11	0	8	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	11	0	8	0

* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia que en el grupo placebo

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)

Química				
Aumento de ALAT	27	2,4	16	0,2
Aumento de ASAT	24	1,8	15	0,4
Hematología				
Linfopenia	24	1	16	1,2

* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo placebo

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (503 a 507 pacientes) y placebo (rango: 492 a 498 pacientes)

† † Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.03

NSCLC

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso metastático con pemetrexed y quimioterapia con platino

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y platino de elección del investigador (ya sea carboplatino o cisplatino) se evaluó en KEYNOTE-189, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado en pacientes con NSCLC no escamoso metastático no tratado previamente sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK (ver Estudios Clínicos). Un total de 607 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA y pemetrexed (n = 405) o placebo, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de placebo y pemetrexed (n = 202). Pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica 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 anteriores no fueron elegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 7,2 meses (rango: 1 día a 20,1 meses). El sesenta por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Setenta y dos por ciento de los pacientes recibieron carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84), 49% fueron de 65 o más, 59% hombres, 94% blancos y 3% asiáticos, y 18% con antecedentes de metástasis cerebrales al inicio del estudio.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que más comúnmente causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron

neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 53% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (13%), astenia/fatiga (7%), anemia (7%), trombocitopenia (5%), diarrea (4%), neumonía (4%), aumento de la creatinina en sangre (3%), disnea (2%), neutropenia febril (2%), infección del tracto respiratorio superior (2%), ALAT incrementada (2%) y pirexia (2%). Las tablas 11 y 12 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-189.

Tabla 11: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-189

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	56	3,5	52	3,5
Constipación	35	1,0	32	0,5
Diarrea	31	5	21	3,0
Vómitos	24	3,7	23	3,0
Generales				
Fatiga†	56	12	58	6
Pirexia	20	0,2	15	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1,5	30	0,5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea‡	25	2,0	17	2,5
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3,7	26	5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye astenia y fatiga

‡ Incluye erupción genital, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en platino	Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en platino
-------------------------	--	---

	Todos los Grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8
Química				
Hiperglucemia	63	9	60	7
Incremento de ALAT	47	3,8	42	2,6
Incremento de ASAT	47	2,8	40	1,0
Hipoalbuminemia	39	2,8	39	1,1
Incremento de creatinina	37	4,2	25	1,0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Incremento de fosfatasa alcalina	26	1,8	29	2,1
Hipocalcemia	24	2,8	17	0,5
Hiperpotasemia	24	2,8	19	3,1
Hipopotasemia	21	5	20	5

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA/pemetrexed/quimioterapia basada en platino (rango: 381 a 401 pacientes) y placebo/pemetrexed/quimioterapia basada en platino (rango: 184 a 197 pacientes).

[†] Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.03

Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel se evaluó en el Estudio KEYNOTE-407, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en 558 pacientes con NSCLC metastásico escamoso, sin tratamiento previo (ver Estudios Clínicos). Los datos de seguridad están disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron KEYTRUDA y quimioterapia (n = 101) o placebo y quimioterapia (n = 102). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 7 meses (rango: 1 día a 12 meses). El sesenta y un por ciento de los pacientes en la rama de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Un total de 139 de 203 pacientes (68%) recibieron paclitaxel y 64 pacientes (32%) recibieron paclitaxel unido a proteínas en combinación con carboplatino.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 40 a 83); 52% de 65 años o más; 78% masculino; 83% blanco; y el 9% con antecedentes de metástasis cerebrales.

KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15% de los pacientes, sin un solo tipo de reacción adversa que representara a la mayoría. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 43% de los pacientes; los más comunes ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (20%), neutropenia (11%), anemia (6%), astenia (2%) y diarrea (2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia febril (6%), neumonía (6%) e infección del tracto urinario (3%).

Las reacciones adversas observadas en KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en KEYNOTE-189, con la excepción de que se observó un aumento en la incidencia de alopecia (47% vs 36%) y neuropatía periférica (31% vs 25%) en KEYTRUDA y brazo de quimioterapia comparado con el brazo de placebo y quimioterapia en KEYNOTE-407.

NSCLC previamente sin tratar

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en 1251 pacientes con expresión de PD-L1 con NSCLC sin tratamiento previo, en estadio III, que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o NSCLC metastásico (ver Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n = 636) o la opción de quimioterapia elegida por el investigador (n = 615), que consistió en pemetrexed y carboplatino seguidos de pemetrexed opcional (n = 312) o paclitaxel y carboplatino seguidos de pemetrexed opcional (n = 303) cada 3 semanas. Los pacientes con aberraciones genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores no fueron elegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 27,3 meses). Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA 200 mg durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 o más; 71% masculino y 64% blanco, 30% asiático y 2% negro. Diecinueve por

ciento eran hispanos o latinos. Ochenta y siete por ciento tenía enfermedad metastásica (estadio IV), 13% tuvieron enfermedad en estadio III (2% en etapa IIIA y 11% en etapa IIIB); y 5% tuvieron metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio.

KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3,0%), muerte por causa desconocida (1,6%) y neumonía (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 33% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anormalidades de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neumonitis (3,1%), neumonía (3,0%), hipotiroidismo (2,2%) y aumento de ALAT (2,0%). Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (7%), neumonitis (3,9%), embolia pulmonar (2,4%) y derrame pleural (2,2%).

Las tablas 13 y 14 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-042.

Tabla 13: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
General				
Fatiga†	25	3,1	33	3,9
Pirexia	10	0,3	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	1,7	21	1,5
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Disnea	17	2,0	11	0,8
Tos	16	0,2	11	0,3
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción‡	15	1,3	8	0,2
Gastrointestinal				
Constipación	12	0	21	0,2
Diarrea	12	0,8	12	0,5
Náuseas	12	0,5	32	1,1
Endocrino				
Hipotiroidismo	12	0,2	1,5	0
Infecciones				
Neumonía	12	7	9	6
Investigaciones				
Pérdida de peso	10	0,9	7	0,2

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye fatiga y astenia

‡ Incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, y erupción pustular.

Tabla 14: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-042

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados † %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	52	4,7	51	5
Incremento de ALAT	33	4,8	34	2,9
Hipoalbuminemia	33	2,2	29	1,0
Incremento de ASAT	31	3,6	32	1,7
Hiponatremia	31	9	32	8
Incremento de fosfatasa alcalina	29	2,3	29	0,3
Hipocalcemia	25	2,5	19	0,7
Hiperpotasemia	23	3,0	20	2,2
Incremento de protrombina INR	21	2,0	15	2,9
Hematología				
Anemia	43	4,4	79	19
Linfopenia	30	7	41	13

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 598 a 610 pacientes) y quimioterapia (rango: 588 a 597 pacientes); incremento de protrombina INR: KEYTRUDA n=203 y quimioterapia n=173.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

NSCLC previamente tratado

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado de manera activa, en pacientes con NSCLC avanzado que tuvieron una progresión de la enfermedad documentada después del tratamiento con quimioterapia basada en platino, y, si eran positivos a las anormalidades genéticas EGFR o ALK, una terapia adecuada para estas anormalidades (ver Estudios Clínicos). Un total de 991 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=339) o 10 mg/kg (n=343) cada 3 semanas o docetaxel (n=309) en una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas. Los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos.

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,4 meses) y a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango 1 día a 20,8 meses). Los datos que se presentan a continuación reflejan la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA en el 31% de pacientes expuestos a KEYTRUDA durante $\geq$ 6 meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 34% de pacientes estuvo expuesto a KEYTRUDA durante $\geq$ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 63 años (rango: 20 a 88 años), 42% de 65 o más; 61% de sexo masculino, 72% de raza blanca y 21% de raza asiática y 8% con enfermedad localmente avanzada, 91% con enfermedad metastásica y 15% con antecedentes de metástasis cerebral. El 29% recibió 2 o más tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada o metastásica.

En el KEYNOTE-010, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=682). El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. El evento adverso más común que provocó la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,8%). Reacciones adversas causando la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes ($\geq$ 1%) fueron diarrea (1%), fatiga (1,3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1,2%), disminución del apetito (1,3%) y neumonitis (1%). Las Tablas 15 y 16 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-010.

Tabla 15: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq$ 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas N=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas N=309	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	25	1,5	23	2,6
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	23	3,7	20	2,6
Tos	19	0,6	14	0

Gastrointestinales				
Náuseas	20	1,3	18	0,6
Constipación	15	0,6	12	0,6
Vómitos	13	0,9	10	0,6
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea † †	17	0,4	8	0
Prurito	11	0	3	0,3
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	11	1,0	9	0,3
Dolor de espalda	11	1,5	8	0,3

* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia que en el grupo de docetaxel

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† † Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (25%), diarrea (14%), astenia (11%) y pirexia (11%).

Tabla 16: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto al estado basal ocurridas en ≥ 20% de los pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas	
	Todos los grados † †	Grados 3-4	Todos los grados † †	Grados 3-4
	%	%	%	%
Química				
Hiponatremia	32	8	27	2,9
Incremento de fosfatasa alcalina	28	3,0	16	0,7
Incremento de ASAT	26	1,6	12	0,7
Incremento de ALAT	22	2,7	9	0,4

* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de docetaxel.

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 631 a 638 pacientes) y docetaxel (rango: 274 a 277 pacientes).

† † Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron en ≥ 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hiperglucemia (44% todos los grados; 4,1% Grados 3-4); anemia (37% todos los grados; 3,8% Grados 3-4); hipertrigliceridemia (36% todos los grados;

1,8% Grados 3-4); linfopenia (35% todos los grados; 9% Grados 3-4); hipoalbuminemia (34% todos los grados; 1,6% Grados 3-4) e hipercolesterolemia (20% todos los grados; 0,7% Grados 3-4).

HNSCC

Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable

La seguridad de KEYTRUDA, como agente único y en combinación con platino (cisplatino o carboplatino) y quimioterapia basada en FU, se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), activo-controlado en pacientes con HNSCC recurrente o metastásico sin tratamiento previo (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Un total de 576 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas como agente único (n = 300) o en combinación con platino y FU (n = 276) cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de KEYTRUDA, en comparación con 287 pacientes que recibieron cetuximab semanalmente en combinación con platino y FU cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de cetuximab.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 24.2 meses) en el brazo de agente único de KEYTRUDA y fue de 5,8 meses (rango: 3 días a 24.2 meses) en el brazo de combinación. Diecisiete por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA como agente único y el 18% de los pacientes en el brazo de combinación fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 12 meses. Cincuenta y siete por ciento de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comenzó el tratamiento con carboplatino.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 12% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron sepsis (1,7%) y neumonía (1,3%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 31% de los pacientes; Las reacciones adversas más comunes que conducen a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neumonía (2,3%), neumonitis (2,3%) e hiponatremia (2%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 16% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación. Las reacciones adversas más comunes que causaron la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonía (2,5%), neumonitis (1,8%) y shock séptico (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA ocurrieron en el 45% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA

(≥ 2%) fueron neutropenia (14%), trombocitopenia (10%), anemia (6%), neumonía (4,7%) y neutropenia febril (2,9%).

Las Tablas 17 y 18 resumen reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-048

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=300		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=276		Cetuximab Platino FU n=287	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)
General						
Fatiga [†]	33	4	49	11	48	8
Pirexia	13	0,7	16	0,7	12	0
Inflamación mucosal	4,3	1,3	31	10	28	5
Gastrointestinal						
Constipación	20	0,3	37	0	33	1,4
Náuseas	17	0	51	6	51	6
Diarrea [‡]	16	0,7	29	3,3	35	3,1
Vómitos	11	0,3	32	3,6	28	2,8
Disfagia	8	2,3	12	2,9	10	2,1
Estomatitis	3	0	26	8	28	3,5
Piel						
Erupción [§]	20	2,3	17	0,7	70	8
Prurito	11	0	8	0	10	0,3
Respiratorio, Torácico y del Mediastino						
Tos [¶]	18	0,3	22	0	15	0
Disnea [#]	14	2,0	10	1,8	8	1,0
Endócrino						
Hipotiroidismo	18	0	15	0	6	0
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	15	1,0	29	4,7	30	3,5
Pérdida de peso	15	2	16	2,9	21	1,4
Infecciones						
Neumonía [‡]	12	7	19	11	13	6
Sistema Nervioso						
Cefalea	12	0,3	11	0,7	8	0,3
Mareos	5	0,3	10	0,4	13	0,3

Neuropatía sensorial periférica ^β	1	0	14	1,1	7	1
Musculo-esquelético						
Mialgia ^à	12	1,0	13	0,4	11	0,3
Dolor de cuello	6	0,7	10	1,1	7	0,7
Psiquiátrico						
Insomnia	7	0,7	10	0	8	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga y astenia

‡ Incluye diarrea, colitis, diarrea hemorrágica, colitis microscópica

§ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, dermatitis seborréica

¶ Incluye tos, tos productiva

Incluye disnea, disnea de esfuerzo

Ⓛ Incluye neumonía, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, infección pulmonar pseudomonal

β Incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, hipoestesia, disestesia

à Incluye dolor de espaldas, Dolor en el pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en ≥ 20% de los pacientes en KEYNOTE-048

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU		Cetuximab Platino FU	
	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)
Hematología						
Linfopenia	54	25	69	35	74	45
Anemia	52	7	89	28	78	19
Trombocitopenia	12	3,8	73	18	76	18
Neutropenia	7	1,4	67	35	71	42
Química						

Hiperglucemia	47	3,8	55	6	66	4,7
Hiponatremia	46	17	56	20	59	20
Hipoalbuminemia	44	3,2	47	4,0	49	1,1
Incremento de ASAT	28	3,1	24	2,0	37	3,6
Incremento de ALAT	25	2,1	22	1,6	38	1,8
Incremento de fosfatasa alcalina	25	2,1	27	1,2	33	1,1
Hipercalcemia	22	4,6	16	4,3	13	2,6
Hipocalcemia	22	1,1	32	4	58	7
Hiperpotasemia	21	2,8	27	4,3	29	4,3
Hipofosfatemia	20	5	35	12	48	19
Hipopotasemia	19	5	34	12	47	15
Incremento de creatinina	18	1,1	36	2,3	27	2,2
Hipomagnesemia	16	0,4	42	1,7	76	6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA/quimioterapia (rango: 235 a 266 pacientes), KEYTRUDA (rango: 241 a 288 pacientes, cetuximab/quimioterapia (rango: 249 a 282 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

HNSCC recurrente o metastásico previamente tratado

Entre los 192 pacientes con HNSCC enrolados en KEYNOTE-012 (ver Estudios Clínicos), la duración mediana de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,3 meses (rango: 1 día a 27,9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión no fueron admitidos para el KEYNOTE-012.

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 20 a 84); el 35% 65 o más; el 83% de sexo masculino; el 77% de raza blanca, el 15% de raza asiática y el 5% de raza negra. El 61% de pacientes tenía dos o más líneas de terapia previas, y el 95% había recibido una radioterapia previa. Los ECOG PS basales fueron 0 (30%) o 1 (70%) y el 86% tenía enfermedad M1.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 45% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes que se reportaron al menos en el 2% de pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural e insuficiencia respiratoria. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo las reacciones adversas serias, fue similar entre los regímenes de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas); por lo tanto, los resultados de seguridad resumidos se proporcionan en un análisis combinado. Las reacciones adversas más comunes (que se presentaron en $\geq$ 20% de pacientes) fueron fatiga,

disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con HNSCC, por lo general, fueron similares a las que se observaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, con excepción del incremento en la incidencia de edema facial (10% todos los grados; 2,1% Grados 3-4) e hipotiroidismo de nueva aparición o empeorado (Ver Advertencias y Precauciones).

cHL recaído o refractario

KEYNOTE-204

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-204 (ver Estudios clínicos). Adultos con cHL recidivante o refractario recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=148) o brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=152). El estudio requirió un ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$, recuento de plaquetas $\geq 75,000/\mu\text{L}$, transaminasas hepáticas ≤ 2.5 veces el límite superior de lo normal (LSN), bilirrubina $\leq 1,5$ veces el LSN y un estado funcional ECOG de 0 o 1. El estudio excluyó a los pacientes con neumonitis no infecciosa, neumonitis previa que requiera esteroides, enfermedad autoinmune activa, una condición que requiera inmunosupresión o HSCT alogénico en los últimos 5 años. La mediana de duración de exposición a KEYTRUDA fue de 10 meses (rango: 1 día a 2,2 años), el 68% recibió al menos 6 meses de tratamiento y el 48% recibió al menos 1 año de tratamiento.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones serias en $\geq 1\%$ incluyeron neumonitis, neumonía, pirexia, miocarditis, insuficiencia renal aguda, neutropenia febril y sepsis. Tres pacientes (2%) murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad: dos por complicaciones después de un HSCT alogénico y una de causa desconocida.

La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 14% de los pacientes; 7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a neumonitis. Interrupción de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 30% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 3\%$ de los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, neumonitis, aumento de transaminasas y neumonía.

Treinta y ocho por ciento de los pacientes tuvieron una reacción adversa que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos.

La Tabla 19 resume las reacciones adversas en KEYNOTE-204.

Tabla 19: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-204

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=148		Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg cada 3 semanas N=152	
	Todos los grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3- 4† (%)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior‡	41	1,4	24	0
Infección del tracto urinario	11	0	3	0,7
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético §	32	0	29	1,3
Gastrointestinal				
Diarrea¶	22	2,7	17	1,3
Náuseas	14	0	24	0,7
Vómitos	14	1,4	20	0
Dolor abdominal#	11	0,7	13	1,3
General				
Pirexia	20	0,7	13	0,7
Fatigaº	20	0	22	0,7
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción®	20	0	19	0,7
Prurito	18	0	12	0
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Tosª	20	0,7	14	0,7
Neumonitisª	11	5	3	1,3
Disneaº	11	0,7	7	0,7
Endócrino				
Hipotiroidismo	19	0	3	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periféricaº	11	0,7	43	7
Cefalea¸	11	0	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Las reacciones adversas en la rama de BV fueron sólo Grado 3.

‡ Incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, sinusitis bacteriana, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

- § Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, malestar musculoesquelético, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades
- ¶ Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis
- # Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior
- ▷ Incluye fatiga, astenia
- β Incluye dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, eccema, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción cutánea tóxica
- à Incluye tos, tos productiva
- è Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial
- ð Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias
- ø Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía
- ý Incluye cefalea, migraña, cefalea tensional

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron infección por virus del herpes (9%), neumonía (8%), dolor orofaríngeo (8%), hipertiroidismo (5%), hipersensibilidad (4,1%), reacciones a la infusión (3,4%), estado mental alterado (2,7%) y en 1,4% cada uno, uveítis, miocarditis, tiroiditis, neutropenia febril, sepsis y brote tumoral.

La Tabla 20 resume las anormalidades de laboratorio en KEYNOTE-204.

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio (≥ 15%) que empeoraron del estado basal en pacientes con cHL en KEYNOTE-204

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg cada 3 semanas	
	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	46	4,1	36	2,0
Incremento de ASAT	39	5	41	3,9
Incremento de ALAT	34	6	45	5
Hipofosfatemia	31	5	18	2,7
Incremento de creatinina	28	3,4	14	2,6
Hipomagnesemia	25	0	12	0
Hiponatremia	24	4,1	20	3,3
Hipocalcemia	22	2,0	16	0
Incremento de fosfatasa alcalina	21	2,1	22	2,6
Hiperbilirrubinemia	16	2,0	9	1,3

Hipoalbuminemia	16	0,7	19	0,7
Hiperkalemia	15	1,4	8	0
Hematología				
Linfopenia	35	9	32	13
Trombocitopenia	34	10	26	5
Neutropenia	28	8	43	17
Anemia	24	5	33	8

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 143 a 148 pacientes) y BV (rango: 146 a 152 pacientes); hipomagnesemia: KEYTRUDA n=53 y BV n=50.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

KEYNOTE-087

Entre los 210 pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087 (Ver Estudios Clínicos), la mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue de 8,4 meses (rango: 1 día a 15,2 meses). 16% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA tuvieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron: neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y herpes zoster. Dos pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por GVHD luego del HSCT alogénico subsecuente; otro por shock séptico.

La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 5% de los pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa ocurrió en el 26%. El quince por ciento de los pacientes tuvo una reacción adversa que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos. Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en KEYNOTE-087.

Tabla 21: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=210	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 (%)
Generales		
Fatiga †	26	1,0
Pirexia	24	1,0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos ‡	24	0,5
Disnea §	11	1,0

Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ¶		
Artralgia		
Gastrointestinales		
Diarrea #	20	1.4
Vómitos	15	0
Náuseas	12	0
Piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea p	20	0.5
Prurito	11	0
Endócrinos		
Hipotiroidismo	14	0.5
Infecciones		
Infección del tracto urinario superior	12	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0.5
Neuropatía periférica β	10	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye tos, tos productiva

§ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias

¶ Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético de pecho, malestar musculo-esquelético, dolor de cuello

Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

p Incluye erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme

β Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron reacciones a la infusión (9%), hipertiroidismo (3%), neumonitis (3%), uveítis y miositis (1% cada una), mielitis y miocarditis (0,5% cada una).

Tabla 22: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (≥15%) que empeoraron desde la línea basal en pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087

	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
--	--

Anormalidades de laboratorio*	Todos los Grados [†] (%)	Grado 3-4 (%)
Química		
Hipertransaminasemia ‡	34	2
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	15	0,5
Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

* La incidencia de cada evento está basada en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: KEYTRUDA (rango: 208 a 209 pacientes)

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye elevación de ASAT o ALAT

Se observó hiperbilirrubinemia en menos del 15% de los pacientes en KEYNOTE-087 (10% Todos los grados, 2,4% Grado 3-4).

PMBCL

Entre los 53 pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,8 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas que ocurrieron en >2% de los pacientes incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardíaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%) y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 8% de los pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa ocurrió en el 15%. Veinticinco por ciento de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos. Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en KEYNOTE-170.

Tabla 23: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=53

	Todos los grados * (%)	Grado 3-4 (%)
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético [†]	30	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario superior [‡]	28	0
Generales		
Pirexia	28	0
Fatiga [§]	23	2
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos [¶]	26	2
Disnea	21	11
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	13	2
Dolor abdominal [Ⓟ]	13	0
Náuseas	11	0
Cardíacos		
Arritmia ^β	11	4
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético pectoral, dolor óseo, dolor de cuello, dolor pectoral no cardíaco

‡ Incluye nasofaringitis, faringitis, rinorrea, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

§ Incluye fatiga, astenia

¶ Incluye tos alérgica, tos, tos productiva

Incluye diarrea, gastroenteritis

Ⓟ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

β Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en < 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron hipotiroidismo (8%), hipertiroidismo y pericarditis (4% cada uno) y tiroiditis, derrame pericárdico, neumonitis, artritis y lesión renal aguda (2% cada uno).

Tabla 24: Anormalidades de laboratorio ($\geq 15\%$) que empeoraron desde la línea basal en pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Anormalidades de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3- 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	0
Leucopenia	35	9
Linfopenia	32	18
Neutropenia	30	11
Química		
Hiperglucemia	38	4
Hipofosfatemia	29	10
Hipertransaminasemia [‡]	27	4
Hipoglucemia	19	0
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	17	0
Hipocalcemia	15	4
Hipopotasemia	15	4

* La incidencia de cada evento está basado en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: KEYTRUDA (rango: 44 a 48 pacientes)

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye aumento de ASAT o ALAT

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir platino

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en KEYNOTE-052, de una sola rama que enroló 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que tenían una o más comorbilidades. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos (ver

Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión clínica o radiográfica de la enfermedad.

La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 2,8 meses (rango: 1 día a 15,8 meses).

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. Dieciocho (5%) pacientes murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad. Cinco (1,4%) pacientes que fueron tratados con KEYTRUDA experimentaron sepsis que condujo a la muerte, y 3 (0,8%) pacientes experimentaron neumonía que condujo a la muerte. En el 22% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron: aumento de enzimas hepáticas, diarrea, infección del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, fatiga, dolor articular y neumonía. En el 42% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron: infección del tracto urinario, hematuria, daño renal agudo, neumonía y urosepsis.

En el 8% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas de mecanismo inmunológico que requirieron glucocorticoides sistémicos, en el 8% de los pacientes se requirió el uso de suplementación hormonal debido a reacciones adversas de mecanismo inmunológico, y 5% de los pacientes requirió al menos una dosis equivalente a ≥ 40 mg de prednisona oral.

La Tabla 25 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052.

Tabla 25: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4 (%)
Generales		
Fatiga¶	38	6
Pirexia	11	0,5
Pérdida de peso	10	0

Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético #	24	4,9
Artralgia	10	1,1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	22	1,6
Hiponatremia	10	4,1
Gastrointestinales		
Constipación	21	1,1
Diarrea†	20	2,4
Náuseas	18	1,1
Dolor abdominal ‡	18	2,7
Aumento de las LFTs §	13	3,5
Vómitos	12	0
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ♀	21	0,5
Prurito	19	0,3
Edema periférico ♂	14	1,1
Infecciones		
Infección del tracto urinario	19	9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	17	7
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14	0
Disnea	11	0,5
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de creatinina en sangre	11	1,1
Hematuria	13	3,0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

¶ Incluye: fatiga, astenia

Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor espinal

† Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, evacuaciones intestinales frecuentes

‡ Incluye: dolor abdominal, dolor pélvico, dolor lateral, dolor abdominal inferior, dolor tumoral, dolor de vejiga, dolor hepático, dolor suprapúbico, malestar abdominal, dolor abdominal superior

§ Incluye: hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis tóxica, daño hepático, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de los Test de Función Hepática (LFTs).

Ⓟ Incluye dermatitis, bullosa, eczema, eritema, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción pustular, reacción cutánea, dermatitis acneiforme, dermatitis seborreica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción generalizada

Ⓡ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

Carcinoma urotelial previamente tratado

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con progresión de la enfermedad luego de la quimioterapia basada en platino en KEYNOTE-045. KEYNOTE-045 fue un estudio controlado, aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto en el cuál 266 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o la quimioterapia seleccionada por el investigador (n=255), que consistió en paclitaxel (n=84), docetaxel (n=84) o vinflunina (n=87) (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos. La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 3,5 meses (rango: 1 día a 20 meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y de 1,5 meses (rango: 1 día a 14 meses) en pacientes que recibieron quimioterapia.

En el 8% de los pacientes KEYTRUDA fue discontinuado debido a reacciones adversas. La reacción adversa más común que condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,9%). En el 20% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron: infección del tracto urinario (1,1%), diarrea (1,5%) y colitis (1,1%). En el 39% de los pacientes tratados con KEYTRUDA ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron: infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis. Las Tablas 26 y 27 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-045.

Tabla 26: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=266		Quimioterapia* n=255	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga [‡]	38	4,5	56	11
Pirexia	14	0,8	13	1,2
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético [¶]	32	3,0	27	2,0
Piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	23	0	6	0,4
Erupción cutánea ^à	20	0,4	13	0,4
Gastrointestinales				
Náuseas	21	1,1	29	1,6
Constipación	19	1,1	32	3,1
Diarrea [#]	18	2,3	19	1,6
Vómitos	15	0,4	13	0,4
Dolor abdominal	13	1,1	13	2,7
Metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	3,8	21	1,2
Infecciones				
Infección del tracto urinario	15	4,9	14	4,3
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos [Ⓟ]	15	0,4	9	0
Disnea [Ⓡ]	14	1,9	12	1,2
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria [#]	12	2,3	8	1,6

* Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel, o vinflunina

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye: astenia, fatiga, malestar, letargo

[¶] Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello

[#] Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia

[Ⓟ] Incluye: tos, tos productiva

[Ⓡ] Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias

à Incluye: erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide

Incluye: diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

Tabla 27: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados †	Grados 3-4 %	Todos los grados †	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	53	25
Hipoalbuminemia	43	1,7	50	3,8
Hiponatremia	37	9	47	13
Aumento de fosfatasa alcalina	37	7	33	4,9
Aumento de creatinina	35	4,4	28	2,9
Hipofosfatemia	29	8	34	14
Aumento de ASAT	28	4,1	20	2,5
Hiperpotasemia	28	0,8	27	6
Hipocalcemia	26	1,6	34	2,1

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes del que se disponía el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 240 a 248 pacientes) y quimioterapia (rango: 238 a 244 pacientes); Disminución del fosfato: KEYTRUDA n = 232 y quimioterapia n = 222.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

NMIBC de alto riesgo que no responde a BCG

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto y de un solo brazo que enroló a 148 pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC), 96 de los cuales tenían carcinoma in situ (CIS) sin respuesta a BCG, con o sin tumores papilares. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente o enfermedad progresiva, o hasta 24 meses de terapia sin progresión de la enfermedad.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,3 meses (rango: 1 día a 25,6 meses).

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente ($>1\%$) que provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue la

neumonitis (1,4%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en el 22% de los pacientes; las más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea (4%) e infección del tracto urinario (2%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron neumonía (3%), isquemia cardíaca (2%), colitis (2%), embolia pulmonar (2%), sepsis (2%) e infección del tracto urinario (2%). Las tablas 28 y 29 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-057.

Tabla 28: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=148	
	Todos los Grados * (%)	Grados 3– 4 (%)
General		
Fatiga [†]	29	0,7
Edema periférico [‡]	11	0
Gastrointestinal		
Diarrea [§]	24	2,0
Náuseas	13	0
Constipación	12	0
Piel y Tejido subcutáneo		
Erupción [¶]	24	0,7
Prurito	19	0,7
Musculoesquelético y Tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [#]	19	0
Artralgia	14	1,4
Renal y Urinario		
Hematuria	19	1,4
Respiratorio, Torácico, y del Mediastino		
Tos ^p	19	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario	12	2,0
Nasofaringitis	10	0
Endócrino		
Hipotiroidismo	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.3

[†] Incluye: astenia, fatiga, malestar

[‡] Incluye edema periférico, hinchazón periférica

[§] Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis

[¶] Incluye erupción maculo-papular, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, eritema, eczema, eczema asteatótico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis

Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de cuello

▷ Incluye tos, tos productiva

Tabla 29: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de los pacientes con NMIBC que no responden a BCG que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	59	8
Aumento de ALAT	25	3,4
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	2,1
Hiperpotasemia	23	1,4
Hipocalcemia	22	0,7
Aumento de ASAT	20	3,4
Aumento de creatinina	20	0,7
Hematología		
Anemia	35	1,4
Linfopenia	29	1,6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 124 a 147 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Cáncer colorrectal ligado a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

Entre los 153 pacientes con CRC MSI-H o dMMR enrolados en KEYNOTE-177 (ver Estudios clínicos) tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de exposición a KEYTRUDA fue de 11,1 meses (rango: 1 día a 30,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con CRC MSI-H o dMMR fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer gástrico

El análisis de seguridad del estudio KEYNOTE-811 incluyó a 217 pacientes con cáncer gástrico positivo para HER2 que recibieron KEYTRUDA 200 mg, trastuzumab y CAPOX (n = 189) o PF (n = 28) cada 3 semanas, en comparación con 216 pacientes que recibieron placebo., trastuzumab y CAPOX (n = 187) o FP (n = 29) cada 3 semanas (ver Estudios clínicos).

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,8 meses (rango: 1 día a 17,7 meses).

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 84), 43% de 65 años o más; 81% hombres; 58% blancos, 35% asiáticos y 0,9% negros; 44% ECOG PS de 0 y 56% ECOG PS de 1.

KEYTRUDA y placebo se interrumpieron debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes de cada brazo. La reacción adversa más común que resultó en la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 58% de los pacientes; Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (18%), trombocitopenia (12%), diarrea (6%), anemia (3,7%), hipopotasemia (3,7%), fatiga/astenia (3,2%), disminución del apetito (3,2%), aumento de ASAT (2,8%), aumento de bilirrubina en sangre (2,8%), neumonía (2,8%), aumento de ALAT (2,3%) y vómitos (2,3%).

En el grupo de KEYTRUDA frente a placebo, hubo una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ entre los pacientes tratados con KEYTRUDA frente a la atención estándar para la diarrea (53% vs 44%) y náuseas (49% vs 44%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos.

Hubo una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ entre los pacientes tratados con KEYTRUDA versus el tratamiento estándar para el aumento de ALAT (34% vs 29%) y el aumento de creatinina (20% vs 10%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos.

Cáncer esofágico

Tratamiento de primera línea del cáncer de esófago/unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con cisplatino y quimioterapia de FU en KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico o localmente avanzado de la unión esofágica o gastroesofágica (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por

encima de la GEJ) que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva (ver Estudios Clínicos). Un total de 740 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg (n=370) o placebo (n=370) cada 3 semanas durante hasta 35 ciclos, ambos en combinación con hasta 6 ciclos de cisplatino y hasta 35 ciclos de FU.

La mediana de duración de la exposición fue de 5,7 meses (rango: 1 día a 26 meses) en el grupo de combinación de KEYTRUDA y de 5,1 meses (rango: 3 días a 27 meses) en el grupo de quimioterapia.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fueron neumonitis (1,6%), lesión renal aguda (1,1%) y neumonía (1,1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 67% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (19%), fatiga/astenia (8%), disminución del recuento de glóbulos blancos (5%), neumonía (5%), disminución del apetito (4,3%), anemia (3,2%), aumento de creatinina en sangre (3,2%), estomatitis (3,2%), malestar (3,0%), trombocitopenia (3%), neumonitis (2,7%), diarrea (2,4%), disfagia (2,2 %) y náuseas (2,2%).

Las tablas 30 y 31 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-590.

Tabla 30: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-590

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU n=370		Placebo Cisplatino/FU n=370	
	Todos los Grados * (%)	Grados 3-4 [†] (%)	Todos los Grados * (%)	Grados 3-4 [†] (%)
Gastrointestinal				
Náuseas	67	7	63	7
Constipación	40	0	40	0
Diarrea	36	4,1	33	3
Vómitos	34	7	32	5
Estomatitis	27	6	26	3,8
General				
Fatiga [‡]	57	12	46	9
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	44	4,1	38	5

Investigaciones				
Pérdida de peso	24	3,0	24	5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† .Se reportó un caso fatal de diarrea en cada brazo

‡ Incluye astenia, fatiga

Tabla 31: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de los pacientes con cáncer esofágico que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-590

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU		Quimioterapia (Cisplatino y FU)	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	83	21	86	24
Neutropenia	74	43	71	41
Leucopenia	72	21	73	17
Linfopenia	55	22	53	18
Trombocitopenia	43	5	46	8
Química				
Hiperglucemia	56	7	55	6
Hiponatremia	53	19	54	19
Hipoalbuminemia	52	2,8	52	2,3
Aumento de creatinina	45	2,5	42	2,5
Hipocalcemia	44	3,9	38	2
Hipofosfatemia	37	9	31	10
Hipocalemia	30	12	34	15
Aumento de fosfatasa alcalina	29	1,9	29	1,7
Hipercalemia	28	3,6	27	2,6
Aumento de ASAT	25	4,4	22	2,8
Aumento de ALAT	23	3,6	18	1,7

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una en el estudio: KEYTRUDA/cisplatino/FU (rango: 345 a 365 pacientes) y placebo/cisplatino/FU (rango: 330 a 358 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Cáncer esofágico metastásico o recurrente localmente avanzado previamente tratado

Entre los 314 pacientes con cáncer de esófago enrolados en KEYNOTE-181 (ver Estudios Clínicos) tratados con KEYTRUDA, la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 24,4 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer de esófago fueron similares a las que sucedieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer cervical

Cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en KEYNOTE-826, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en pacientes con cáncer cervical metastásico persistente, recurrente o de primera línea que no habían sido tratados con quimioterapia, excepto cuando se usaban simultáneamente como agente radiosensibilizante (ver Estudios clínicos). Un total de 616 pacientes, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1, recibieron KEYTRUDA 200 mg y quimioterapia con o sin bevacizumab (n=307) cada 3 semanas o placebo y quimioterapia con o sin bevacizumab (n=309) cada 3 semanas.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 9,9 meses (rango: 1 día a 26 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4,6% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, incluidos 3 casos de hemorragia, 2 casos de sepsis, 2 casos debido a causas desconocidas y 1 caso de cada uno de infarto agudo de miocardio, encefalitis autoinmune, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, fractura de fémur con émbolo pulmonar perioperatorio, perforación intestinal e infección pélvica.

Se produjeron reacciones adversas severas en el 50% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las reacciones adversas severas en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (6,8%), infección del tracto urinario (5,2%), anemia (4,6%), lesión renal aguda (3,3%) y sepsis (3,3%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que resultó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fue colitis (1%).

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 66% de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (15%), neutropenia (14%), anemia (11%), aumento de ALT (6%), leucopenia (5%), fatiga/astenia (4,2%), infección del tracto urinario (3,6%), aumento de la AST (3,3%), pirexia (3,3%), diarrea (2,6%), lesión renal aguda (2,6%), aumento de la creatinina en sangre (2,6%), colitis (2,3%), disminución del apetito (2%) y tos (2%).

Para los pacientes tratados con KEYTRUDA, quimioterapia y bevacizumab (n = 196), las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron neuropatía periférica (62%), alopecia (58%), anemia (55%), fatiga/astenia (53%), náuseas (41%), neutropenia (41%), diarrea (39%), hipertensión (35%), trombocitopenia (35%), estreñimiento (31%), artralgia (31%), vómitos (30%), infección del tracto urinario (27%), erupción cutánea (26%), leucopenia (24%), hipotiroidismo (22%) y disminución del apetito (21%).

Las Tablas 32 y 33 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826.

Tabla 32: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=307		Placebo y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=309	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica [‡]	58	4.2	57	6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia	56	0	58	0
Erupción cutánea [§]	22	3.6	15	0.3
General				
Fatiga [¶]	47	7	46	6
Gastrointestinal				
Nausea	40	2	44	1.6
Diarrea	36	2	30	2.6
Constipación	28	0.3	33	1
Vómitos	26	2.6	27	1.9
Tejido Conectivo y Musculoesquelético				
Artralgia	27	0.7	26	1.3

Vascular				
Hipertensión	24	9	23	11
Infecciones				
Infección del tracto urinario	24	9	26	8

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye: neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial motora periférica, parestesia.

§ Incluye: Erupción cutánea, Erupción maculo papular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa.

¶ Incluye: fatiga y astenia.

Tabla 33: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq$ 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia [†] con o sin bevacizumab n=307		Placebo y quimioterapia [†] con o sin bevacizumab n=309	
	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	80	35	77	33
Leucopenia	76	27	69	19
Neutropenia	66	39	58	31
Linfopenia	61	33	56	33
Trombocitopenia	57	19	53	15
Química				
Hiperglucemia	51	4.7	46	2.3
Hipoalbuminemia	46	1.3	38	5
Hiponatremia	40	1.4	38	11
Aumento de ALAT	40	7	38	6
Aumento de ASAT	40	6	36	3.0

Aumento de Fosfatasa alcalina	38	3.4	40	2.3
Hipocalcemia	37	4.0	31	5
Creatinina elevada	34	5	32	6
Hipopotasemia	29	7	26	7
Hiperpotasemia	23	3.7	27	4.7
Hipercalcemia	21	1.0	20	1.3

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA más quimioterapia (rango: 297 a 301 pacientes) y placebo más quimioterapia (rango: 299 a 302 pacientes).

† Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

‡ Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Cáncer cervical recurrente o metastásico tratado previamente

Entre las 98 pacientes con cáncer cervical enroladas en la cohorte E de KEYNOTE-158 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 22,1 meses). Las pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 39% de las pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas incluyeron: anemia (7%), fístula (4,1%), hemorragia (4,1%) e infecciones [excepto UTIs] (4,1%).

Las Tablas 34 y 35 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158.

Tabla 34: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=98	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	43	5

Dolor [†]	22	2,0
Pirexia	19	1,0
Edema periférico [§]	15	2,0
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [¶]	27	5
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	23	2,0
Dolor abdominal ^ᵇ	22	3,1
Náuseas	19	0
Vómitos	19	1,0
Constipación	14	0
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	21	0
Vasculares		
Hemorragia ^ᶠ	19	5
Infecciones		
UTI ^à	18	6
Infección (excepto UTI) ^è	16	4,1
Piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^ð	17	2,0
Endócrinos		
Hipotiroidismo	11	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	2,0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	10	1,0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye: astenia, fatiga, letargo, malestar general

‡ Incluye: dolor en los senos, dolor por cáncer, disestesia, disuria, dolor de oídos, dolor gingival, dolor inguinal, dolor en los ganglios linfáticos, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor radicular, dolor en el sitio del estoma, dolor de muelas

§ Incluye: edema periférico, hinchazón periférica

¶ Incluye: artralgia, dolor de espalda, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, miositis, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades

Incluye: colitis, diarrea, gastroenteritis

Ⓟ Incluye: malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior

Ⓡ Incluye epistaxis, hematuria, hemoptisis, metrorragia, hemorragia rectal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal

à Incluye: pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por pseudomona, urosepsis

è Incluye: celulitis, infección por clostridium difficile, infección relacionada con dispositivo, empiema, erisipela, infección por virus herpes, neoplasia infectada, infección, influenza, congestión del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, candidiasis oral, infección micótica oral, osteomielitis, infección por pseudomonas, infección del tracto respiratorio, absceso dental, infección del tracto respiratorio superior, absceso uterino, candidiasis vulvo-vaginal

ð Incluye: dermatitis, erupción medicamentosa, eccema, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción, erupción generalizada, erupción maculo-papular

Tabla 35: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq$ 20% de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	54	24
Linfopenia	47	9
Química		
Hipoalbuminemia	44	5
Aumento de fosfatasa alcalina	42	2,6

Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1,3
Aumento de ASAT	34	3,9
Aumento de creatinina	32	5
Hipocalcemia	27	0
Aumento de ALAT	21	3,9
Hipopotasemia	20	6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 76 a 79 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anormalidades de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hipofosfatemia (19% todos los grados, 6% grados 3-4), aumento de INR (19% todos los grados, 0% grados 3-4), hipercalcemia (14% todos los grados; 2,6% Grados 3-4), disminución del recuento de plaquetas (14% todos los grados, 1,3% grados 3-4), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (14% todos los grados, 0% grados 3-4), hipoglucemia (13% todos Grados: 1,3% Grados 3-4), disminución de glóbulos blancos (13% todos los grados, 2,6% grados 3-4) e hiperkalemia (13% todos los grados, 1,3% grados 3-4).

HCC

Entre los 104 pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-224 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,2 meses (rango: 1 día a 1,5 años). Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con HCC fueron generalmente similares a las de los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, con la excepción del aumento de la incidencia de ascitis (8%, grados 3-4) y hepatitis de mecanismo inmunológico (2,9%). Las anormalidades de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron incremento de ASAT (20%), ALAT (9%) e hiperbilirrubinemia (10%).

MCC

Entre los 50 pacientes con MCC enrolados en KEYNOTE-017 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6,6 meses (rango de 1 día a 23,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con MCC fueron similares a

las que ocurrieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anormalidades de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron elevación de ASAT (11%) e hiperglucemia (19%).

RCC

En combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea del RCC avanzado (KEYNOTE-426)

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426 (ver Estudios Clínicos). Los pacientes con afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que tenían antecedentes de enfermedad autoinmune severa distinta de la diabetes tipo 1, vitíligo, síndrome de Sjögren e hipotiroidismo estable en el reemplazo hormonal no fueron elegibles. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas y axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, o sunitinib 50 mg una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2 semanas. La mediana de duración de la exposición a la terapia de combinación de KEYTRUDA y axitinib fue de 10,4 meses (rango: 1 día a 21,2 meses).

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 30 a 89), 40% de los pacientes 65 o más, 71% hombres, 80% blancos y 80% estado de Karnofsky (KPS) de 90-100 y 20% KPS de 70-80.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3,3% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Estos incluyeron 3 casos de paro cardíaco, 2 casos de embolia pulmonar y 1 caso de insuficiencia cardíaca, muerte por causa desconocida, miastenia grave, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 40% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Las reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib incluyeron hepatotoxicidad (7%), diarrea (4.2%), lesión renal aguda (2.3%), deshidratación (1%) y neumonitis (1%).

La discontinuación permanente debida a una reacción adversa de KEYTRUDA o axitinib ocurrió en el 31% de los pacientes; El 13% sólo con KEYTRUDA, el 13% sólo con axitinib y el 8% con ambos fármacos. La reacción adversa más común ($> 1\%$) que resultó en la interrupción permanente de

KEYTRUDA, axitinib o la combinación fue hepatotoxicidad (13%), diarrea/colitis (1,9%), lesión renal aguda (1,6%) y accidente cerebrovascular (1,2%).

Ocurrieron interrupciones o reducciones de la dosis debido a una reacción adversa, excluyendo interrupciones temporales de las infusiones de KEYTRUDA debidas a reacciones relacionadas con la perfusión, en el 76% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Esto incluye la interrupción de KEYTRUDA en el 50% de los pacientes. Axitinib se interrumpió en el 64% de los pacientes y la dosis se redujo en el 22% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (> 10%) que resultaron en la interrupción de KEYTRUDA fueron hepatotoxicidad (14%) y diarrea (11%), y las reacciones adversas más comunes (> 10%) que resultaron en interrupción o reducción de axitinib fueron hepatotoxicidad (21%), diarrea (19%) e hipertensión (18%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, estomatitis/ inflamación de las mucosas, disfonía, erupción, tos y constipación.

Veintisiete por ciento (27%) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg diarios por una reacción adversa inmunitaria. Las tablas 36 y 37 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426.

Tabla 36: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib n=429		Sunitinib n=425	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinal				
Diarrea†	56	11	45	5
Náuseas	28	0,9	32	0,9

Constipación	21	0	15	0,2
General				
Fatiga/Astenia	52	5	51	10
Vascular				
Hipertensión†	48	24	48	20
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad§	39	20	25	4,9
Endócrino				
Hipotiroidismo	35	0,2	32	0,2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	30	2,8	29	0,7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	28	5	40	3,8
Estomatitis/ Inflamación mucosas	27	1,6	41	4
Erupción¶	25	1,4	21	0,7
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Disfonia	25	0,2	3,3	0
Tos	21	0,2	14	0,5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, enteritis, enterocolitis hemorrágica

‡ Incluye hipertensión, aumento de presión sanguínea, crisis hipertensiva, hipertensión lábil

§ Incluye aumento de ALAT, aumento de ASAT, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, daño hepático inducido por droga, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis de mecanismo inmunológico, aumento de la prueba de función hepática, daño hepático, aumento de transaminasas

¶ Incluye erupción, erupción de la mariposa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollar, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, decoloración cutánea, exfoliación cutánea, erupción perineal.

Tabla 37: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib		Sunitinib	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %

Química				
Hiperglucemia	62	9	54	3,2
Aumento de ALAT	60	20	44	5
Aumento de ASAT	57	13	56	5
Aumento de creatinina	43	4,3	40	2,4
Hiponatremia	35	8	29	8
Hiperpotasemia	34	6	22	1,7
Hipoalbuminemia	32	0,5	34	1,7
Hipercalcemia	27	0,7	15	1,9
Hipofosfatemia	26	6	49	17
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1,7	30	2,7
Hipocalcemia†	22	0,2	29	0,7
Aumento de bilirrubina en sangre	22	2,1	21	1,9
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada §	22	1,2	14	0
Hematología				
Linfopenia	33	11	46	8
Anemia	29	2,1	65	8
Trombocitopenia	27	1,4	78	14

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA /axitinib (rango: 342 a 425 pacientes) y sunitinib (rango: 345 a 422 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

‡ Corregido para albúmina

§ Dos pacientes con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) grado 3, fueron también reportados con una reacción adversa de hepatotoxicidad.

En combinación con lenvatinib en el tratamiento de primera línea de RCC avanzado (KEYNOTE-581)

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-581 (ver Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día (n = 352) o lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día (n = 355) o sunitinib 50 mg por vía

oral una vez al día durante 4 semanas y luego suspender el tratamiento durante 2 semanas (n = 340). La mediana de duración de la exposición a la terapia combinada de KEYTRUDA y lenvatinib fue de 17 meses (rango: 0,1 a 39).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,3% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, incluyendo paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%) y un caso (0,3%) de arritmia, hepatitis autoinmune, disnea., crisis hipertensiva, aumento de creatinina en sangre, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome miasténico, miocarditis, nefritis, neumonitis, rotura aneurisma y hemorragia subaracnoidea.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron eventos hemorrágicos (5%), diarrea (4%), hipertensión (3%), infarto de miocardio (3%), neumonitis (3%), vómitos (3%), lesión renal aguda (2%), insuficiencia suprarrenal (2%), disnea (2%) y neumonía (2%).

La interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa ocurrió en el 37% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib; 29% solo KEYTRUDA, 26% solo lenvatinib y 13% ambos. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que dieron lugar a la interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o la combinación fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), lesión renal aguda (3%), erupción cutánea (3%) y diarrea (2%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 78% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib. KEYTRUDA se interrumpió en el 55% de pacientes y ambos fármacos se interrumpieron en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que provocaron la interrupción de KEYTRUDA fueron diarrea (10%), hepatotoxicidad (8%), fatiga (7%), aumento de lipasa (5%), aumento de amilasa (4%), dolor musculoesquelético. (3%), hipertensión (3%), erupción cutánea (3%), lesión renal aguda (3%) y disminución del apetito (3%).

El quince por ciento (15%) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib recibieron una dosis de prednisona oral equivalente a ≥ 40 mg al día para una reacción adversa inmunomediada.

Las Tablas 38 y 39 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 38: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA con lenvatinib en KEYNOTE-581

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con lenvatinib N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga*	63	9	56	8
Gastrointestinal				
Diarrea†	62	10	50	6
Estomatitis‡	43	2	43	2
Náuseas	36	3	33	1
Dolor abdominal §	27	2	18	1
Vómitos	26	3	20	1
Constipación	25	1	19	0
Musculoesquelético y tejido conectivo				
Trastornos musculoesqueléticos¶	58	4	41	3
Endócrinos				
Hipotiroidismo#	57	1	32	0
Vasculares				
Hipertensión ^b	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos ^b	27	5	26	4
Metabolismo				
Disminución del apetito ^a	41	4	31	1
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^e	37	5	17	1
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^d	29	4	38	4
Investigaciones				
Pérdida de peso	30	8	9	0.3
Respiratorio, Torácico y del mediastino				
Disfonía	30	0	4	0
Renal y urinario				
Proteinuria ^g	30	8	13	3

Lesión renal aguda ^γ	21	5	16	2
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad ^ε	25	9	21	5
Sistema nervioso				
Cefalea	23	1	16	1

* Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar

† Incluye diarrea, gastroenteritis

‡ Incluye úlcera aftosa, dolor gingival, glositis, glosodinia, úlcera bucal, inflamación de las mucosas, malestar bucal, ampollas en la mucosa bucal, dolor bucal, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea, estomatitis

§ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, rigidez abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior

¶ Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de mamas, dolor de pecho, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades, dolor en la mandíbula

Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo secundario

⤵ Incluye hipertensión esencial, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial diastólica, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatía hipertensiva, presión arterial lábil

⋈ Incluye todos los términos de hemorragia. Los términos de hemorragia que ocurrieron en 1 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyen hemorragia anal, ruptura de aneurisma, ampolla de sangre, anemia por pérdida de sangre, presencia de sangre en orina, hematoma en el sitio del catéter, microhemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, hemorragia gingival, hemorragia del tracto urinario, hemotórax, hematemesis, hematoma, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, aumento de la tendencia a hematomas, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección hemorragia abdominal, hemorragia gastrointestinal baja, síndrome de Mallory-Weiss, melena, petequias, hemorragia rectal, hemorragia renal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del intestino delgado, hemorragias en astilla, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia tumoral, hematoma traumático, hemorragia gastrointestinal superior

à Incluye disminución del apetito, saciedad temprana

è Incluye erupción genital, erupción en el lugar de la infusión, erupción en el pene, erupción perineal, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa

ð Incluye eritema palmar, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema plantar

ø Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, proteinuria

ý Incluye lesión renal aguda, azotemia, aumento de creatinina en sangre, aclaramiento renal de creatinina disminuido, hipercreatininemia, falla renal, insuficiencia renal, oliguria, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatía tóxica

£ Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, daño hepático inducido por fármacos, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, daño hepatocelular, hepatotoxicidad,

hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis inmunomediada, elevación de las pruebas de función hepática, daño hepático, aumento de transaminasas, aumento de gamma glutamiltransferasa

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20%) que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA con lenvatinib fueron infarto de miocardio (3%) y angina de pecho (1%).

Tabla 39: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el inicio y ocurrieron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con lenvatinib en KEYNOTE-581

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib		Sunitinib 50 mg	
	Todos los grados %†	Grados 3-4 %†	Todos los grados %†	Grados 3-4 %†
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Aumento de lipasa	61	34	59	28
Aumento de creatinina	61	5	61	2
Aumento de amilasa	59	17	41	9
Aumento de ASAT	58	7	57	3
Hiperglucemia	55	7	48	3
Aumento de ALAT	52	7	49	4
Hiperpotasemia	44	9	28	6
Hipoglucemia	44	2	27	1
Hiponatremia	41	12	28	9
Disminución de albúmina	34	0.3	22	0
Aumento de fosfatasa alcalina	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Aumento de creatina fosfoquinasa	24	6	36	5
Hipermagnesemia	23	2	22	3
Hipercalcemia	21	1	11	1
Hematología				
Linfopenia	54	9	66	15
Trombocitopenia	39	2	73	13
Anemia	38	3	66	8
Leucopenia	34	1	77	8
Neutropenia	31	4	72	16

* Con al menos un aumento de grado con respecto al valor inicial

† El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio inicial y posterior al valor inicial para cada parámetro: KEYTRUDA con lenvatinib (rango: 343 a 349 pacientes) y sunitinib (rango: 329 a 335 pacientes).

Se observó un aumento de ALAT o ASAT de grado 3 y 4 en el 9% de los pacientes. Se notificó un aumento de ALAT o ASAT de grado ≥ 2 en 64 (18%) pacientes, de los cuales 20 (31%) recibieron ≥ 40 mg diarios o equivalente de prednisona oral.

Se observó recurrencia de un aumento de ALAT o ASAT de Grado ≥ 2 en la reexposición en 10 pacientes que recibieron tanto KEYTRUDA como lenvatinib ($n = 38$) y no se observó en la reexposición con KEYTRUDA solo ($n = 3$).

Tratamiento adyuvante del RCC

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-564, un ensayo aleatorizado (1:1) doble ciego controlado con placebo en el que 984 pacientes que se habían sometido a nefrectomía por *RCC* recibieron 200 mg de KEYTRUDA por infusión intravenosa cada 3 semanas ($n = 488$) o placebo ($n = 496$) durante un máximo de un año (ver Estudios clínicos). La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 11,1 meses (rango: 1 día a 14,3 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles.

Se produjeron reacciones adversas severas en el 20% de estos pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas severas ($\geq 1\%$) fueron lesión renal aguda, insuficiencia suprarrenal, neumonía, colitis y cetoacidosis diabética (1% cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0,2% de los tratados con KEYTRUDA, incluido un caso de neumonía.

La discontinuación de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 21% de los pacientes; los más comunes ($\geq 1\%$) fueron el aumento de ALAT (1,6%), colitis (1%) e insuficiencia suprarrenal (1%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 26% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron aumento de ASAT (2,3%), artralgia (1,6%), hipotiroidismo (1,6%), diarrea (1,4%), aumento de ALAT (1,4%), fatiga (1,4%), erupción cutánea, disminución del apetito y vómitos (1% cada uno). Las tablas 40 y 41 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-564.

Tabla 40: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-564

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=488		Placebo n=496	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Tejido Conectivo y Musculoesquelético				
Dolor musculoesquelético [‡]	41	1,2	36	0,6
General				
Fatiga [§]	40	1,2	31	0,2
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [¶]	30	1,4	15	0,4
Prurito	23	0,2	13	0
Gastrointestinal				
Diarrea [¶]	27	2,7	23	0,2
Nausea	16	0,4	10	0
Dolor abdominal [¶]	11	0,4	13	0,2
Endócrino				
Hipotiroidismo	21	0,2	3,6	0
Hipertiroidismo	12	0,2	0,2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastínico				
Tos [§]	17	0	12	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza [§]	15	0,2	13	0
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad [§]	14	3,7	7	0,6
Renal y Urinario				
Lesión renal aguda [§]	13	1,2	10	0,2

* Reacción adversa que ocurre a una incidencia igual o mayor respecto a la rama placebo.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye: artralgia, dolor de espalda, mialgia, artritis, dolor en extremidades, dolor en cuello, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor espinal, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, malestar musculoesquelético.

§ Incluye astenia, fatiga

¶ Incluye erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción papular, exfoliación de piel, liquen plano, erupción eritematosa, eczema, erupción macular, dermatitis acneiforme, dermatitis, erupción pruriginosa, síndrome de Stevens-johnson, eczema asteatósico, síndrome de eritrodistesia palmar-plantar

Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, movimiento intestinal frecuente, enteritis.

↳ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal

℔ Incluye síndrome de tos de vías aéreas superiores, tos productiva, tos

à Incluye cefalea tensional, dolor de cabeza, dolor de cabeza por sinusitis, migraña con aura

è Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por medicamento, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmune, aumento de test de función hepática, aumento de transaminasas, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de bilirrubina conjugada

ð Incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla renal, insuficiencia renal, oliguria, disminución de tasa de filtración glomerular, nefropatía tóxica

Tabla 41: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el nivel basal que ocurren en ≥ 20% de los pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-564

Prueba de laboratorio†	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los Grados‡ (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados‡ (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de glucosa	48	8	45	4,5
Aumento de creatinina	40	1,1	28	0,2
Aumento de INR	27	0,9	20	0,8
Hiponatremia	21	3,3	13	1,9
Aumento de ALAT	20	3,8	11	0,2
Hematología				
Anemia	28	0,5	20	0,4

* Anormalidades de laboratorio que ocurren a una incidencia igual o mayor respecto a la rama placebo.

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 440 a 449 pacientes) y placebo (rango: 461 a 469 pacientes) ; INR aumentado: KEYTRUDA n=228 y placebo n=254.

‡ Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Carcinoma endometrial

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en pacientes con carcinoma endometrial avanzado previamente tratado con al menos un régimen de quimioterapia basado en platino en cualquier entorno, incluso en los entornos neoadyuvante y adyuvante (Ver Estudios clínicos). Los pacientes con carcinoma de endometrio que no es MSI-H o dMMR recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día (n = 342) o recibieron doxorubicina o paclitaxel (n = 325).

Para los pacientes sin estado tumoral MSI-H o dMMR, la mediana de duración del tratamiento fue de 7,2 meses (rango de 1 día a 26,8 meses) y la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6,8 meses (rango: 1 día a 25,8 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales entre estos pacientes en el 4,7% de los tratados con KEYTRUDA y lenvatinib, incluidos 2 casos de neumonía y 1 caso de los siguientes: lesión renal aguda, infarto agudo de miocardio, colitis, disminución del apetito, perforación intestinal, hemorragia digestiva baja, obstrucción gastrointestinal maligna, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome mielodisplásico, embolia pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de estos pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves ($\geq 3\%$) fueron hipertensión (4,4%) e infecciones del tracto urinario (3,2%).

La interrupción de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 15% de estos pacientes. La reacción adversa más común que llevó a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fue el aumento de ALAT (1,2%).

En el 48% de estos pacientes se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 3\%$) fueron diarrea (8%), aumento de ALAT (4,4%), aumento de ASAT (3,8%) e hipertensión (3,5%).

Las tablas 42 y 43 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775

Tabla 42: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de las pacientes con Carcinoma de endometrio en KEYNOTE-775

	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)			
Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=342		Doxorrubicina o Paclitaxel n=325	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Endócrino				
Hipotiroidismo [†]	67	0,9	0,9	0
Vascular				
Hipertensión [‡]	67	39	6	2,5
Eventos hemorrágicos [§]	25	2,6	15	0,9
General				
Fatiga [¶]	58	11	54	6
Gastrointestinal				
Diarrea [#]	55	8	20	2,8
Náuseas	49	2,9	47	1,5
Vómitos	37	2,3	21	2,2
Estomatitis [‡]	35	2,6	26	1,2
Dolor abdominal [§]	34	2,6	21	1,2
Constipación	27	0	25	0,6
Musculo-esquelético y del tejido conectivo				
Trastornos musculo-esquelético [§]	53	5	27	0,6
Metabolismo				
Disminución del apetito [§]	44	7	21	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	34	10	6	0,3
Renal y urinario				
Proteinuria [§]	29	6	3,4	0,3
Infecciones				
Infección del tracto urinario [§]	31	5	13	1,2
Sistema nervioso				
Cefalea	26	0,6	9	0,3
Respiratorio, Torácico y del mediastino				
Disfonía	22	0	0,6	0
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar [‡]	23	2,9	0,9	0
Erupción [§]	20	2,3	4,9	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, tiroiditis, hipotiroidismo secundario

‡ Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, hipertensión secundaria, presión arterial anormal, encefalopatía hipertensiva, fluctuación de la presión arterial

§ Incluye epistaxis, hemorragia vaginal, hematuria, hemorragia gingival, metrorragia, hemorragia rectal, contusión, hematoquecia, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, hemorragia gastrointestinal, hemoptisis, hemorragia del tracto urinario, hemorragia digestiva baja, hemorragia bucal, petequia, hemorragia anal, hemorragia uterina, ampolla de sangre, hemorragia ocular, hematoma, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, melena, hemorragia en el sitio del estoma, hemorragia gastrointestinal alta, hemorragia en la herida, presencia de sangre en orina, equimosis, hematemesis, hemorragia subcutánea, hematoma hepático, hematoma en el lugar de inyección, hemorragia intestinal, hemorragia laríngea, hemorragia pulmonar hematoma subdural, hemorragia umbilical, hematoma en el lugar de punción del vaso

¶ Incluye fatiga, astenia, malestar, letargo

Incluye diarrea, gastroenteritis

▷ Incluye estomatitis, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, úlcera aftosa, úlcera bucal, queilitis, eritema de la mucosa oral, ulceración de la lengua

℞ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico

à Incluye artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, artritis, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor torácico no cardíaco, dolor en la mandíbula è Incluye disminución del apetito, saciedad temprana

ð Incluye proteinuria, presencia de proteína en la orina, hemoglobinuria

ø Incluye infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis

ý Incluye síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema palmar, eritema plantar

£ Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción pustular, erupción vesicular, erupción en el lugar de aplicación

Tabla 43: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ (todos los grados) o $\geq 3\%$ (Grados 3-4) de las pacientes con carcinoma endometrial en KEYNOTE-

775

	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)			
Prueba de laboratorio†	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib		Doxorrubicina o Paclitaxel	
	Todos los grados‡ %	Grados 3-4 %	Todos los grados‡ %	Grados 3-4 %
Química				
Hipertrigliceridemia	70	6	45	1,7
Hipoalbuminemia	60	2,7	42	1,6
Aumento de aspartato aminotransferasa	58	9	23	1,6

Hiperglucemia	58	8	45	4,4
Hipomagnesemia	53	6	32	3,8
Aumento de alanina aminotransferasa	55	9	21	1,2
Hipercolesterolemia	53	3,2	23	0,7
Hiponatremia	46	15	28	7
Aumento de fosfatasa alcalina	43	4,7	18	0,9
Hipocalcemia	40	4,7	21	1,9
Aumento de lipasa	36	14	13	3,9
Aumento de creatinina	35	4,7	18	1,9
Hipokalemia	34	10	24	5
Hipofosfatemia	26	8	17	3,2
Aumento de amilasa	25	7	8	1
Hiperkalemia	23	2,4	12	1,2
Aumento de creatina-kinasa	19	3,7	7	0
Aumento de bilirrubina	18	3,6	6	1,6
Hematología				
Linfopenia	50	16	65	20
Trombocitopenia	50	8	30	4,7
Anemia	49	8	84	14
Leucopenia	43	3,5	83	43
Neutropenia	31	6	76	58
* Con al menos 1 grado de aumento desde el nivel basal † El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes a los que se les realizó una medición de laboratorio tanto inicial como posterior a la inicial para cada parámetro. KEYTRUDA y lenvatinib (rango: 263 a 340 pacientes) y doxorubicina o paclitaxel (rango: 240 a 322 pacientes). ‡ Grados asignados según NCI CTCAE v4.03				

Cáncer de TMB-H

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en 105 pacientes con cáncer TMB-H enrolados en KEYNOTE-158 (Ver Estudios Clínicos). La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,9 meses (rango: 0,03 a 35,2 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer TMB-H fueron similares a las que ocurrieron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como agente único.

cSCC

Entre los 159 pacientes con cSCC avanzado (enfermedad recurrente o metastásica o localmente avanzada) enrolados en KEYNOTE-629 (Ver Estudios Clínicos), la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6,9 meses (rango de 1 día a 28,9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o localmente avanzado fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anormalidades de laboratorio (grados 3-4) que ocurrieron con una incidencia mayor incluyeron linfopenia (10%) y disminución de sodio (10%).

TNBC

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de TNBC en estadio temprano de alto riesgo

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante (carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida) seguido de cirugía y tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-522, un estudio aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo, recién diagnosticado, no tratado previamente.

Un total de 778 pacientes del grupo de KEYTRUDA recibieron al menos 1 dosis de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KEYTRUDA como tratamiento adyuvante después de la cirugía, en comparación con 389 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de placebo como tratamiento adyuvante después de la cirugía (Ver Estudios Clínicos).

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 13,3 meses (rango: 1 día a 21,9 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0,9% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidos uno de crisis suprarrenal, encefalitis autoinmune, hepatitis, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar y sepsis en asociación con síndrome de disfunción multiorgánica e infarto de miocardio.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 44% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron neutropenia febril (15%), pirexia (3,7%), anemia (2,6%) y neutropenia (2,2%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que dieron lugar a la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron aumento de ALAT (2,7%), aumento de ASAT (1,5%) y erupción cutánea (1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 57% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (26%), trombocitopenia (6%), aumento de ALAT (6%), aumento de ASAT (3,7%), anemia (3,5%), erupción (3,2%), neutropenia febril (2,8%), leucopenia (2,8%), infección del tracto respiratorio superior (2,6%), pirexia (2,2%) y fatiga (2,1%).

Las tablas 44 y 45 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en pacientes KEYTRUDA en KEYNOTE-522.

Tabla 44: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes recibiendo KEYTRUDA en KEYNOTE-522

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia*/KEYTRUDA n=778		Placebo con quimioterapia*/Placebo n=389	
	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga‡	70	8	66	3,9
Pirexia	28	1,3	19	0,3
Gastrointestinal				
Náuseas	67	3,7	66	1,8
Constipación	42	0	39	0,3
Diarrea	41	3,2	34	1,8
Estomatitis§	34	2,7	29	1
Vómitos	31	2,7	28	1,5
Dolor abdominal ¶	24	0,5	23	0,8
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	61	0	58	0
Erupción#	52	5	41	0,5
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica¶	41	3,3	42	2,3
Cefalea	30	0,5	29	1

Musculo-esquelético y tejido conectivo				
Artralgia	29	0,5	31	0,3
Mialgia	20	0,5	19	0
Respiratorio, torácico y del mediastino				
Tos§	26	0,1	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	0,9	17	0,3
Psiquiátrico				
Insomnio	21	0,5	19	0

* Quimioterapia: carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida.

† Clasificado según NCI CTCAE v4.0.

‡ Incluye astenia, fatiga.

§ Incluye úlcera aftosa, queilitis, dolor de labios, ulceración de labios, ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, erupción de la mucosa oral, dolor oral, estomatitis, ampollas en la lengua, ulceración de la lengua

¶ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal

Incluye: dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción farmacológica, eccema, erupción en el lugar de la incisión, erupción en el lugar de la inyección, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción rubeliforme, exfoliación de la piel, toxicidad cutánea, erupción cutánea tóxica, urticaria, erupción vasculítica, erupción viral.

▷ Incluye neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica.

ℒ Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

Tabla 45: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en ≥ 20% de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-522

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia† /KEYTRUDA		Placebo con quimioterapia‡ /Placebo	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados‡ %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	97	22	96	19
Leucopenia	93	41	91	32
Neutropenia	88	62	89	62
Linfopenia	80	28	74	22
Trombocitopenia	58	11	57	9
Química				
Aumento de ALAT	71	9	69	4,6

Aumento de ASAT	66	6	58	1,8
Hiper glucemia	65	5	62	2,8
Aumento de fosfatasa alcalina	41	1	37	0,8
Hiponatremia	38	9	28	6
Hipoalbuminemia	36	1,2	30	1,5
Hipocalcemia	32	3,2	29	4,4
Hipocalemia	32	6	24	2,8
Hipofosfatemia	23	6	18	4,5
Hipercalcemia	21	3	24	3,4

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición inicial como al menos una medición de laboratorio en el estudio: KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida de KEYTRUDA como agente único (rango: 759 a 777 pacientes) y placebo en combinación con quimioterapia seguida de placebo (rango: 378 a 389 pacientes).

† Quimioterapia: carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida

† Clasificado según NCI CTCAE v4.0

TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino se investigó en KEYNOTE-355, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo en pacientes con TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico que no había sido tratado previamente con quimioterapia en el entorno metastásico (ver Estudios clínicos). Un total de 596 pacientes (incluidos 34 pacientes de un ensayo de seguridad) recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,7 meses (rango: 1 día a 33,0 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 2,5% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluyendo paro cardiorrespiratorio (0,7%) y shock séptico (0,3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron neumonía (2,9%), anemia (2,2%) y trombocitopenia (2%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fueron un aumento de ALAT (2,2%), aumento de ASAT (1,5%) y neumonitis (1,2%). Reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 50% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (22%), trombocitopenia (14%), anemia (7%), aumento de ALAT (6%), leucopenia (5%), aumento de ASAT (5%), disminución del recuento de glóbulos blancos (3,9%) y diarrea (2%).

Las tablas 46 y 47 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-355.

Tabla 46: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes Recibiendo KEYTRUDA con quimioterapia en KEYNOTE-355

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia n=596		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n=281	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga†	48	5	49	4,3
Gastrointestinal				
Náuseas	44	1,7	47	1,8
Diarrea	28	1,8	23	1,8
Constipación	28	0,5	27	0,4
Vómitos	26	2,7	22	3,2
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	34	0,8	35	1,1
Erupción‡	26	2	16	0
Respiratorio, torácico y del mediastino				
Tos§	23	0	20	0,4
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	21	0,8	14	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea¶	20	0,7	23	0,7

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye fatiga y astenia

‡ Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción macular, erupción papular, erupción en mariposa, erupción eritematosa, erupción del párpado

§ Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

¶ Incluye cefalea, migraña y cefalea tensional

Tabla 47: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq$ 20% de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-355

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados† %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	90	20	85	19
Leucopenia	85	39	86	39
Neutropenia	76	49	77	52
Linfopenia	70	26	70	19
Trombocitopenia	54	19	53	21
Química				
Aumento de ALAT	60	11	58	8
Aumento de ASAT	57	9	55	6
Hiperglucemia	52	4,4	51	2,2
Hipoalbuminemia	37	2,2	32	2,2
Aumento de fosfatasa alcalina	35	3,9	39	2,2
Hipocalcemia	29	3,3	27	1,8
Hiponatremia	28	5	26	6
Hipofosfatemia	21	7	18	4,8
Hipokalemia	20	4,4	18	4,0

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto una medición de laboratorio inicial como al menos una en el estudio: KEYTRUDA + quimioterapia (rango: 566 a 592 pacientes) y placebo + quimioterapia (rango: 269 a 280 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra pembrolizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede ser engañosa.

Debido a que los niveles de pembrolizumab interfieren con los resultados del ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), se llevó a cabo un análisis de subgrupos en los pacientes con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de anticuerpos antiproducido. En los estudios clínicos efectuados en pacientes tratados con pembrolizumab en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 27 (2,1%) de 1289 pacientes evaluables obtuvieron una prueba positiva para los anticuerpos antipembrolizumab emergentes del tratamiento de los cuales seis (0,5%) pacientes tuvieron anticuerpos antipembrolizumab. No hubo evidencias de un perfil farmacocinético alterado o incremento de las reacciones a la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti- pembrolizumab.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de 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.

Hepatobiliar: colangitis esclerosante

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitorizados de cerca para signos y síntomas de reacciones adversas, donde eventualmente se aplicará el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247,0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver: Posología y Forma de administración

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 vial de 4 ml de 100 mg (25 mg/ml) de solución inyectable, clara a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-006, un ensayo aleatorizado (1:1:1), abierto, multicéntrico, controlado de manera activa en 834 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg intravenosa cada 2 semanas ó 10 mg/kg intravenosa cada 3 semanas en infusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable ó 3 mg/kg de ipilimumab intravenoso cada 3 semanas por 4 dosis a menos que se discontinuara en forma anticipada debido a progresión de la enfermedad o a toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente o se produjera con un empeoramiento en el estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas. La aleatorización fue estratificada por línea de terapia (ninguna frente a una), ECOG PS (0 frente a 1) y expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ de células tumorales [positivo], frente a $<1\%$ de células tumorales [negativo]) de acuerdo con una prueba de uso solo en investigación. Los criterios clave de elegibilidad fueron melanoma irresecable o metastásico; sin tratamiento previo con ipilimumab; y no más de un tratamiento sistémico previo para melanoma metastásico. No se requirió que los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF V600E hubieran recibido una terapia previa con un inhibidor de BRAF. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriese inmunosupresión; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; e infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C, no fueron admitidos. La evaluación del estado del tumor se efectuó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. Los principales criterios de eficacia fueron la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS); evaluada mediante una revisión cegada central independiente (BICR) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano). Los criterios de eficacia adicionales fueron: la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 18 a 89), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 66% sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica, 69% con ECOG PS de 0, 80% con melanoma PD-L1 positivo, 18% con melanoma negativo a PD-L1 y 2% con estado de PD-L1 desconocido utilizando el ensayo IUO, 65% con enfermedad en estadio M1c, 68% con LDH normal, 36% con melanoma positivo para la mutación BRAF reportada y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Entre los pacientes con

melanoma positivo a la mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

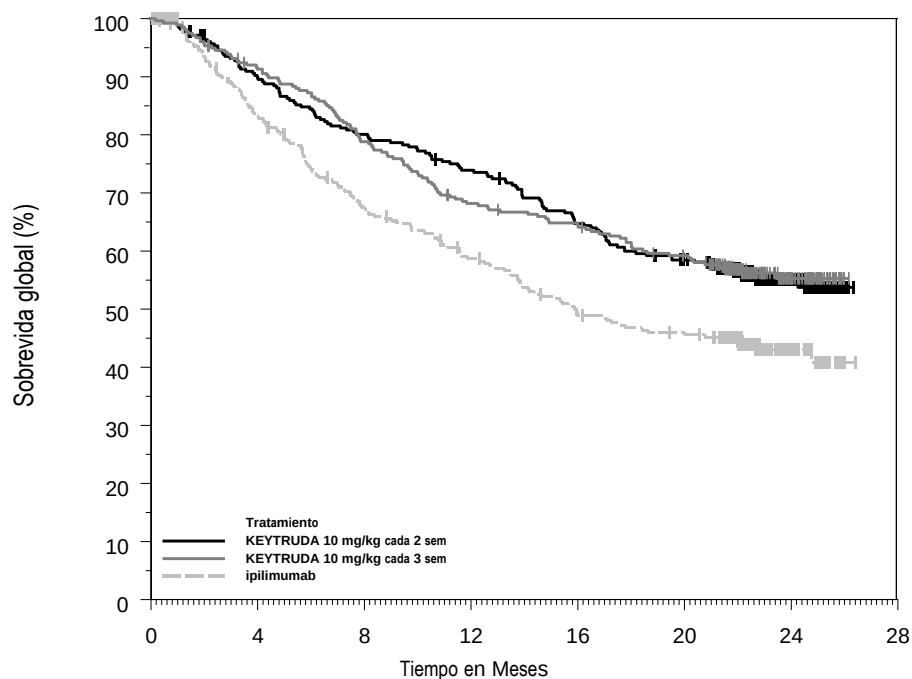
El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con ipilimumab. Entre los 91 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,4+ y 8,1+ meses. Entre los 94 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,4+ y 8,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 48 y la Figura 1.

Tabla 48: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-006

Criterios de valoración	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas N=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas N=279	Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas N=278
OS			
Muertes (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	---
Valor p (estratificado por log-rank)	0,004	<0,001	---
PFS por BICR			
Eventos (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Mediana en meses (IC 95%)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	---
Valor p (estratificado por log-rank)	<0,001	<0,001	---
Mejor respuesta objetiva por BICR			
ORR (IC 95%)	33% (27, 39)	34% (28,40)	12% (8, 16)
Tasa de respuesta completa	6%	5%	1%
Tasa de respuesta parcial	27%	29%	10%

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el KEYNOTE-006*



Número a 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

*Basado en el análisis final con un seguimiento adicional de 9 meses (total de 383 muertes como se especificaba previamente en el protocolo)

Melanoma refractario a Ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-002, un ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1) en 540 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 2 dosis de KEYTRUDA de manera cegada o una quimioterapia a elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en 2 mg/kg de KEYTRUDA o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, a elección del investigador: 1000 mg/m² de dacarbazina por vía intravenosa cada 3 semanas (26%), 200 mg/m² de temozolomida por vía oral una vez al día durante 5 días cada 28 días (25%), carboplatino AUC 6 mg/ml/min más 225 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego carboplatino AUC 5 mg/ml/min más 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (16%) o carboplatino AUC 5 ó 6 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas (8%). La aleatorización fue estratificada por ECOG PS (0 vs. a 1), los niveles de LDH (normales vs. elevados $\geq 110\%$ LSN]) y el estado de la mutación BRAF V600 (de tipo silvestre [WT] o V600E). El ensayo incluyó a pacientes con melanoma irresecable o metastásico con progresión de la enfermedad; refractario a dos o más dosis de ipilimumab (3 mg/kg o mayor) y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor

de BRAF o MEK; y progresión de la enfermedad dentro de las 24 semanas siguientes a la última dosis de ipilimumab. Se excluyeron del estudio a los pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta tener una toxicidad inaceptable; progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente, se produjera con una disminución en el estado general o se confirmara al cabo de 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes; retirase el consentimiento; o el médico decidiera interrumpir la terapia al paciente. La evaluación del estado del tumor se efectuó 12 semanas después de la aleatorización y, posteriormente, cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. A los pacientes con quimioterapia que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció KEYTRUDA. Los criterios primarios de eficacia fueron PFS evaluada mediante BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano y OS. Los parámetros adicionales de eficacia fueron: ORR evaluada mediante BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: la edad mediana fue de 62 años (rango: 15 a 89), con 43% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y 55% con ECOG PS de 0 y 45% con ECPG PS de 1. El 23% de los pacientes fueron positivos a la mutación BRAF V600; el 40% tenían LDH basal elevada, el 82% tenía enfermedad estadio M1c y el 73% había recibido 2 o más terapias previas para la enfermedad avanzada o metastásica.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el grupo de control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de OS en el cual el 55% de los pacientes que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia fueron cruzados para recibir KEYTRUDA. Entre los 38 pacientes aleatorizados a 2 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,3 y 11,5+ meses. Entre los 46 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,1+ y 11,1+ meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 49 y Figura 2.

Tabla 49: Resultados de eficacia en KEYNOTE-002

Criterios de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179

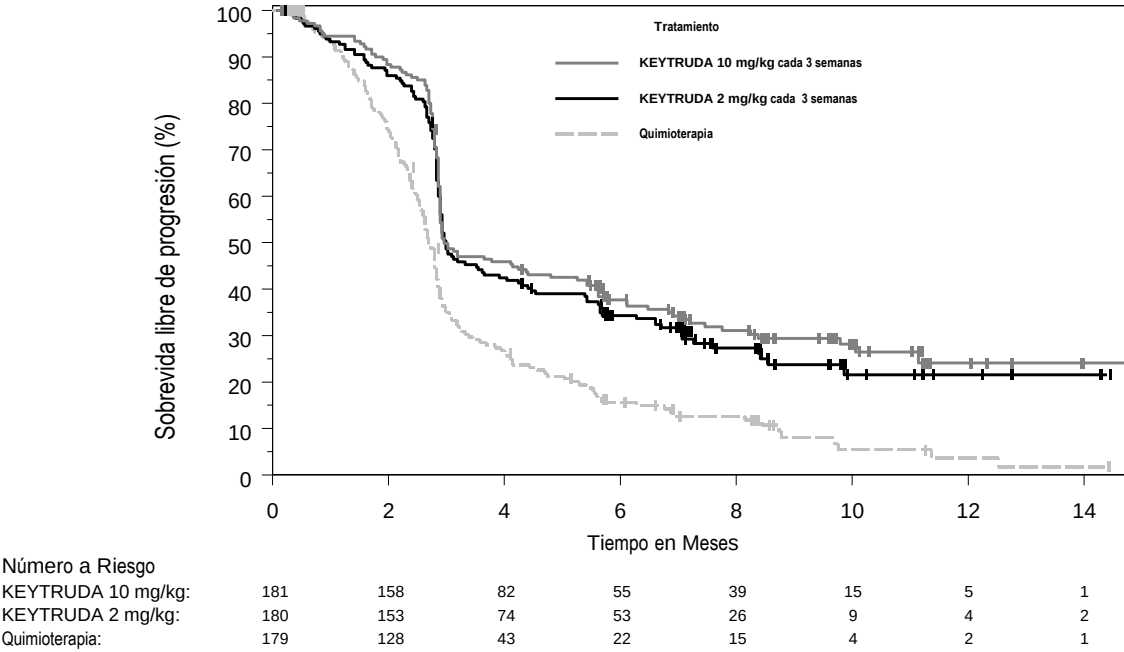
PFS			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC 95%)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Valor p (estratificado logrank)	<0,001	<0,001	---
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
OS †			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,117	0,011‡	---
Mediana en meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Tasa de respuesta objetiva			
ORR (IC 95%)	21% (15; 28)	25% (19; 32)	4% (2; 9)
Tasa de respuesta completa	2%	3%	0%
Tasa de respuesta parcial	19%	23%	4%

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Con un seguimiento adicional de 18 meses después del análisis de PFS

‡ No estadísticamente significativo en comparación con el nivel de significancia ajustado de multiplicidad de 0,01

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión en KEYNOTE-002



Tratamiento adyuvante del melanoma resecado Estadio IIB o Estadio IIC

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-716, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio IIB o CII completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA 200 mg o a la dosis pediátrica (≥ 12 años) de KEYTRUDA 2 mg/kg por vía intravenosa (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por AJCC 8ª edición T Stage ($>2,0$ - $4,0$ mm con ulceración vs. $>4,0$ mm sin ulceración vs. $>4,0$ mm con ulceración). Los pacientes no deben haber sido tratados previamente para el melanoma más allá de la resección quirúrgica completa para su melanoma antes del ingreso al estudio. La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia sin recurrencia (RFS) evaluada por el investigador (definida como el tiempo entre la fecha de asignación al azar y la fecha de la primera recurrencia [ganglios linfáticos locales, en tránsito o regionales o recurrencia a distancia] o la muerte, lo que ocurriera primero). Los nuevos melanomas primarios se excluyeron de la definición de SRF. Los pacientes se sometieron a imágenes cada seis meses durante un año desde la aleatorización, cada 6 meses desde los años 2 a 4, y luego una vez en el año 5 desde la aleatorización o hasta la recurrencia, lo que ocurra primero.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 16 a 87), 39% de edad de 65 años o más; 60% hombres; 98% blancos; y 93% ECOG PS de 0 y 7% ECOG PS de 1. El sesenta y cuatro por ciento tenía estadio IIB y el 35% estadio IIC.

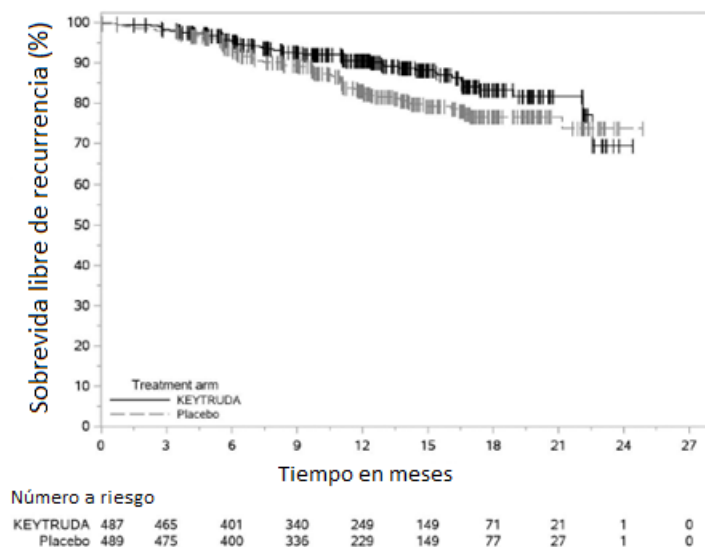
El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en SRF para los pacientes asignados al azar al brazo de KEYTRUDA en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 50 y la Figura 3.

Tabla 50: Resultados de eficacia en KEYNOTE-716

Criterio de valoración	KEYTRUDA n=487	Placebo n=489
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (22,6, NR)	NR (NR; NR)
Indice de riesgo*† (IC 95%)	0,65 (0,46; 0,92)	
Valor p±	0,0132±	

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
† Basado en un test de log-rank estratificado por el Comité Conjunto Americano sobre el
Cáncer de la 8ª edición (AJCC) etapa
± El valor de p se compara con 0,0202 del alfa asignado para este análisis intermedio.
NR = no alcanzado

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para una supervivencia sin recurrencia en KEYNOTE-716



Tratamiento adyuvante del melanoma resecado Estadío III

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-054, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con estadio IIIA resecado (metástasis de ganglio linfático > 1 mm), IIIB o melanoma IIIC. Los pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA 200 mg intravenoso cada tres semanas o placebo hasta por un año, hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el American Joint Committee on Cancer 7th edition (AJCC) etapa (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥ 4 ganglios linfáticos positivos) y región geográfica (América del Norte, países europeos, Australia, y otros países según lo designado). Los pacientes deben someterse a una disección de ganglios linfáticos y, si está indicado, radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin recidiva (RFS) evaluada por el investigador en toda la población y en la población con tumores positivos para PD-L1 donde se definió la RFS como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, metástasis regional o distante) o muerte, lo que ocurra primero. Los nuevos melanomas primarios se excluyeron de la definición de RFS. Los pacientes se sometieron a imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los primeros dos años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 54 años (rango: 19 a 88); 25% de 65 años o más; 62% masculino y 94% ECOG PS de 0 y 6% ECOG PS de 1. El 16% tenía el estadio IIIA, el 46% tenía el estadio IIIB, el 18% tenía el estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% tenía el estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos); El 50% fue positivo para la mutación BRAF V600 y el 44% fue BRAF de tipo salvaje; y el 84% tenía melanoma positivo para PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ según un ensayo de uso exclusivo en investigación (IUO).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la RFS para los pacientes aleatorizados al grupo KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 51 y la Figura 4.

Tabla 51: Resultados de eficacia en KEYNOTE-054

Criterio de valoración	KEYTRUDA n=514	Placebo n=505
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR	20,4 (16,2; NR)
Índice de riesgo** (IC 95%)	0,57 (0,46; 0,70)	
Valor p [†] (log-rank)	<0,001 [±]	

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

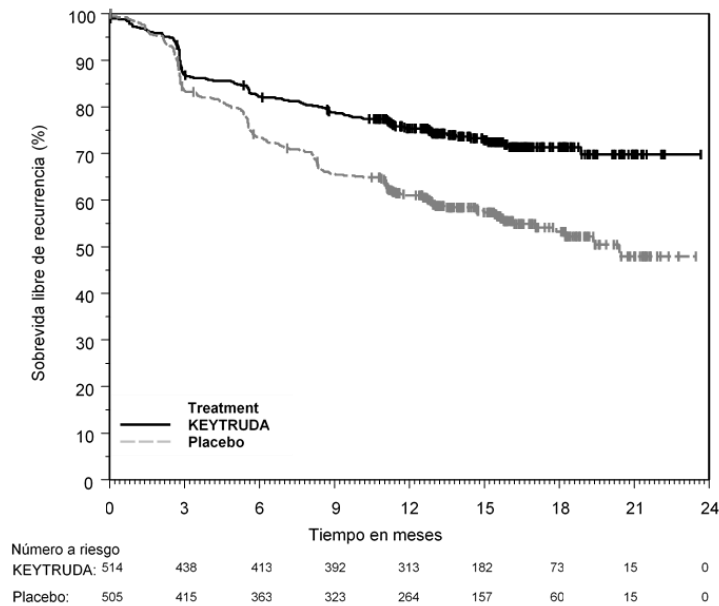
† Estratificado por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer de la 7ª edición (AJCC) etapa

± El valor de p se compara con 0,016 del alfa asignado para este análisis intermedio.

NR = no alcanzado

Para los pacientes con tumores positivos para PD-L1, el Índice de Riesgo fue de 0,54 (IC del 95%: 0,42 a 0,69); p <0,001. El beneficio de RFS para KEYTRUDA en comparación con el placebo se observó independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para una supervivencia sin recurrencia en KEYNOTE-054



Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso metastásico con pemetrexed y quimioterapia con platino

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en KEYNOTE-189, un estudio aleatorizado, doble ciego, activo y controlado, realizado en 616 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en la que no había anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el estado de fumador (nunca vs antiguo/actual), la elección del platino (cisplatino vs carboplatino) y el estado de PD-L1 (TPS <1% [negativo] vs. TPS ≥ 1%). Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) a uno de los siguientes tratamientos:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA 200 mg y pemetrexed 500 mg/m² por vía

intravenosa cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia en el día 1.

- Placebo, pemetrexed 500 mg/m², y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos seguidos de placebo y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta progresión de la enfermedad (definida por RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. A los pacientes aleatorizados a placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 6, la semana 12, y cada 9 semanas a partir de entonces. Los criterios primarios de eficacia fueron OS y PFS evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Los criterios adicionales de eficacia fueron ORR y DoR, según lo evaluó BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84); 49% de 65 años o más; 59% masculino; 94% blanco y 3% asiático; 56% con ECOG PS de 1; y el 18% con antecedentes de metástasis cerebrales. Treinta y uno por ciento tenía expresión PD-L1 con TPS <1% (negativo). El setenta y dos por ciento recibió carboplatino y el 12% nunca fue fumador. Un total de 85 pacientes en la rama de placebo y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD 1/PD-L1 en el momento de la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en comparación con el placebo/pemetrexed y quimioterapia de platino. La Tabla 52 y la Figura 5 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-189.

Tabla 52: Resultados de eficacia en KEYNOTE-189

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed quimioterapia basada en platino n=410	Placebo Pemetrexed quimioterapia basada en platino n=206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR; NR)	11,3 (8,7; 15,1)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor-p †	<0,0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	245 (60%)	166 (81%)
Mediana en meses (IC 95%)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor-p †	<0,0001	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR ‡ (IC 95%)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Respuesta completa	0.5%	0.5%
Respuesta parcial	47%	18%
Valor-p §	<0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por Log-rank

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

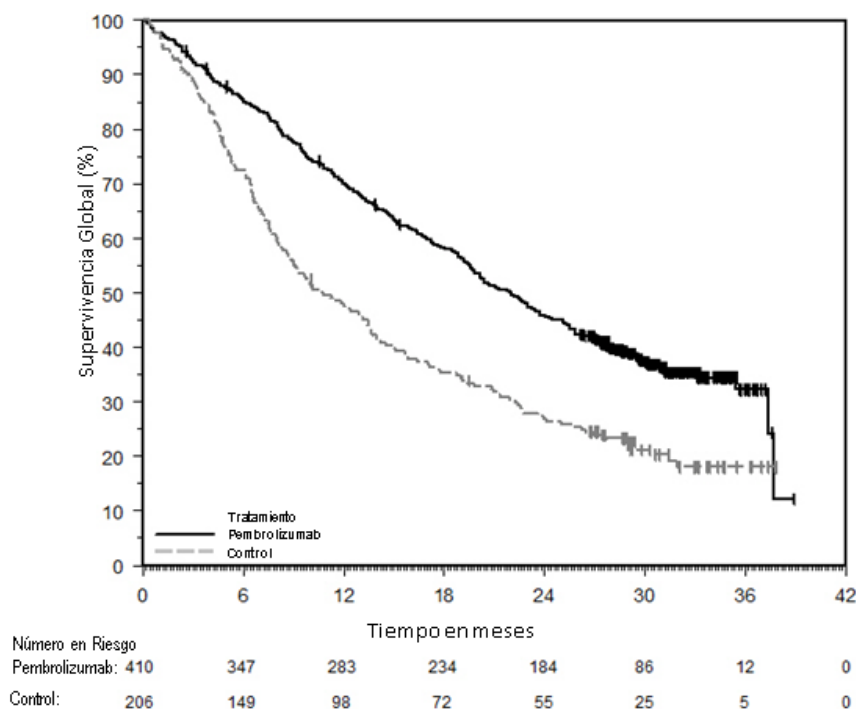
§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por el estado de PD-L1, la quimioterapia de platino y el estado de fumador

NR = no alcanzada

En el análisis final de OS especificado por el protocolo, la mediana en el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino fue de 22,0 meses (IC del 95%:

19,5; 24,5) en comparación con 10,6 meses (IC del 95%: 8,7; 13,6) en el brazo de placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino, con un HR de 0,56 (IC del 95%: 0,46; 0,69).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en KEYNOTE-189*



*Basado en el análisis de OS final especificado por el protocolo

Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteína

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o paclitaxel unido a proteína se evaluó en KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 559 pacientes con NSCLC escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión PD-L1 del tumor, que no había recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiera inmunosupresión; o quienes hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el estado PD-L1 del tumor (TPS <1% [negativo] vs. TPS ≥ 1%), elección de

paclitaxel o paclitaxel unido a proteína y región geográfica (Asia oriental vs Asia no oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes tratamientos; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.

- KEYTRUDA 200 mg y carboplatino AUC 6 mg/ml/min en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y paclitaxel 200 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteína 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia en el día 1.
- Placebo y carboplatino AUC 6 mg/ml/min en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y paclitaxel 200 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteína 100 mg/m² en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta progresión de la enfermedad definida por BRIC con criterios RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y obtenía beneficios clínicos según lo determinado por el investigador. A los pacientes aleatorizados al grupo de placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de eficacia fueron PFS y ORR según lo evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano y OS. Un criterio de eficacia adicional fue la DoR evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o más; 81% masculino; 77% blanco; 71% ECOG PS de 1; y 8% con antecedentes de metástasis cerebrales. Treinta y cinco por ciento tenía tumor con expresión PD-L1 con TPS <1%; 19% eran de la región de Asia oriental; y el 60% recibió paclitaxel.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína en comparación con pacientes aleatorizados con placebo con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína. La Tabla 53 y la Figura 6 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-407.

Tabla 53: Resultados de eficacia en KEYNOTE-407

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteína N=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteína N=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC 95%)	15,9 (13,2; NE)	11,3 (9,5; 14,8)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor p†	0,0017	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,2; 5,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	
Valor p†	<0,0001	
	n=101	n=103
Tasa de respuesta global‡		
ORR (IC 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (IC 95%)	23,6% (9,9; 36,4)	
Valor p§	0,0008	
Duración de la respuesta‡		
Mediana de duración de respuesta en	7,2 (2,4, 12,4+)	4,9 (2,0, 12,4+)

meses (rango)		
---------------	--	--

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank

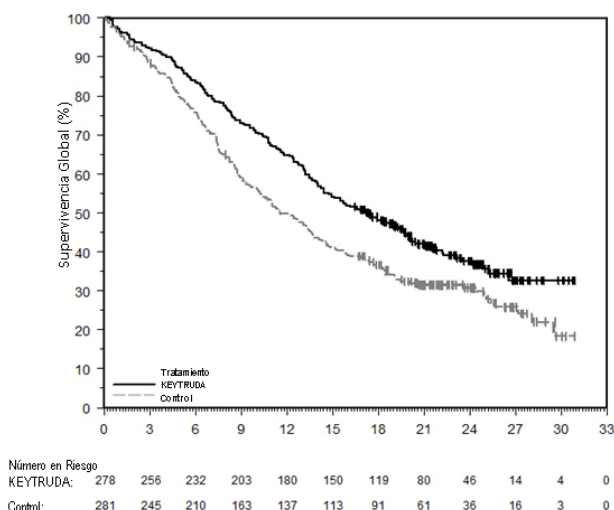
‡ El análisis primario de ORR y DoR se realizaron con los primeros 204 pacientes incluidos.

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

NE = no estimable

En el análisis final de OS especificado por el protocolo, la mediana en KEYTRUDA en combinación con carboplatino y el brazo de quimioterapia paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas fue de 17,1 meses (IC del 95%: 14,4, 19,9) en comparación con 11,6 meses (IC del 95%: 10,1, 13,7) en el placebo con carboplatino y el brazo de quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, con un HR de 0,71 (IC del 95%: 0,58, 0,88).

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en KEYNOTE-407*



*Basado en el análisis de OS final especificado por el protocolo

Tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico como agente único KEYNOTE-042

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-042, un ensayo comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto, conducido en 1274 pacientes con NSCLC estadio III, que no fueron candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o pacientes con NSCLC metastásico. Sólo fueron elegibles los pacientes cuyo tumor expresó PD-L1 (TPS $\geq$ 1% o mayor) mediante una prueba inmunohistoquímica validada que utilizó el kit pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 y quienes no hubieran recibido un tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. Los

pacientes con anormalidades tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requiriera una terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas a la iniciación del estudio no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por ECOG PS (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa), región geográfica (Asia Oriental frente a no-Asia Oriental) y expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50% vs. TPS 1 a 49%). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia que contuviera platino:

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 por un máximo de 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 200 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 por un máximo de 6 ciclos seguida de mantenimiento opcional con 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), toxicidad inaceptable o por 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 se encontraba clínicamente estable y obtenía beneficios clínicos según lo determinado por el investigador. El tratamiento con KEYTRUDA podría reiniciarse en el momento de la progresión posterior de la enfermedad y administrarse hasta por 12 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la OS en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% de NSCLC, el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 20% de NSCLC y la población general con TPS $\geq$ 1% de NSCLC. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron PFS y ORR en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% de NSCLC, el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 20% de NSCLC y la población general con TPS $\geq$ 1% de NSCLC según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% masculino; y 64% blanco, 30% asiático y 2% negro. Diecinueve

por ciento eran hispanos o latinos. El sesenta y nueve por ciento tenía ECOG PS de 1; 39% con histología escamosa y 61% con histología no escamosa; 87% tuvieron enfermedad M1 y 13% tuvieron estadio IIIA (2%) o estadio IIIB (11%) y que no fueron candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva según la evaluación del investigador; y 5% con metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenían TPS $\geq$ 50% NSCLC y 53% tenían TPS 1 a 49% NSCLC.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes (PD-L1 TPS $\geq$ 50%, TPS $\geq$ 20%, TPS $\geq$ 1%) aleatorizado a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 54 y la Figura 7 resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% y en todos los pacientes aleatorizados con TPS $\geq$ 1%.

Tabla 54: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS $\geq$ 1% y TPS $\geq$ 50%) en KEYNOTE-042.

	TPS ≥ 1%		TPS ≥ 50%	
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=637	Quimioterapia n=637	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=299	Quimioterapia n=300
OS				
Número de eventos (%)	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana en meses (IC 95%)	16,7 (13,9; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	20,0 (15,4; 24,9)	12,2 (10,4; 14,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,81 (0,71; 0,93)		0,69 (0,56; 0,85)	
Valor p †	0,0036		0,0006	
PFS				
Número de eventos (%)	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana en meses (IC 95%)	5,4 (4,3; 6,2)	6,5 (6,3; 7,0)	6,9 (5,9; 9,0)	6,4 (6,1; 6,9)
Índice de riesgo *. ‡ (IC 95%)	1,07 (0,94; 1,21)		0,82 (0,68; 0,99)	
Valor p †	. ‡		NS§	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR‡ (IC 95%)	27% (24; 31)	27% (23; 30)	39% (33,9; 45,3)	32% (26,8; 37,6)
Tasa de respuesta completa	0,5%	0,5%	0,7%	0,3%

Tasa de respuesta parcial	27%	26%	39%	32%
Duración de Respuesta				
% con duración ≥ 12 meses [¶]	47%	16%	42%	17%
% con duración ≥ 18 meses [¶]	26%	6%	25%	5%

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank; comparado a un límite de valor p de 0.0291

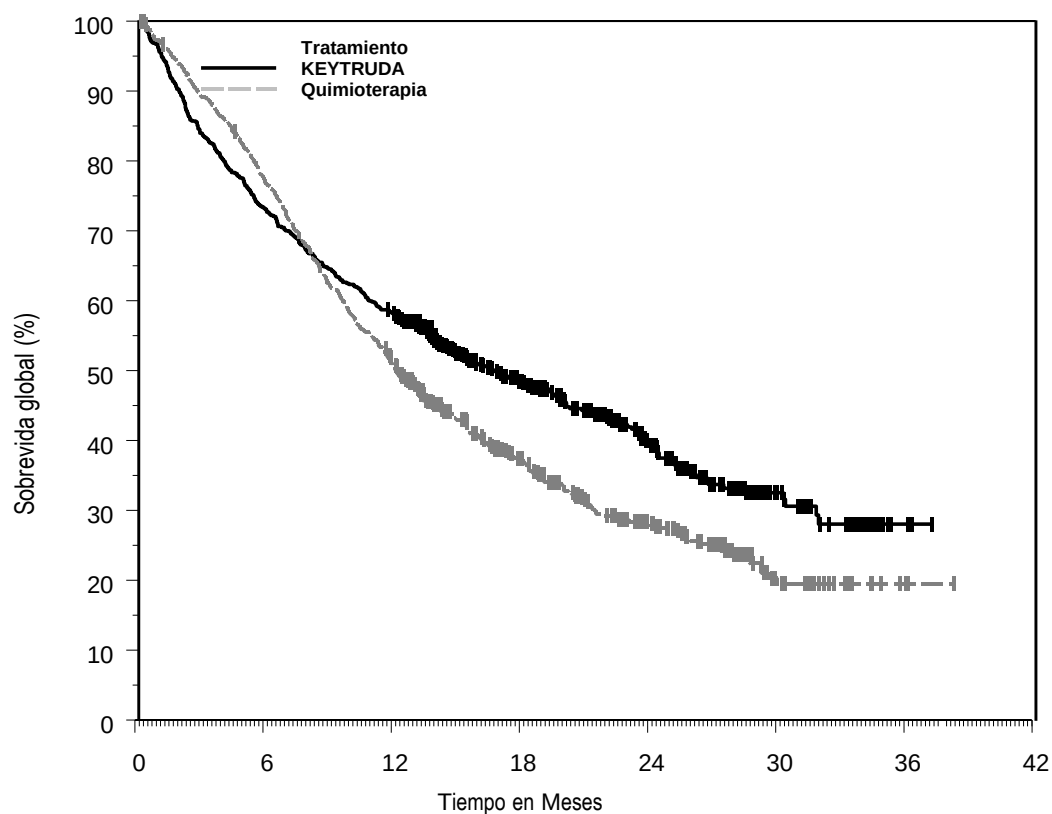
‡ No se evaluó la significación estadística como resultado del procedimiento de prueba secuencial para los criterios de valoración secundarios

§ No significativo en comparación con un límite de valor p de 0.0291

¶ Basado en la duración de la respuesta observada

Los resultados de todas las medidas de resultado de eficacia en el subgrupo de pacientes con PD-L1 TPS ≥ 20% de NSCLC fueron intermedios entre los resultados de aquellos con PD-L1 TPS ≥ 1% y aquellos con PD-L1 TPS ≥ 50%. En un análisis de subgrupo exploratorio preespecificado para pacientes con NSCLC con TPS 1-49%, la mediana de OS fue de 13,4 meses (IC 95%: 10,7; 18,2) para el grupo de pembrolizumab y 12,1 meses (IC 95%: 11,0; 14,0) en el grupo de quimioterapia, con un índice de riesgo de 0,92 (IC del 95%: 0,77, 1,11).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-042 (TPS ≥ 1%)



Número a Riesgo								
KEYTRUDA:	637	463	365	214	112	35	2	0
Quimioterapia:	637	485	316	166	88	24	1	0

KEYNOTE-024

La eficacia de KEYTRUDA también se investigó en KEYNOTE-024, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, activo-controlado en 305 pacientes no tratados previamente con NSCLC metastásico. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, excepto que solo los pacientes cuyos tumores tenían una expresión alta de PD-L1 (TPS del 50% o más) mediante un ensayo inmunohistoquímico con el kit de farmacología PD-L1 IHC 22C3 fueron elegibles. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia que contuviera platino:

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y 75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 1250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 y 75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 1250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 200 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de mantenimiento opcional con pemetrexed (para histologías no escamosas).

A los pacientes aleatorizados a la quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

El principal criterio de eficacia fue la PFS, evaluada por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Parámetros adicionales de eficacia fueron la OS y la ORR; evaluados por BICR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 65 años (rango: 33 a 90), 54% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 82% de raza blanca y 15% de raza asiática; 65% con ECOG PS de 1; 18% con histología escamosa y 82% con histología no escamosa y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Un total de 66 pacientes en el grupo de quimioterapia recibió KEYTRUDA en el momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en ambos, la PFS y OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La Tabla 55 y la Figura 8 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-024

Tabla 55: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		

Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NR)	6,0 (4,2; 6,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor p (estratificado por log-rank)	<0,001	
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Mediana, en meses (IC 95%)†	30,0 (18,3; NR)	14,2 (9,8; 19,0)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,60 (0,41; 0,89)	
Valor p (estratificado por log-rank)	0,005 †	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Tasa de Respuesta completa	4%	1%
Tasa de Respuesta parcial	41%	27%
Valor p (Miettenen-Nurminen)	0,001	
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)

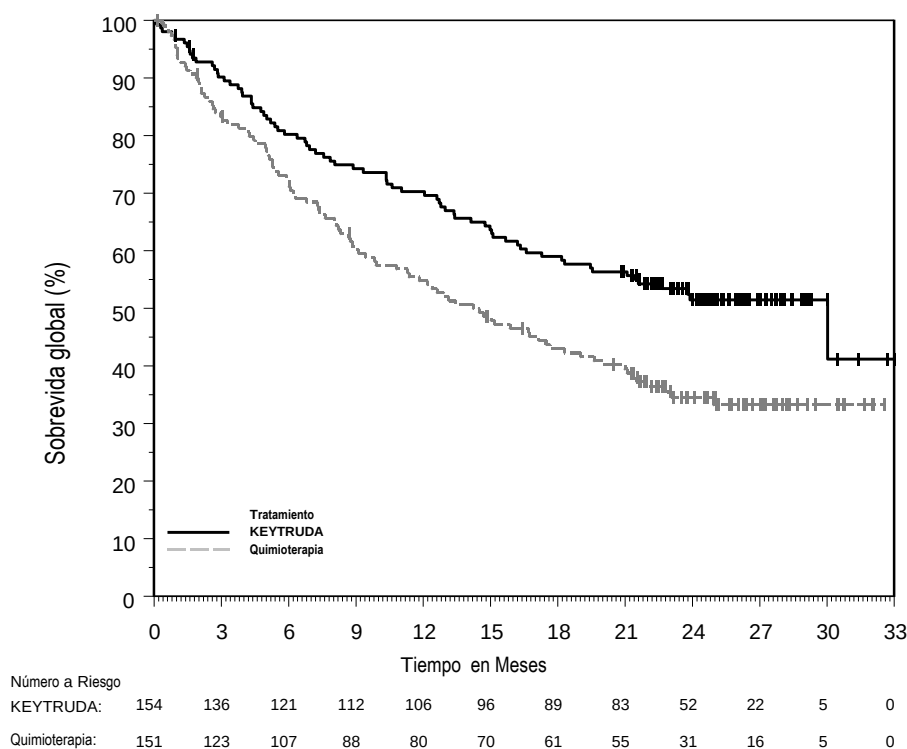
* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado para el análisis interino

† El valor p se compara con 0,0118 del valor alfa asignado para este análisis provisional.

NR = No se alcanzó.

† Basado en el análisis del OS final especificado en el protocolo realizado en 169 eventos que ocurrieron 14 meses después del análisis interino

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en KEYNOTE-024*



* Basado en el protocolo especificado, el análisis final del sistema operativo realizado en 169 eventos, que se produjo 14 meses después del análisis provisional

NSCLC con tratamiento previo

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-010, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo en 1033 pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contuviera platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles tuvieron un TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, mediante un ensayo inmunohistoquímico validado utilizando el kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (expresión de PD-L1 TPS $\geq$ 50% frente a TPS = 1-49%), ECOG PS (0 frente a 1) y región geográfica (Asia Oriental vs. Asia no Oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir 2 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA se les permitió continuar hasta que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención

urgente o se produjera con una disminución en el estado general o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes, o hasta por 24 meses sin progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y la PFS, evaluadas por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% y la población global con TPS $\geq$ 1%. Parámetros adicionales de eficacia fueron: la ORR y DoR en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% y la población global con TPS $\geq$ 1%.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana de 63 años (rango: 20 a 88), 42% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 72% de raza blanca y 21% de raza asiática; 66% con ECOG PS de 1; 43% con expresión tumoral de PD-L1 alta; 21% con histología escamosa, 70% con histología no escamosa y 8% con histología mixta, de otro tipo o desconocida; 91% con enfermedad metastásica (M1); 15% con antecedentes de metástasis cerebrales; y 8% y 1% con anormalidades genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada con platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

Las Tablas 56 y 57 y la Figura 9 resumen los resultados de eficacia en el subgrupo con la población que presentaba TPS $\geq$ 50% y en todos los pacientes, respectivamente.

Tabla 56: Resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq$ 50% en KEYNOTE-010

Criterios de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=151	DOCETAXEL 75 mg/m ² cada 3 semanas n=152
OS			
Muertes (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Mediana, en meses (IC 95%)	14,9 (10,4; NR)	17,3 (11,8; NR)	8,2 (6,4; 10,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
Valor p (estratificado por log-rank)	<0,001	<0,001	---
PFS			
Eventos (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Mediana, en meses (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---

Valor p (estratificado por log-rank)	<0,001	<0,001	---
Tasa de respuesta objetiva			
ORR † (IC 95%)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Valor p (Miettenen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+; 16,8+)	NR (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

Tabla 57: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥ 1%) en KEYNOTE-010

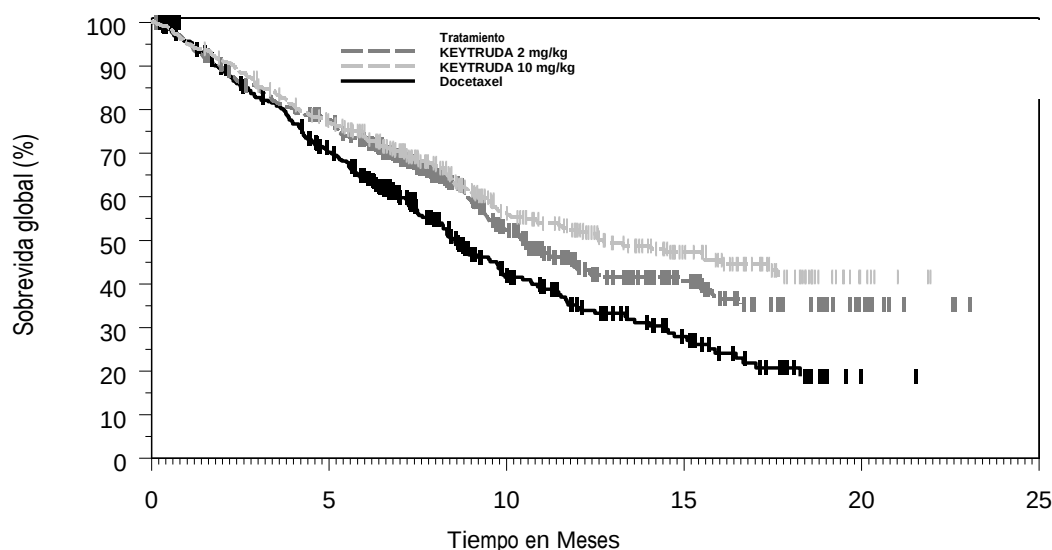
Criterios de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=346	Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=343
OS			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
PFS			
Eventos (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Mediana, en meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,068	0,005	---
Tasa de respuesta objetiva			
ORR † (IC 95%)	18% (14; 23)	19% (15; 23)	9% (7; 13)
Valor p (Miettenen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+; 20,1+)	NR (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia global en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%)



Número a 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

Cáncer de Cabeza y Cuello escamoso

Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o no resecable

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado por activos, realizado en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica o con enfermedad recurrente que era considerado incurable por las terapias locales. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los dos años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por la expresión del tumor PD-L1 (TPS $\geq$ 50% o $<$ 50%) de acuerdo con el kit pharmDx IHC 22C3 PD-L1, estado del VPH según p16 IHC (positivo o negativo) y ECOG PS (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas.
- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU 1000 mg/m²/día como infusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)

- Cetuximab 400 mg/m² por vía intravenosa como la dosis inicial, luego 250 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana, carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU 1000 mg/m²/día como infusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que se definió una progresión de la enfermedad según criterios RECIST v1.1 determinado por el investigador, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en la Semana 9 y luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido de cada 9 semanas hasta los 24 meses. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado de PD-L1 del tumor de los pacientes de acuerdo con la CPS mediante el uso del kit farmacológico PD-L1 IHC 22C3 utilizando las muestras de tumores utilizadas para la aleatorización.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), evaluado 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 del estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94), 36% de 65 o más; 83% hombres; 73% blancos, 20% asiáticos y 2,4% negros; El 61% tenía ECOG PS de 1; y el 79% eran o habían sido fumadores. El veintidós por ciento de los tumores de los pacientes eran positivos al VPH, el 23% tenía PD-L1 TPS $\geq 50\%$ y el 95% tenía enfermedad en 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 una expresión de CPS de PD-L1 ≥ 1 y el 43% tenía CPS ≥ 20 .

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con la quimioterapia en comparación con los aleatorizados a cetuximab en combinación con la quimioterapia en un análisis provisional preespecificado en la población general. La Tabla 58 y la Figura 10 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Tabla 58: Resultados de eficacia* para KEYTRUDA con platino/FU en KEYNOTE-048

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=281	Cetuximab Platino FU n=278
OS		
Número (%) de pacientes con evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana en meses (IC 95%)	13,0 (10,9; 14,7)	10,7 (9,3; 11,7)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	0,77 (0,63; 0,93)	
Valor p [‡]	0,0067	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (87%)	253 (91%)
Mediana en meses (IC 95%)	4,9 (4,7; 6,0)	5,1 (4,9; 6,0)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	0,92 (0,77; 1,10)	
Valor p [‡]	0,3394	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR§ (IC 95%)	36% (30,0; 41,5)	36% (30,7; 42,3)
Tasa de respuesta completa	6%	3%
Tasa de respuesta parcial	30%	33%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6,7 (1,6+; 30,4+)	4,3 (1,2+; 27,9+)

*

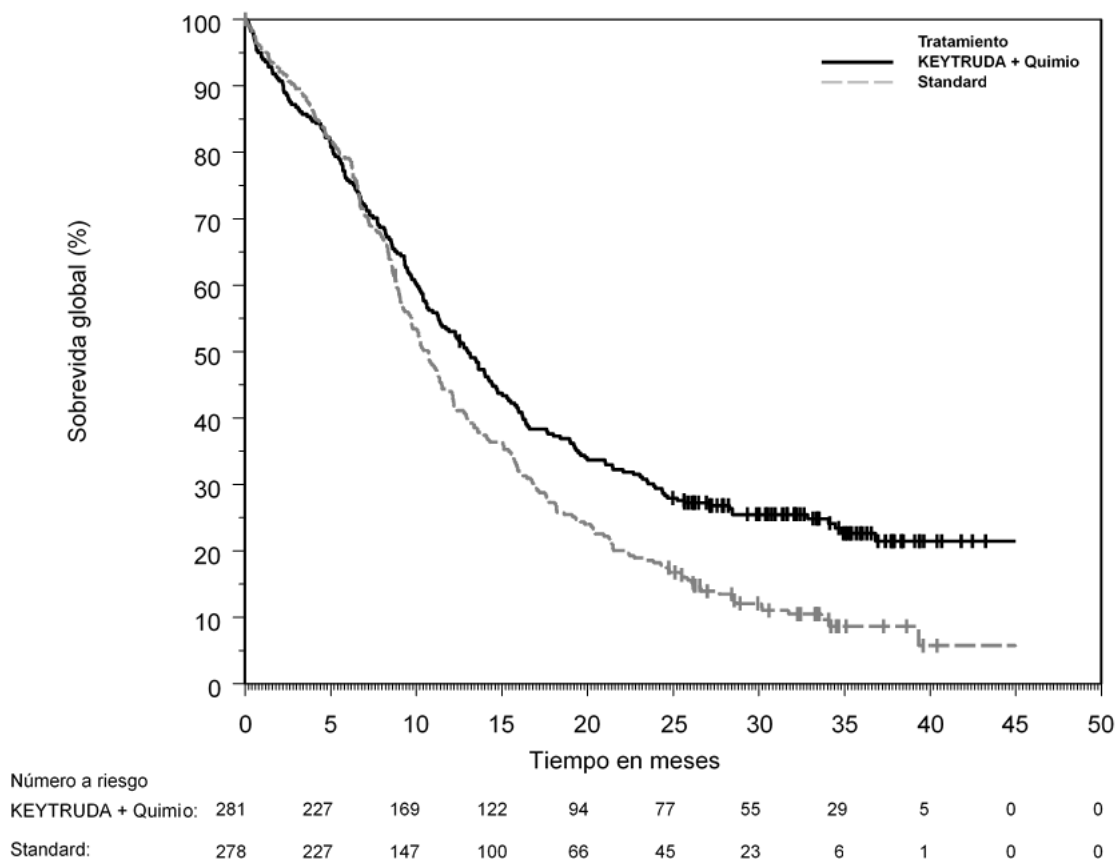
[†] Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

[‡] Basado en estratificación por log-rank

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

En el análisis final preespecificado de OS para la población ITT, el índice de riesgo fue 0,72 (IC del 95%: 0,60; 0,87). Además, KEYNOTE-048 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (HR = 0,65; IC del 95%: 0,53; 0,80) y CPS ≥ 20 (HR = 0,60; IC 95%: 0,45; 0,82).

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global para KEYTRUDA más platino/FU en KEYNOTE-048*



*Al momento del análisis final del protocolo especificado

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

La Tabla 59 resume los resultados de eficacia para KEYTRUDA como monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC y CPS ≥ 20 HNSCC. La Figura 11 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC.

**Tabla 59: Resultados de eficacia* para KEYTRUDA como monoterapia en KEYNOTE-048
(CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20)**

Criterios de valoración	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 pacientes con evento (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana en meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,9)	10,3 (9,0;11,5)	14,9 (11,6; 21,5)	10,7 (8,8; 12,8)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)		0,61 (0,45; 0,83)	
Valor p [‡]	0,0171		0,0015	
PFS				
Número de pacientes con evento (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 5,8)	3,4 (3,2; 3,8)	5,0 (4,8; 6,2)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	1,15 (0,95; 1,38)		0,97 (0,74; 1,27)	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR§ (IC 95%)	19% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)	23% (16,4; 31,4)	36% (27,6; 45,3)
Tasa de respuesta Completa	5%	3%	8%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	32%	16%	33%
Duración de la Respuesta				
Mediana en meses (rango)	20,9 (1,5+; 34,8+)	4,5 (1,2+; 28,6+)	20,9 (2,7; 34,8+)	4,2 (1,2+; 22,3+)

* Resultados al momento del análisis interino preespecificado.

[†] Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

[‡] Basado en estratificación por log-rank.

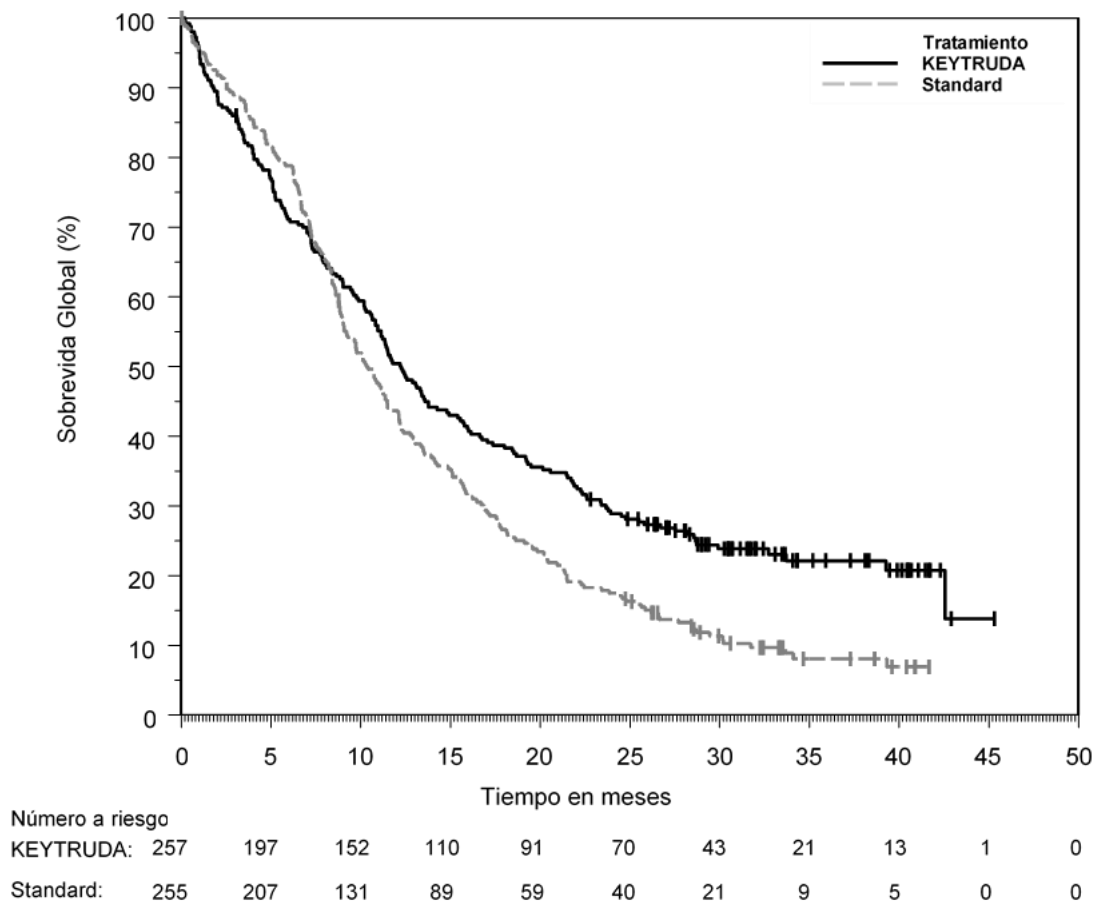
§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

En el análisis final preespecificado de OS que compara KEYTRUDA como agente único con cetuximab en combinación con quimioterapia, el índice de riesgo para el subgrupo de pacientes

con CPS ≥ 1 fue de 0,74 (95% IC: 0,61; 0,90) y el índice de riesgo para el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 20 fue 0,58 (IC del 95%: 0,44; 0,78).

En un análisis de subgrupo exploratorio para pacientes con CPS 1-19 HNSCC al momento del análisis final de OS preespecificado, la mediana de OS fue de 10,8 meses (IC 95%: 9,0, 12,6) para KEYTRUDA como monoterapia y 10,1 meses (IC 95%: 8,7, 12,1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con un índice de riesgo de 0,86 (IC del 95%: 0,66; 1,12).

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global de KEYTRUDA como monoterapia en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1)*



*Al momento del análisis final del protocolo especificado

HNSCC recurrente metastásico o no resecable tratado previamente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-012, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples en el que se enrolaron 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia que contuviera platino administrada para el HNSCC recurrente o metastásico o después de una quimioterapia que contuviera platino administrada como parte de una terapia de inducción concurrente o adyuvante. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección que requiriera inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o ECOG PS ≥ 2 no fueron admitidos.

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución del estado general o se confirmara al menos después de 4 semanas con imágenes repetidas. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad se trataron hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión de la enfermedad posterior y administrarse hasta durante 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 8 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, evaluado por BICR y la DoR.

Las características basales de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana de 60 años (32% de 65 o más); 82% de sexo masculino; 75% de raza blanca, 16% de raza asiática y 6% de raza negra; el 87% tenía enfermedad estadio M1; el 33% tenía tumores positivos para HPV; el 63% había recibido cetuximab previamente; el 29% tenía un estado de desempeño ECOG PS de 0 y el 71% de 1; la mediana para líneas de terapia previas administradas para tratar el HNSCC fue 2.

La ORR fue del 16% (IC 95%: 11, 22) con una tasa de respuesta completa del 5%. El tiempo mediano de seguimiento fue de 8,9 meses. Entre los 28 pacientes que respondieron, la mediana de la DoR no se había alcanzado (rango 2,4+ a 27,7 meses); 23 pacientes tuvieron respuestas de 6 meses o más. La ORR y la DoR fueron similares, independientemente del régimen de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas) o el estado de HPV.

Linfoma Hodgkin Clásico

KEYNOTE-204

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-204, un estudio controlado activo, abierto y aleatorizado realizado en 304 pacientes con cHL recidivante o refractario. El estudio enroló a adultos con enfermedad en recaída o resistente al tratamiento después de al menos un régimen de quimioterapia con múltiples agentes. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg / kg por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta una toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o un máximo de 35 ciclos (hasta aproximadamente 2 años). La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. La aleatorización se estratificó según el estado de HSCT autólogo previo (sí frente a no) y el estado de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario vs. a recaída <12 meses después de la finalización vs. a recaída ≥ 12 meses después de la finalización). El criterio de valoración principal de eficacia fue la PFS según la evaluación del BICR utilizando los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional de 2007.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 35 años (rango: 18 a 84); 57% hombres; 77% blancos, 9% asiáticos, 3,9% negros. La mediana del número de terapias previas fue 2 (rango: 1 a 10) en la rama de KEYTRUDA y 3 (rango: 1 a 11) en la rama BV, con un 18% en ambas ramas con 1 línea previa. El 42% de los pacientes era refractario a la última terapia previa, el 29% tenía enfermedad refractaria primaria, el 37% tenía un HSCT autólogo previo, el 5% había recibido VB antes y el 39% había recibido radioterapia previa.

La eficacia se resume en la Tabla 60 y la Figura 12.

Tabla 60: Resultados de eficacia en pacientes con cHL en KEYNOTE-204

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=151	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg cada 3 semanas n=153
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	81 (54%)	88 (58%)
Mediana en meses (IC 95%)*	13,2 (10,9; 19,4)	8,3 (5,7; 8,8)
Índice de riesgo † (IC 95 %)	0,65 (0,48; 0,88)	
Valor p ‡	0,0027	
Tasa de respuesta objetiva		

ORR [§] (IC 95%)	66% (57; 73)	54% (46; 62)
Respuesta completa	25%	24%
Respuesta parcial	41%	30%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)*	20,7 (0,0+; 33,2+)	13,8 (0,0+; 33,9+)

* Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

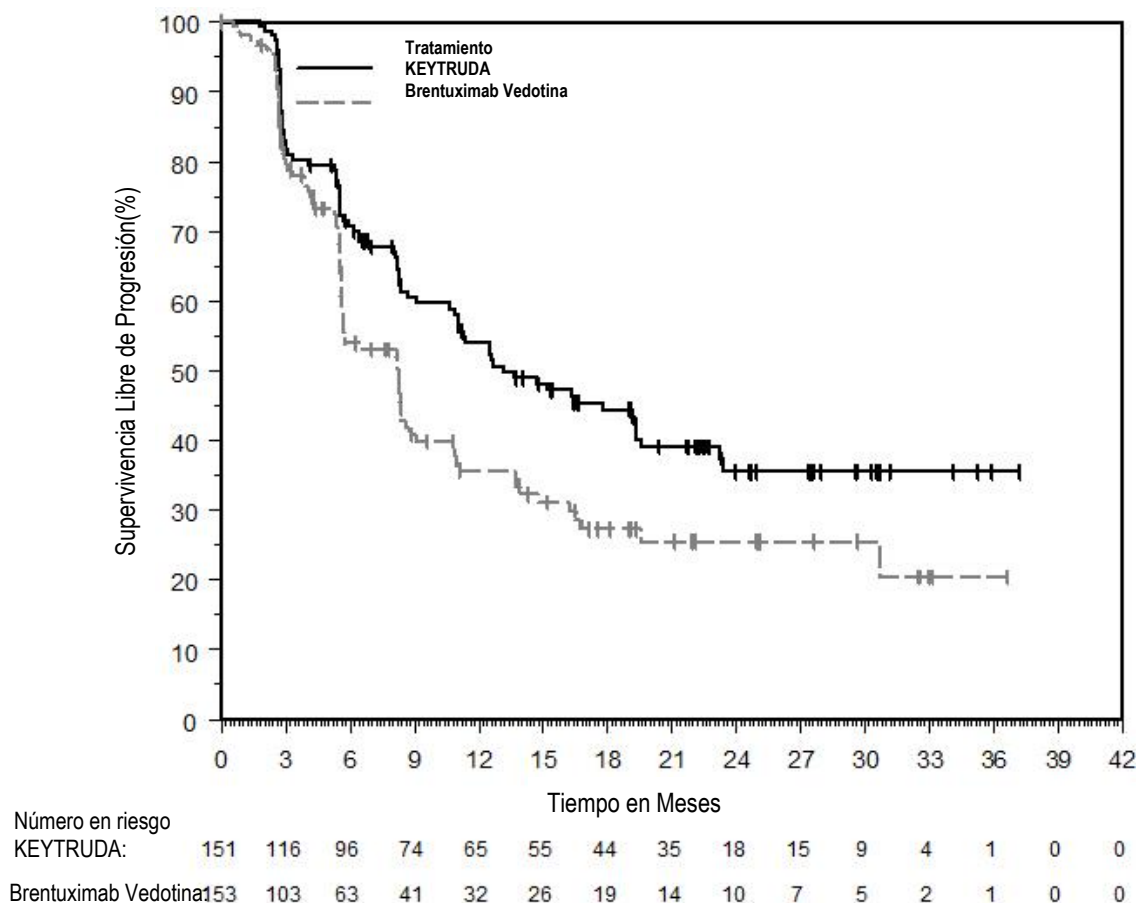
† Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox.

‡ Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado. Valor p unilateral, con un límite preespecificado de 0,0043.

§ La diferencia en la ORR no es estadísticamente significativa.

+ Denota un valor censurado.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-204



KEYNOTE-087

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-087, un ensayo multicéntrico, no aleatorio, abierto en 210 pacientes con cHL recidivante o refractario. Los pacientes con neumonitis activa no

infecciosa, un HSCT alogénico en los últimos 5 años (o más de 5 años, pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o una infección activa que requiriera terapia sistémica no fueron elegibles para el estudio. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad, o hasta 24 meses en pacientes que no hubieran progresado. La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Los criterios de eficacia primarios (ORR, Tasa de respuesta completa y DoR) se evaluaron por BICR de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) de 2007.

Las características basales de la población del estudio fueron: edad mediana de 35 años (rango: 18 a 76), 9% 65 años o más; 54% masculinos; 88% blancos y 49% ECOG PS 0 y el 51% de 1. La mediana del número de tratamientos previos administrados para tratar el cHL fue de 4 (rango 1 a 12). Cincuenta y ocho por ciento eran refractarios a la última terapia anterior, incluyendo 35% con enfermedad refractaria primaria y 14% cuya enfermedad era refractaria a todos los regímenes anteriores. El sesenta y uno por ciento de los pacientes habían sido sometidos a HSCT autólogo previo, el 83% habían recibido previamente brentuximab vedotin y el 36% de los pacientes tenían radioterapia previa.

Los resultados de eficacia para el estudio KEYNOTE-087 se resumen en la Tabla 61.

Tabla 61: Resultados de Eficacia en pacientes con cHL en KEYNOTE-087

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=210*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR %, (IC 95%)	69% (62; 75)
Tasa de Respuesta Completa	22%
Tasa de Respuesta Parcial	47%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	11,1 (0,0+; 11,1) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9.4 meses.

† Basado en pacientes (n=145) con respuesta según revisión independiente.

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-170, en un estudio multicéntrico, abierto, de rama única en 53 pacientes con PMBCL recidivante o refractario enrolados. Los pacientes no fueron elegibles si tenían neumonitis no infecciosa activa, HSCT alogénico en los últimos 5 años (o ≥ 5 años, pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o una infección activa que requiriera terapia sistémica. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o la progresión documentada de la enfermedad, o por hasta 24 meses para los pacientes que no progresaran. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron cada 12 semanas y se evaluaron por BICR de acuerdo con los criterios IWG revisados de 2007. Los criterios de valoración de eficacia fueron ORR y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 33 años (rango: 20 a 61 años); 43% hombres; 92% blanco y 43% ECOG PS de 0 y 57% ECOG PS de 1. La mediana del número de líneas previas de terapia administradas para el tratamiento de PMBCL fue de 3 (rango 2 a 8). Treinta y seis por ciento tenían enfermedad refractaria primaria, 49% tenían enfermedad recurrente refractaria a la última terapia anterior, y 15% tenían recaída sin tratar. El 26% de los pacientes se había sometido a un HSCT autólogo previo y el 32% de los pacientes recibió radioterapia previa. Todos los pacientes habían recibido rituximab como parte de una línea previa de terapia.

Para los 24 respondedores, el tiempo medio hasta la primera respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) fue de 2,8 meses (rango de 2,1 a 8,5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 62.

Tabla 62: Resultados de eficacia en pacientes con PMBCL en KEYNOTE-170

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=53*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	45% (32; 60)
Tasa de Respuesta completa	11%
Tasa de Respuesta parcial	34%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,1+; 19,2+) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9,7 meses.

† Basado en pacientes (n=24) con respuesta según revisión independiente.

NR = No alcanzado.

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir platino

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-052, un estudio multicéntrico, abierto, de una única rama en 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que tenían una o más comorbilidades, incluyendo pacientes que no fueron aptos para recibir quimioterapia conteniendo algún platino. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra afección que requiera inmunosupresión. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta que la toxicidad se hizo inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión hubiera sido sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR y DoR evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: la mediana de edad de 74 años, 77% hombres y 89% fueron blancos. Ochenta y siete por ciento presentaba enfermedad en estadio M1, y el 13% M0. Ochenta y uno por ciento de los pacientes presentaba un tumor primario en el tracto bajo, y 19% presentaba un tumor primario en el tracto alto. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba metástasis viscerales, incluyendo 21% de metástasis hepática. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min, 32% ECOG PS de 2, 9% ECOG PS de 3 y un aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min y 9% tenía uno o más de insuficiencia cardíaca Clase III, Neuropatía periférica de grado 2 o superior y pérdida auditiva de grado 2 o superior.

Noventa por ciento de los pacientes no recibieron tratamiento previo y 10% recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa basada en platino.

El tiempo mediano de seguimiento para los 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 11,4 meses (rango de 0,1 a 63.8 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 63.

Tabla 63: Resultados de eficacia en KEYNOTE-052

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
	Todos los sujetos n=370
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	29% (24; 34)
Tasa de respuesta completa	10%
Tasa de respuesta parcial	20%
Duración de respuesta	
Mediana en meses (rango)	33,4 (1,4+; 60,7+)

+ Indica respuesta en curso.

Pacientes con Carcinoma urotelial previamente no tratado aptos para recibir platino

La eficacia de KEYTRUDA para el tratamiento de primera línea en pacientes aptos para recibir platino con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico se investigó en el estudio KEYNOTE-361, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activo en 1010 pacientes sin tratamiento previo. La seguridad y eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia basada en platino para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratados previamente no se ha establecido.

El estudio comparó KEYTRUDA con o sin quimioterapia basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) con quimioterapia basada en platino sola. Entre los pacientes que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia basada en platino, 44% recibió cisplatino y 56% recibió carboplatino.

El estudio no cumplió con sus principales resultados de eficacia de la mejoría de la PFS o OS en la rama de KEYTRUDA más quimioterapia en comparación con la rama de quimioterapia sola.

Resultados de eficacia adicionales, incluyendo mejora de la OS en la rama de KEYTRUDA como monoterapia, no pudo ser testado formalmente.

Carcinoma urotelial previamente tratado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-045, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado en 542 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con progresión durante o luego de quimioterapia basada en platino. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la quimioterapia de elección del investigador, todas administradas por vía intravenosa con el régimen cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=90), docetaxel 75 mg/m² (n=92), o vinflunina 320 mg/m² (n=90). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión hubiera sido sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y PFS evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Parámetros adicionales de eficacia fueron ORR evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: edad mediana de 66 años (rango: 26 a 88), 58% edad 65 o más; 74% hombres; 72% blancos y 23% asiáticos; 42% ECOG PS de 0 y 56% ECOG PS de 1; y 96% con estadio de enfermedad M1 y 4% con estadio de enfermedad M0. Ochenta y siete por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo el 34% con metástasis hepáticas. Ochenta y seis por ciento presentaba un tumor primario en el tracto inferior y el 14% presentaba un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes presentaba progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa conteniendo platino. Veinte y uno por ciento habían recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Setenta y seis por ciento de los pacientes habían recibido cisplatino previamente, 23% habían recibido carboplatino previamente, y 1% había sido tratado con otros regímenes basados en platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y quimioterapia en lo que respecta a PFS. El tiempo mediano de seguimiento en este estudio fue de 9,0 meses (rango de 0,2 a 20,8 meses). La tabla 64 y la Figura 13 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-045.

Tabla 64: Resultados de eficacia en KEYNOTE-045

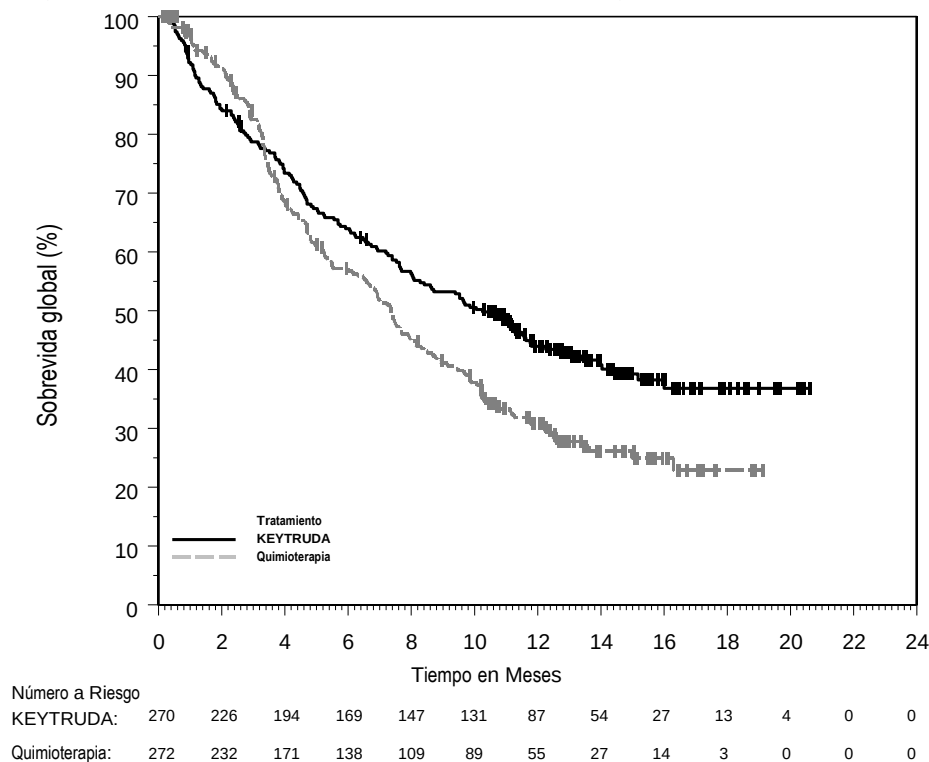
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Muertes (%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses (IC 95%)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,73 (0,59; 0,91)	
Valor p (estratificado por log-rank)	0,004	
PFS por BICR		
Eventos (%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana en meses (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,98 (0,81; 1,19)	
Valor p (estratificado por log-rank)	0,833	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
Tasa de respuesta completa	7%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	8%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0,002	
Mediana de duración de la respuesta en Meses (rango)	NR (1,6+; 15,6+)	4.3 (1,4+; 15,4+)

* Índice de riesgo (KEYT RUDA comparado a quimioterapia) basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox.

+ Indica respuesta en curso.

NR = no alcanzado.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-045



Cáncer de vejiga no musculo-invasivo de alto riesgo que no responde a BCG

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto, de brazo único en 96 pacientes con cáncer de vejiga no musculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC) que no respondieran a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares que no fueran elegibles o hubieran optado por no someterse a una cistectomía. El NMIBC de alto riesgo no respondedor a la BCG se definió como enfermedad persistente a pesar de la terapia adecuada con BCG, la recurrencia de la enfermedad después de un estadio inicial libre de tumor después de la terapia con BCG adecuada o la enfermedad T1 después de un curso de inducción único de BCG.

La terapia adecuada con BCG se definió como la administración de al menos cinco de seis dosis de un ciclo de inducción inicial más cualquiera de: al menos dos de tres dosis de terapia de mantenimiento o al menos dos de seis dosis de un segundo ciclo de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes habían sido sometidos a resección transuretral del tumor de vejiga (TURBT, por sus siglas en inglés) para eliminar toda la enfermedad resecable (componentes Ta y T1). Se permitió el CIS residual (componentes Tis) no susceptibles de resección completa. El

ensayo excluyó a pacientes con carcinoma urotelial con invasión muscular (es decir T2, T3, T4) no resecable localmente avanzado o metastásico, carcinoma concurrente de células transicionales del urotelio no músculo invasivo extravesical (es decir, uretra, uréter o pelvis renal), o enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente o enfermedad progresiva. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 12 semanas durante dos años y luego cada 24 semanas durante tres años, y los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. Los principales criterios de evaluación de eficacia fueron la respuesta completa (según lo definido por los resultados negativos para la cistoscopia (con TURBT/biopsias, según corresponda), citología de orina y tomografía computarizada urográfica (CTU)) y la DoR.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 73 años (rango: 44 a 92); 44% de edad $\geq$ 75; 84% hombres; 67% blanco; y 73% y 27% con un estado de desempeño ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón tumoral al ingreso al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS solo (63%). El estado basal de la enfermedad de alto riesgo de NMIBC fue 27% persistente y 73% recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 28,0 meses (rango: 4,6 a 40,5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 65.

Tabla 65: Resultados de eficacia en KEYNOTE-057

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=96
Tasa de Respuesta Completa (IC 95%)	41% (31; 51)
Duración de la Respuesta *	
Mediana en meses (rango)	16,2 (0,0+; 30,4+)
% (n) con duración $\geq$ 12 meses	46% (18)

* Basado en pacientes (n = 39) que lograron una respuesta completa; refleja el período desde el momento en que se logró la respuesta completa.

+ Denota respuesta en curso.

Cáncer ligado a Inestabilidad microsatelital alta o deficiencia en la reparación de ADN

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en pacientes con tumores sólidos ligados a MSI-H o deficientes en reparación de apareamiento (dMMR) enrolados en uno de cinco ensayos no controlados, abiertos, multi-cohorte, multicéntricos y de una sola rama.

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles en ninguno de los cinco ensayos. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriese intervención urgente u ocurriera con una disminución del PS. Se administró un máximo de 24 meses de tratamiento con KEYTRUDA. Para el propósito de la evaluación de la actividad antitumoral en estos 5 ensayos, los principales criterios de evaluación de eficacia fueron ORR evaluadas por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, “, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y DoR.

Tabla 66: Estudios en MSI-H

Estudio	Diseño y población de pacientes	Número de pacientes	Ensayo de MSI-H/dMMR	Dosis	Tratamiento previo
KEYNOTE-016	- prospectivo, iniciado por investigador 6 centros - pacientes con CRC u otro tumor	28 CRC 30 no-CRC	IHC o PCR local	10 mg/kg cada 2 semanas	- CRC: ≥ 2 tratamientos previos - Non-CRC: ≥ 1
KEYNOTE-164	- prospectivo internacional multicéntrico - CRC	61	IHC o PCR local	200 mg cada 3 semanas	fluoropirimidina, oxaliplatino, e irinotecan +/- anti-VEGF/EGFR
KEYNOTE-012	pacientes identificados retrospectivamente con cáncer de mama triple negativo, gástrico o de vejiga PD-L1-positivos	6	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥ 1 tratamiento previo
KEYNOTE-028	pacientes identificados retrospectivamente con cáncer de: esófago, biliar, de mama, endometrial o CRC, PD-L1 positivos	5	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥ 1 tratamiento previo

KEYNOTE-158	• enrolamiento prospectivo internacional, multicéntrico de pacientes con MSI-H / dMMR no-CRC • pacientes identificados retrospectivamente que se enrolaron en cohortes de tumores raros específicos no CRC	19	IHC o PCR local (PCR central para pacientes en cohortes de tumores raros no-CRC)	200 mg cada 3 semanas	≥ 1 tratamiento previo
Total		149			

CRC = cáncer colorrectal.

PCR = Reacción en cadena de polimerasa.

IHC = inmunohistoquímica.

Se identificó un total de 149 pacientes con cáncer MSI-H o dMMR en los cinco estudios clínicos. Entre estos 149 pacientes, las características iniciales fueron: mediana de edad de 55 años (36% de 65 años o más); 56% hombres; 77% blancos, 19% asiáticos y 2% negros; y 36% ECOG PS 0 o 64% ECOG PS de 1. El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 2% tenían enfermedad localmente avanzada irresecable. La mediana del número de terapias previas para la enfermedad metastásica o irresecable fue de dos. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes con CRC metastásico y el 53% de los pacientes con otros tumores sólidos recibieron dos o más líneas previas de tratamiento.

La identificación del estado del tumor como MSI-H o dMMR para la mayoría de los pacientes (135/149) se determinó prospectivamente mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrolladas localmente en laboratorio para pruebas del estado MSI-H o por ensayo de inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Catorce de los 149 pacientes fueron identificados retrospectivamente como MSI-H al analizar muestras tumorales de un total de 415 pacientes usando una prueba de PCR desarrollada por un laboratorio central. Cuarenta y siete pacientes tenían cánceres ligados a dMMR identificado por IHC, 60 tenían MSI-H identificado por PCR, y 42 fueron identificados con ambas pruebas.

Las tablas 67 y 68 resumen los resultados de eficacia

Tabla 67: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer MSI-H/dMMR

Críterio de valoración	KEYTRUDA
	n=149

Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	39,6% (31,7; 47,9)
Tasa de respuesta completa	7,4%
Tasa de respuesta parcial	32,2%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,6+; 22,7+)
% con duración ≥ 6 meses	78%

NR = no alcanzado.

Tabla 68: Respuesta por tipo de tumor

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%)	IC 95%	Duración de la respuesta rango (meses)
Cáncer colorrectal (CRC)	90	32 (36%)	(26%; 46%)	(1,6+; 22,7+)
No-CRC	59	27 (46%)	(33%; 59%)	(1,9+; 22,1+)
Cáncer Endometrial	14	5 (36%)	(13%; 65%)	(4,2+; 17,3+)
Cáncer biliar	11	3 (27%)	(6%; 61%)	(11,6+; 19,6+)
Cáncer gástrico o de la unión GE	9	5 (56%)	(21%; 86%)	(5,8+; 22,1+)
Cáncer pancreático	6	5 (83%)	(36%; 100%)	(2,6+; 9,2+)
Cáncer de intestino delgado	8	3 (38%)	(9%; 76%)	(1,9+; 9,1+)
Cáncer de mama	2	PR, PR		(7,6; 15,9)
Cáncer de próstata	2	PR, SD		9,8+
Cáncer de vejiga	1	NE		
Cáncer de esófago	1	PR		18,2+
Sarcoma	1	PD		
Cáncer de tiroides	1	NE		
Adenocarcinoma retroperitoneal	1	PR		7,5+
Cáncer de pulmón de células pequeñas	1	CR		8,9+

Cáncer de células renales	1	PD	
---------------------------	---	----	--

CR = Respuesta completa.

PR = Respuesta parcial.

SD = Enfermedad estable.

PD = Enfermedad progresiva.

NE = no evaluable.

Cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital alta o deficiencia en la reparación de ADN

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-177, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo que reclutó a 307 pacientes con CRC MSI-H o dMMR irresecable o metastásico sin tratar previamente. El estado tumoral de MSI-H o dMMR se determinó localmente mediante la reacción en cadena de la 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 la elección del investigador de 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 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.

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. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la PFS (según la evaluación de BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) y OS. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron ORR y DoR.

Se enroló y aleatorizó a un total de 307 pacientes 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 1; y el 27% recibió quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa. De los 154 pacientes asignados al azar para recibir quimioterapia, 143 recibieron quimioterapia según el protocolo. De los 143 pacientes, el 56% recibió mFOLFOX6, el 44% recibió FOLFIRI, el 70% recibió bevacizumab más mFOLFOX6 o FOLFIRI y el 11% recibió cetuximab más mFOLFOX6 o FOLFIRI.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de supervivencia general. Sesenta por ciento de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia se habían cruzado para recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1 incluyendo KEYTRUDA. La mediana del tiempo de seguimiento al análisis final fue de 38,1 meses (rango: 0,2 a 58,7 meses). La Tabla 69 y la Figura 14 resumen las medidas de eficacia clave para KEYNOTE-177.

Tabla 69: Resultados de eficacia en pacientes con CRC MSI-H o dMMR en KEYNOTE-177

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (IC 95%)	16,5 (5,4; 32,4)	8,2 (6,1; 10,2)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,80)	
Valor p [†]	0,0004	
Sobrevida general[‡]		
Número de pacientes con evento (%)	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,74 (0,53; 1,03)	
Valor p [§]	0,0718	
Tasa de Respuesta Objetiva[¶]		
ORR (IC 95%)	44% (35,8; 52,0)	33% (25,8; 41,1)

Tasa de Respuesta completa	11%	4%
Tasa de Respuesta parcial	33%	29%
Duración de la Respuesta^{†‡}		
Mediana en meses (rango)	NR (2,3+; 41,4+)	10,6 (2,8; 37,5+)
% con duración ≥ 12 meses [‡]	75%	37%
% con duración ≥ 24 meses [‡]	43%	18%

* Basado en el modelo de regresión de Cox.

† Valor p bilateral pasado en la prueba de log-rank (comparado a nivel de significancia de 0,0234).

‡ Análisis final de supervivencia general

§ Valor p bilateral basado en la prueba de log-rank (comparado a nivel de significancia de 0,0492).

¶ Basado en la respuesta confirmada por la revisión de BICR.

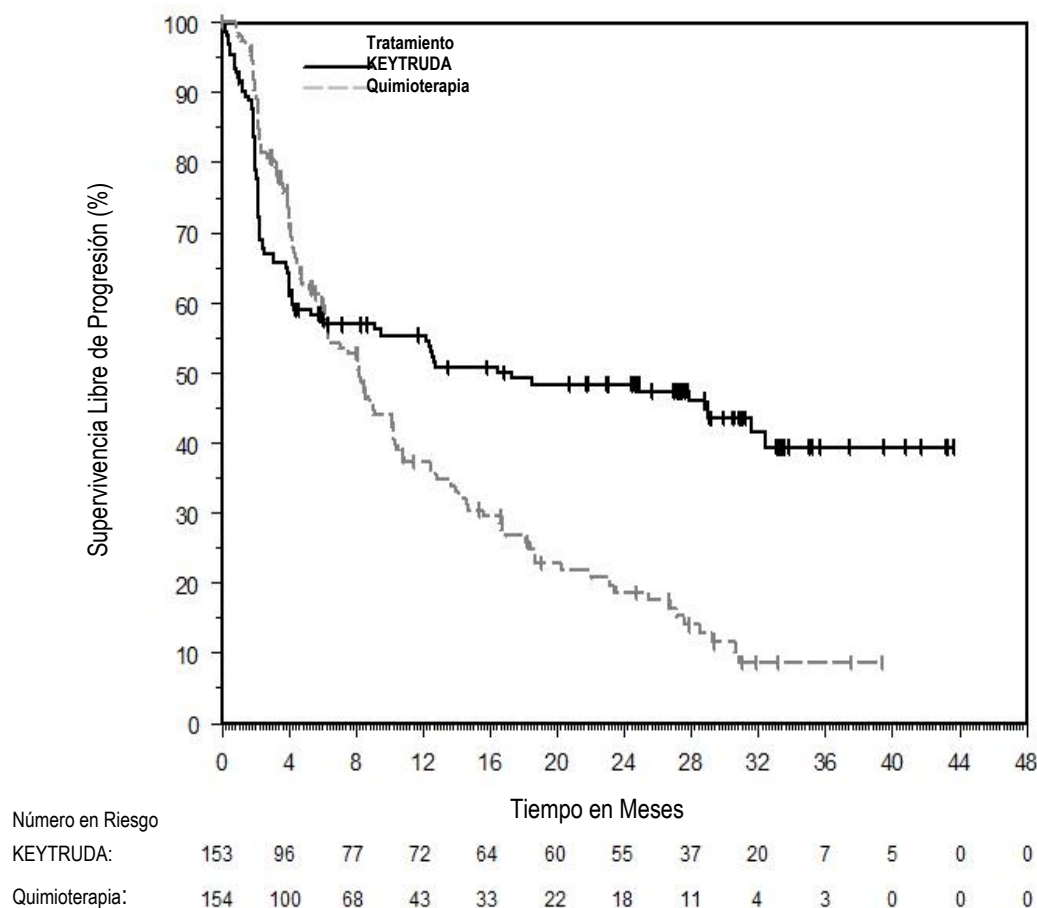
Basado en n = 67 pacientes con una respuesta en el grupo de KEYTRUDA y n=51 pacientes con una respuesta en el grupo de quimioterapia.

[‡] Basado en la duración observada de la respuesta.

+ Denota respuesta en curso.

NR = no alcanzado.

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para PFS en KEYNOTE-177



Cáncer Gástrico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino se investigó en KEYNOTE-811, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que fue diseñado para enrolar a 692 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágico (GEJ) avanzado positivo para HER2 que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o CPS <1), régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y región geográfica (Europa / Israel / América del Norte / Australia, Asia o el resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento.

- KEYTRUDA 200 mg, trastuzumab 8 mg / kg en la primera infusión y 6 mg / kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador de quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg / m² hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg / m² / día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg / m² hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg / m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX). KEYTRUDA se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el día 1 de cada ciclo.
- Placebo, trastuzumab 8 mg / kg en la primera infusión y 6 mg / kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador de quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg / m² hasta por 6 ciclos y 5-FU 800 mg / m² / día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg / m² hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg / m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX).

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como una infusión intravenosa cada ciclo de 3 semanas. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. En un análisis de eficacia intermedio, los principales criterios de valoración fueron ORR y DoR por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

En el momento del análisis intermedio, se evaluaron ORR y DoR en los primeros 264 pacientes aleatorizados.

Entre los 264 pacientes, las características de la población fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 19 a 84), 41% de 65 años o más; 82% hombres; 63% blancos, 31% asiáticos y 0,8%

negros; 47% ECOG PS de 0 y 53% ECOG PS de 1. El noventa y siete por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 3% tenía enfermedad irresecable localmente avanzada. El ochenta y siete por ciento tenía tumores que expresaban PD-L1 con un CPS $\geq$ 1. El noventa y uno por ciento (n = 240) tenía tumores que no eran MSI-H, el 1% (n = 2) tenían tumores que eran MSI-H y en el 8% (n = 22) se desconocía el estado. El ochenta y siete por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 70.

Tabla 70: Resultados de eficacia para KEYNOTE-811

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Fluoropirimidina y Quimioterapia basada en platino n=133	Placebo Trastuzumab Fluoropirimidina y Quimioterapia basada n=131
Tasa de respuesta objetiva		
ORR* (IC 95%)	74% (66; 82)	52% (43; 61)
Tasa de respuesta completa	11%	3,1%
Tasa de respuesta parcial	63%	49%
Valor p†	<0.0001	
Duración de la respuesta	n=99	n=68
Mediana en meses (rango)	10,6 (1,1+; 16,5+)	9,5 (1,4+; 15,4+)
% con duración $\geq$ 6 meses	65%	53%

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

† Valor p basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen (comparado con un límite alfa de 0,002).

Cáncer esofágico

Tratamiento de primera línea del cáncer de esófago/ unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico

KEYNOTE-590

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que enroló a 749 pacientes con carcinoma metastásico o localmente avanzado de esófago o unión gastroesofágica (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva. El estado de PD-L1 se determinó de forma centralizada en muestras tumorales en todos los pacientes utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección médica que requería inmunosupresión o que recibieron terapia sistémica previa en el entorno localmente avanzado o metastásico no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según la histología del tumor (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (Asia frente a no-Asia) y estado funcional ECOG (0 frente a 1).

Los pacientes se asignaron al azar (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa:

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

El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes podrían recibir tratamiento con KEYTRUDA durante un máximo de 24 meses en ausencia de progresión de la enfermedad. Los principales criterios de evaluación de eficacia fueron la OS y la PFS según la evaluación del investigador de acuerdo con RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano). El estudio preespecificó los análisis de OS y PFS basados en la histología de células escamosas, CPS ≥ 10 y en todos los pacientes. Los criterios de evaluación de eficacia adicionales fueron ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1 modificado, según la evaluación del investigador.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 27 a 94), 43% de 65 años o más; 83% hombres; 37% blancos, 53% asiáticos y 1% negros; el 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 60% tenía un ECOG PS de 1. El noventa y uno por ciento tenía enfermedad M1 y el 9% tenía enfermedad M0. El setenta y tres por ciento tenía una histología tumoral de carcinoma de células escamosas y el 27% tenía adenocarcinoma.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia.

La Tabla 71 y la Figura 15 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-590 en todos los pacientes.

Tabla 71: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de esófago metastásico o irresecable localmente avanzado en KEYNOTE-590

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU n=373	Placebo Cisplatino/FU n=376
OS		
Número de pacientes con evento (%)	262 (70)	309 (82)
Mediana en meses (IC 95%)	12,4 (10,5; 14,0)	9,8 (8,8; 10,8)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,86)	
Valor-p [†]	<0,0001	
PFS		
Número de eventos (%)	297 (80)	333 (89)
Mediana en meses (IC 95%)	6,3 (6,2; 6,9)	5,8 (5,0; 6,0)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,65 (0,55; 0,76)	
Valor-p [†]	<0,0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR, % [‡] (IC 95%)	45 (40; 50)	29 (25; 34)
Número (%) de respuestas completas	24 (6)	9 (2,4)
Número (%) de respuestas parciales	144 (39)	101 (27)
Valor-p [§]	<0,0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	8,3 (1,2+; 31,0+)	6,0 (1,5+; 25,0+)

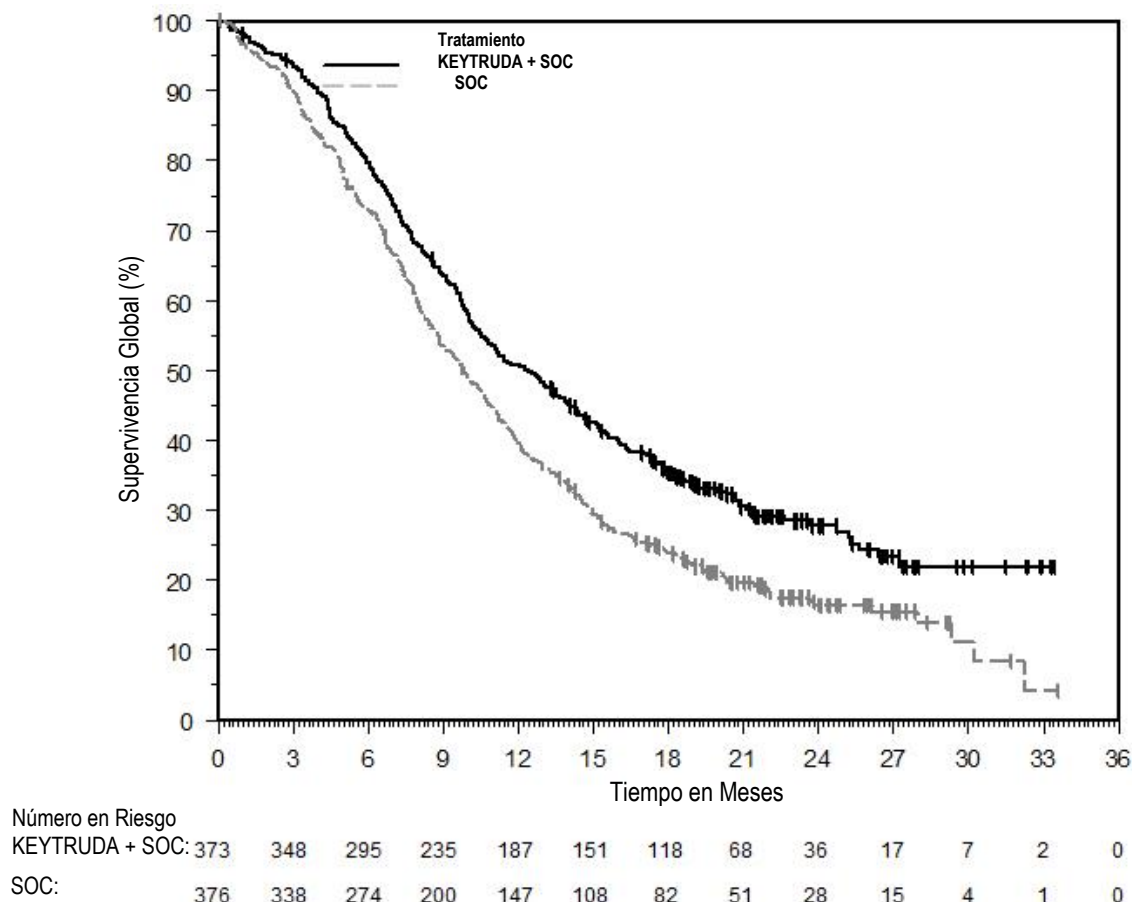
* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

† Basado en la prueba estratificada de log-rank.

‡ Respuesta complete o parcial confirmada.

§ Basado en el modelo estratificado de Miettinen y Nurminen.

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida Global en KEYNOTE-590



En una prueba formal preespecificada de OS en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 ($n=383$), la mediana fue 13,5 meses (IC del 95%: 11,1; 15,6) para el grupo de KEYTRUDA y 9,4 meses (IC del 95%: 8,0; 10,7) para el grupo placebo, con un HR de 0,62 (IC del 95%: 0,49; 0,78; valor de $p < 0,0001$). En un análisis exploratorio, en pacientes con PD-L1 CPS < 10 ($n=347$), la mediana de OS fue de 10,5 meses (IC del 95%: 9,7; 13,5) para el grupo de KEYTRUDA y de 10,6 meses (IC del 95%: 8,8; 12,0) para el grupo de placebo, con un HR de 0,86 (IC del 95%: 0,68; 1,10).

Cáncer de esófago metastásico o localmente avanzado recidivante tratado previamente

KEYNOTE-181

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-181, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado y activo que enroló a 628 pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de una línea previa de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada. Se requirió que los pacientes con cáncer esofágico

positivo para HER2/neu recibieran tratamiento con terapia dirigida HER2/neu aprobada. Se requirió que todos los pacientes tuvieran muestras de tumor para la prueba PD-L1 en un laboratorio central; el estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados por vía intravenosa: paclitaxel 80-100 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 4-ciclo semanal, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, o irinotecan 180 mg/m² cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas esofágicas (ESCC) versus adenocarcinoma esofágico (EAC)/Siewert tipo I EAC de la unión gastroesofágica (GEJ)), y región geográfica (Asia vs ex-Asia). El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA se les permitió continuar más allá de la primera progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 (modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) si era clínicamente estable, hasta que la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad fuera confirmada al menos 4 semanas después con repetición de imágenes. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. El principal criterio de valoración de eficacia fue la evaluación de la OS en las siguientes poblaciones co-primarias: pacientes con ESCC, pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 10 y todos los pacientes aleatorizados. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por BICR.

Un total de 628 pacientes fueron enrolados y asignados al azar a KEYTRUDA (n = 314) o al tratamiento de elección del investigador (n = 314). De estos 628 pacientes, 167 (27%) tenían ESCC que expresó PD-L1 con un CPS ≥ 10 . De estos 167 pacientes, 85 pacientes fueron asignados al azar a KEYTRUDA y 82 pacientes al tratamiento de elección del investigador (paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecan (n = 13)). Las características basales de estos 167 pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 33 a 80), 51% de 65 años o más; 84% hombres; 32% blancos y 68% asiáticos; El 38% tenía un ECOG PS de 0 y el 62% tenía un ECOG PS de 1. El noventa por ciento tenía enfermedad M1 y el 10% tenía enfermedad M0. Antes de la inscripción, el 99% de los

pacientes habían recibido tratamiento con platino y el 84% también había recibido tratamiento con fluoropirimidina. Treinta y tres por ciento de los pacientes recibieron tratamiento previo con un taxano.

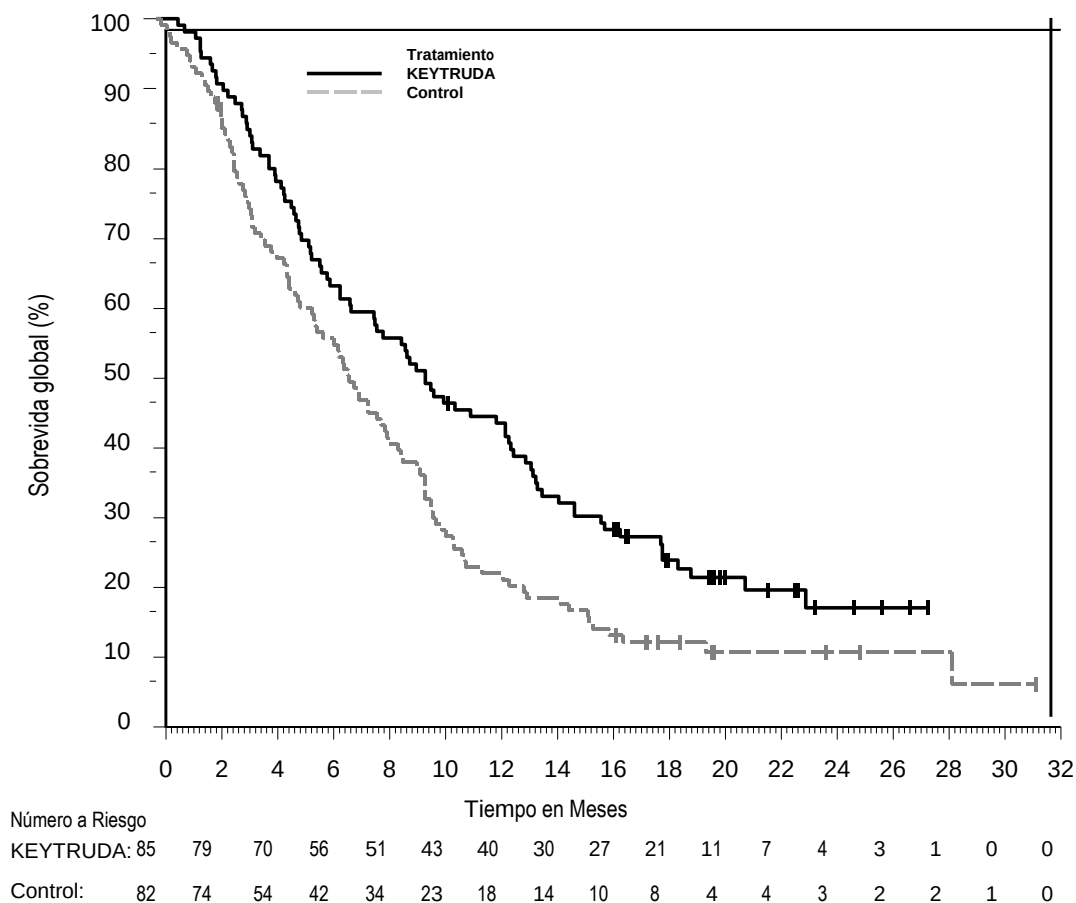
El índice de riesgo observado para la OS fue de 0,77 (IC 95%: 0,63; 0,96) en pacientes con ESCC, 0,70 (IC 95%: 0,52; 0,94) en pacientes con tumores que expresaron PD-L1 CPS $\geq$ 10, y 0,89 (IC 95%: 0,75; 1,05) en todos los pacientes aleatorizados. En un examen adicional en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 (CPS $\geq$ 10), se observó una mejora en la OS entre los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 72 y la Figura 16 resumen los criterios de valoración de eficacia para KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC CPS $\geq$ 10.

Tabla 72: Resultados de eficacia en pacientes con ESCC recurrente o metastásico (CPS $\geq$ 10) en KEYNOTE-181

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=85	Quimioterapia n=82
OS		
Número de pacientes con evento (%)	68 (80%)	72 (88%)
Mediana en meses (IC 95%)	10,3 (7,0; 13,5)	6,7 (4,8; 8,6)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,64 (0,46; 0,90)	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	76 (89%)	76 (93%)
Mediana en meses (IC 95%)	3,2 (2,1; 4,4)	2,3 (2,1; 3,4)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,66 (0,48; 0,92)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (IC 95%)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Número de respuestas completas (%)	4 (5)	1 (1)
Número de respuestas parciales (%)	15 (18)	5 (6)
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	9,3 (2,1+; 18,8+)	7,7 (4,3; 16,8+)

* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox por región (Asia vs. ex-Asia).

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-181 (ESCC CPS $\geq$ 10)



KEYNOTE-180

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-180, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto que enroló a 121 pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de al menos 2 tratamientos sistémicos previos para 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.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron ORR y DoR según RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por 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 cien por ciento tenía enfermedad M1.

El ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaron PD-L1 fue del 20% (IC 95%: 8, 37). Entre los 7 pacientes que respondieron, el DoR varió de 4.2 a 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.

Cáncer cervical

Cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en KEYNOTE-826, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 617 pacientes con cáncer cervical metastásico persistente, recurrente o de primera línea que no habían sido tratadas con quimioterapia, excepto cuando se usaban simultáneamente como agente radiosensibilizante. Los pacientes fueron enrolados independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el estado metastásico en el momento del diagnóstico inicial, la decisión del investigador de usar bevacizumab y el estado de PD-L1 (CPS <1 vs. CPS 1 a <10 vs. CPS ≥ 10). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento:

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

El investigador seleccionó uno de los siguientes cuatro regímenes de tratamiento antes de la asignación al azar:

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

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos del estudio se administraron el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podía administrarse el día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El tratamiento

con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante el primer año, seguida de cada 12 semanas a partir de entonces. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia global y la PFS evaluadas por el investigador según RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR y DoR, según RECIST v1.1, según lo evaluado por el investigador.

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

La Tabla 73 y la Figura 17 resumen los criterios de valoración de eficacia para KEYNOTE-826 para pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1).

Tabla 73: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer cervical, persistente, recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en KEYNOTE-826

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=273	Placebo y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=275
OS		

Número de pacientes con evento (%)	118 (43,2)	154 (56,0)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	0,64 (0,50; 0,81)	
Valor-p [‡]	0,0001	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	157 (57,5)	198 (72,0)
Mediana en meses (IC 95%)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Índice de riesgo [†] (IC 95%)	0,62 (0,50; 0,77)	
Valor p [§]	<0,0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (IC 95%)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Número de respuestas completas	23%	13%
Número de respuestas parciales	45%	37%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

[†] Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox.

[‡] Valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0,0055 para este análisis interino (con 72% de la cantidad planificada de eventos para el análisis final)

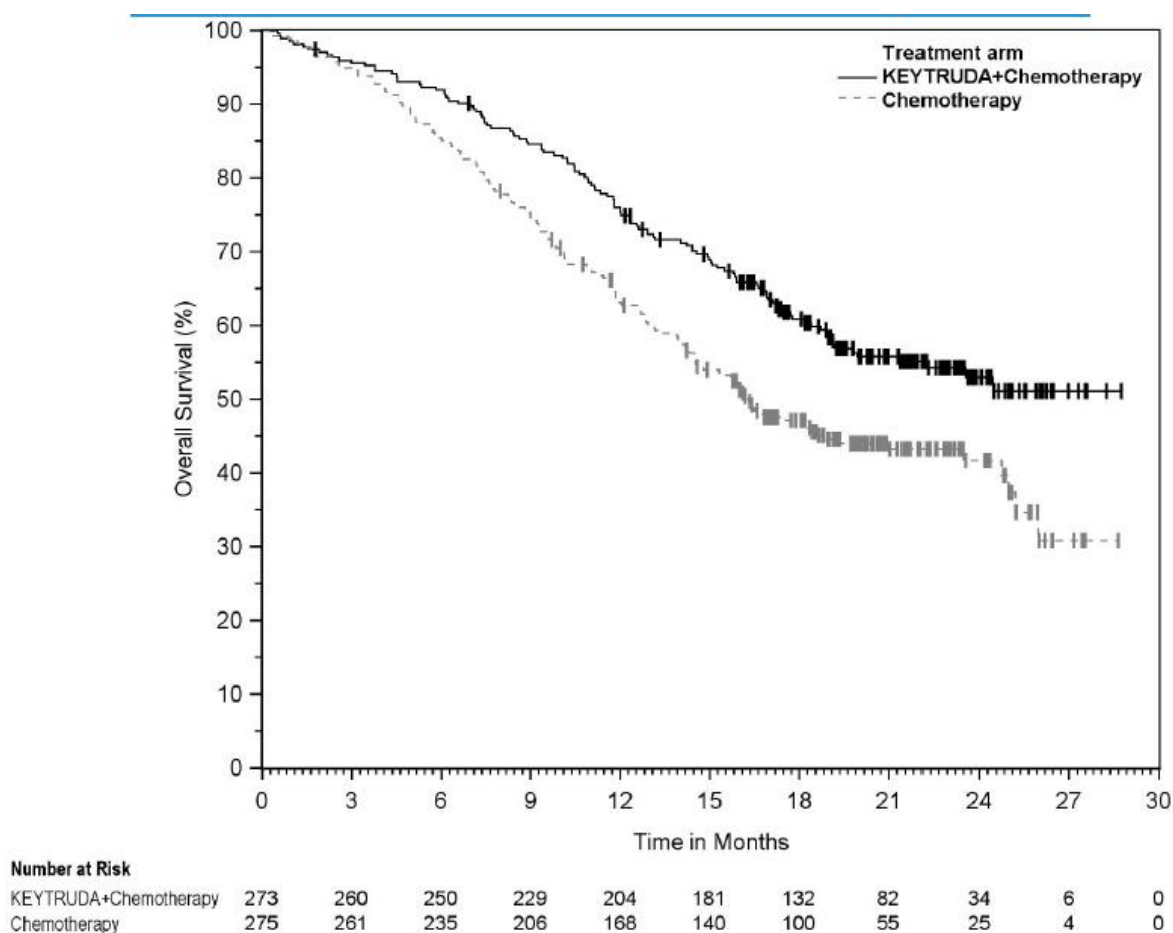
[§] Valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0,0014 para este análisis interino (con 82% de la cantidad planificada de eventos para el análisis final)

[¶] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

+ Denota respuesta en curso

NR = No alcanzado

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-826 (CPS≥ 1)*



* Rama de tratamiento incluye KEYTRUDA más quimioterapia, con o sin bevacizumab, versus placebo más quimioterapia, con o sin bevacizumab.

Cáncer cervical recurrente o metastásico previamente tratado

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 98 pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico enroladas en una sola cohorte (Cohorte E) en KEYNOTE-158, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de múltiples cohortes. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o hasta la progresión documentada de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial de la enfermedad podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del PS. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían tratarse hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9

semanas durante los primeros 12 meses, y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de evaluación de eficacia fueron ORR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según lo evaluado por BICR, y la DoR.

Entre los 98 pacientes en la cohorte E, 77 (79%) tenían tumores que expresaron PD-L1 con una CPS ≥ 1 y recibieron al menos una línea de quimioterapia en el contexto metastásico. El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estas 77 pacientes fueron: mediana de edad de 45 años (rango: 27 a 75); 81% blancas, 14% asiáticas y 3% negras; 32% ECOG PS de 0 y 68% ECOG PS de 1; 92% tenían carcinoma escamoso, 6% adenocarcinoma y 1% histología adenoescamosa; El 95% tenía enfermedad M1 y el 5% tenía enfermedad recurrente y 35% tenía uno y el 65% tenía dos o más líneas previas de terapia en el contexto recurrente o metastásico.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tenían expresión de PD-L1 (CPS < 1). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 74 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

Tabla 74: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=77*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	14.3% (7,4; 24,1)
Tasa de respuesta completa	2,6%
Tasa de respuesta parcial	11,7%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (4,1; 18,6+) †
% con duración ≥ 6 meses	91%

* Mediana de seguimiento de 11,7 meses (rango 0,6 a 22,7 meses).

† Basado en pacientes (n=11) con respuesta según revisión independiente.

+ Denota respuesta en curso.

NR = no alcanzado.

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-224, un ensayo multicéntrico de una sola rama en 104 pacientes con HCC que presentaron progresión de la enfermedad en o después de sorafenib o que eran intolerantes al sorafenib; tenían enfermedad medible; e insuficiencia hepática clase A de Child-Pugh. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, más de una etiología de la hepatitis, una afección médica que requirió inmunosupresión o evidencia clínica de ascitis por examen físico no fueron elegibles para el ensayo. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable, la progresión confirmada de la enfermedad evaluada por el investigador (en base a las imágenes repetidas al menos 4 semanas desde las imágenes iniciales que muestran la progresión), o hasta la finalización de 24 meses de tratamiento con KEYTRUDA. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron ORR y DoR según RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según BICR.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad de 68 años (67% 65 años o más); 83% hombres; 81% blancos y 14% asiáticos; 61% ECOG PS de 0 y 39% ECOG PS de 1. La clasificación y la puntuación de Child-Pugh fueron A5 para 72%, A6 para 22%, B7 para 5% y B8 para 1% de los pacientes. El 21% de los pacientes eran seropositivos para VHB y 25% para seropositivos para VHC. Hubo 9 pacientes (9%) que fueron seropositivos tanto para el VHB como para el VHC. Para estos 9 pacientes, todos los casos de VHB y tres de los casos de VHC estaban inactivos. El sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes tenía enfermedad extrahepática, el 17% tenía invasión vascular y el 9% tenía ambos. El treinta y ocho por ciento (38%) de los pacientes tenían niveles de alfa-fetoproteína (AFP) $\geq 400 \mu\text{g/l}$. Todos los pacientes recibieron sorafenib previo; de los cuales 20% no pudieron tolerar sorafenib. Ningún paciente recibió más de una terapia sistémica previa (sorafenib).

La Tabla 75 resume los resultados de eficacia.

Tabla 75: Resultados de eficacia en KEYNOTE-224

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=104
Tasa de respuesta objetiva evaluada por BICR (RECIST v1.1*)	

ORR (IC 95%)†	17% (11; 26)
Tasa de respuesta completa	1%
Tasa de respuesta parcial	16%
Duración de la respuesta evaluada por BICR	
% con duración ≥ 6 meses	89%
% con duración ≥ 12 meses	56%

† Basado en pacientes (n = 18) con una respuesta confirmada por una revisión independiente.

Carcinoma de células de Merkel (MCC)

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-017, un ensayo abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que incluyó a 50 pacientes con MCC recurrente localmente avanzado o metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fue sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente, se produjera una disminución en el estado de rendimiento o se confirmó al menos 4 semanas más tarde con la obtención de imágenes repetidas. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 13 semanas, seguidas de cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de valoración fueron ORR y DoR según lo evaluado por BICR por RECIST v1.1.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 71 años (rango: 46 a 91), 80% de 65 o más; 68% masculino; 90% blanco; y 48% ECOG PS de 0 y 52% ECOG PS de 1. El catorce por ciento tenía enfermedad en estadio IIIB y el 86% tenía estadio IV. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes se sometieron a cirugía previa y el 70% recibió radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 76.

Tabla 76: Resultados de eficacia en KEYNOTE-017

Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas
------------------------	------------------------------------

	n=50
Tasa de Respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	56% (41; 70)
Tasa de respuesta completa (IC 95%)	24% (13; 38)
Tasa de Respuesta parcial (IC 95%)	32% (20; 47)
Duración de Respuesta	
Rango en meses *	5,9 – 34,5+
Pacientes con duración ≥ 6 meses, n (%)	27 (96%)
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	15 (54%)

* No se alcanzó la mediana de duración de respuesta.

+ Denota respuesta en curso.

Carcinoma de células renales (RCC)

Tratamiento de primera línea con axitinib

KEYNOTE-426

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, realizado en 861 pacientes que no habían recibido terapia sistémica para el *RCC* avanzado. Los pacientes fueron incluidos independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran inmunosupresión sistémica en los últimos 2 años no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según las categorías de riesgo de la International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (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:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraran axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas) podían aumentar a 7 mg y luego a 10 mg dos veces al día. Axitinib podía ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y, posteriormente, a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

- Sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego suspensión del tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y axitinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 o hasta toxicidad inaceptable. La administración de KEYTRUDA y axitinib se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y si el investigador consideró que se obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 54 y luego cada 12 semanas.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% masculino; 79% de blancos y 16% de asiáticos; el 20% y el 80% de los pacientes tenían una KPS de referencia de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; y la distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 31% favorable, 56% intermedia y 13% pobre.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1., para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron ORR, según lo evaluado por BICR. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS en el primer análisis provisional preespecificado en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con axitinib en comparación con sunitinib. El ensayo también demostró mejoras estadísticamente significativas en PFS y ORR. Un análisis actualizado de la OS se llevó a cabo luego de que se observaron 418 muertes en base al número de muertes planeadas para el análisis final preespecificado. La Tabla 77 y la Figura 18 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-426.

Tabla 77: Resultados de eficacia en KEYNOTE-426

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)

Índice de riesgo* (IC 95%)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor p†	<0,0001‡	
OS Actualizada		
Número de pacientes con evento (%)	193 (45%)	225 (52%)
Mediana en meses (IC 95%)	45,7 (43,6; NR)	40,1 (34,3; 44,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,73 (0,60; 0,88)	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC 95%)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor p†	0,0001§	
ORR		
Tasa de respuesta objetiva confirmada¶ (IC 95%)	59% (54; 64)	36% (31; 40)
Tasa de Respuesta Completa	6%	2%
Tasa de Respuesta Parcial	53%	34%
Valor p¶	<0,0001	

* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox.

[†] Basado en la prueba estratificada de log-rank.

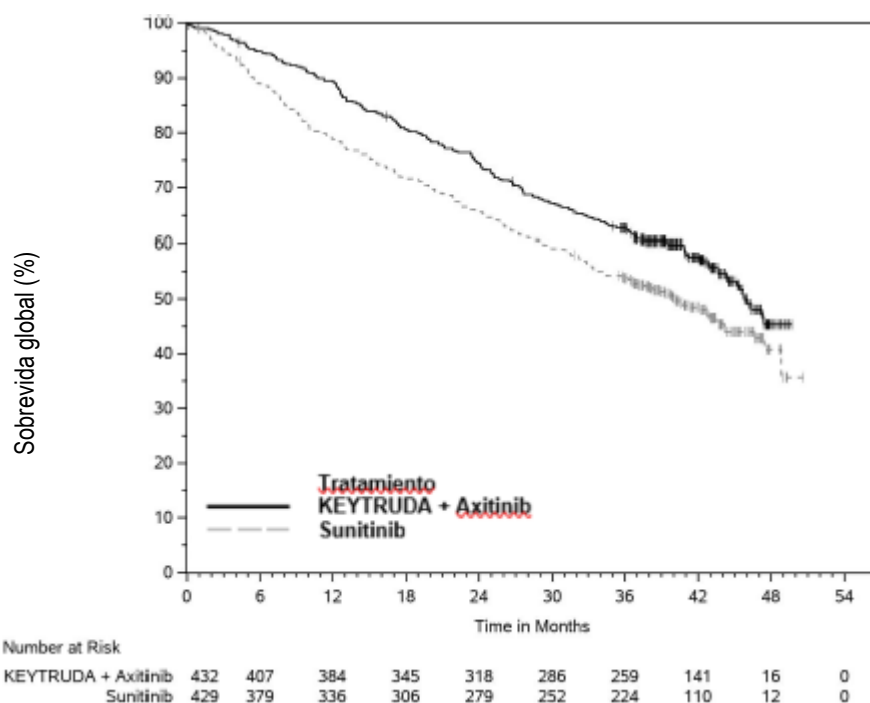
[‡] El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0001 para este análisis intermedio (con el 39% del número planificado de eventos para el análisis final).

[§] El valor p (de una cola) se compara con el alfa asignado de 0.0013 para este análisis intermedio (con el 81% del número planificado de eventos para el análisis final).

^{||} Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por grupo de riesgo IMDC y región geográfica

NR = no alcanzado.

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global actualizada en KEYNOTE-426



En un análisis exploratorio, el análisis de OS actualizado en pacientes con IMDC favorable, intermedio, intermedio/pobre y de bajo riesgo demostraron una HR de 1,17 (95% IC: 0,76; 1,80), 0,67 (95% IC: 0,52; 0,86), 0,64 (95% IC: 0,52; 0,80), y 0,51 (95% IC: 0,32; 0,81), respectivamente.

Tratamiento de primera línea con lenvatinib

KEYNOTE-581

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-581, un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado realizado en 1.069 pacientes con RCC avanzado en el entorno de primera línea. Los pacientes se enrolaron independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus "Resto del mundo") y grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (Favorable versus riesgo intermedio versus bajo).

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

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

- Lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día.
- Sunitinib 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego suspender el tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió la administración de KEYTRUDA con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. KEYTRUDA se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podría continuar más allá de los 24 meses. La mediana de la dosis diaria promedio de lenvatinib fue de 14 mg. La mediana de duración de la exposición a lenvatinib fue de 16,1 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 8 semanas.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 29 a 88 años), 42% de 65 años o más; 75% hombres; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% de otras razas; El 18% y el 82% de los pacientes tenían un KPS basal de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; La distribución de pacientes por categorías de riesgo de MSKCC fue 27% favorable, 64% intermedia y 9% pobre. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron pulmón (68%), ganglios linfáticos (45%) y hueso (25%).

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la PFS, según la evaluación de un comité de revisión radiológica independiente (IRC) de acuerdo con RECIST v1.1, y la OS. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron ORR confirmado por el IRC. KEYTRUDA en combinación con lenvatinib demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS, la OS y la ORR en comparación con sunitinib. La tabla 78 y las Figuras 19 y 20 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-581.

Tabla 78: Resultados de eficacia en KEYNOTE-581

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
------------------------	--	------------------------

Sobrevida libre de progresión (PFS)		
Número de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Enfermedad progresiva	145 (41%)	196 (55%)
Muertes	15 (4%)	9 (3%)
Mediana de PFS en meses (IC 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Índice de riesgo * (IC95%)	0,39 (0,32; 0,49)	
Valor p †	<0,0001	
Sobrevida global (OS)		
Número de eventos, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de OS en meses (IC 95%)	NR (33,6; NR)	NR (NR; NR)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,66 (0,49; 0,88)	
Valor p †	0,0049	
Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)		
ORR, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(IC 95%)	(66; 76)	(31; 41)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor p ‡	<0.0001	

Las evaluaciones de tumores se basaron en RECIST 1.1; Solo se incluyen las respuestas confirmadas para ORR.

Fecha de corte de los datos = 28 de agosto de 2020

IC = intervalo de confianza; NE = No estimable; NR = No alcanzado

* El índice de riesgo se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Estratificado por región geográfica y grupos de pronóstico de MSKCC.

† Valor p bilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificado.

‡ Valor p bilateral basado en la prueba CMH.

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para PFS en KEYNOTE-581

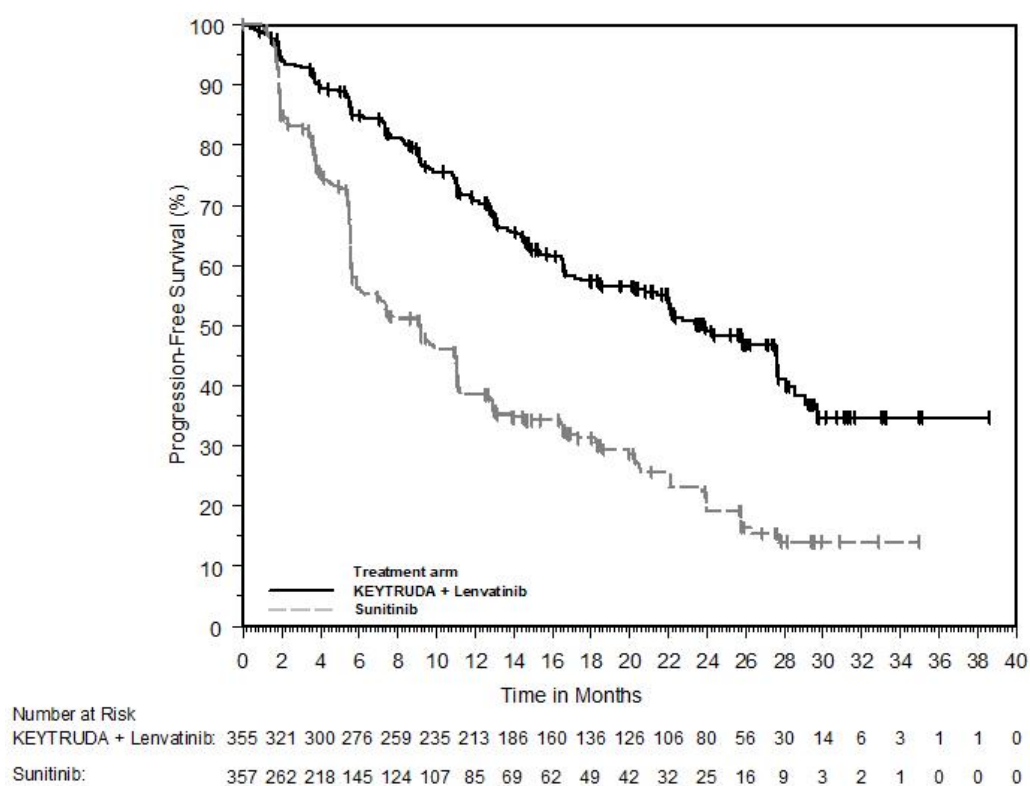
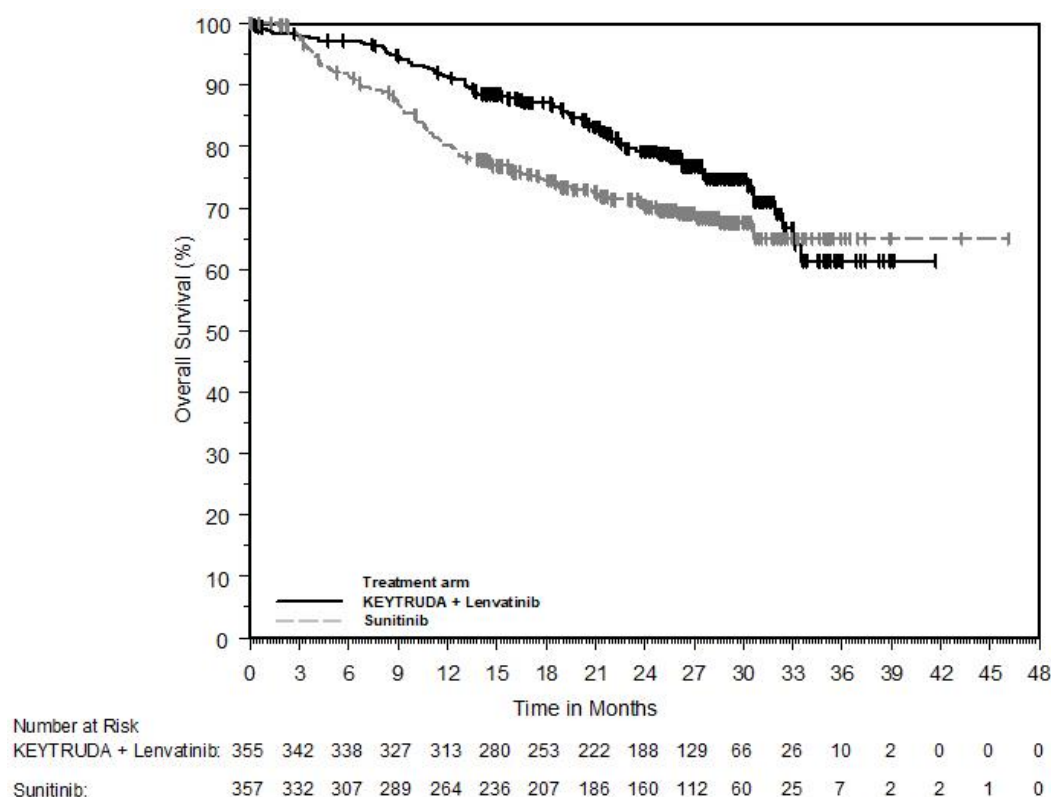


Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en KEYNOTE-581



Tratamiento adyuvante del *RCC* (KEYNOTE-564)

La eficacia de KEYTRUDA se investigó como terapia adyuvante para el *RCC* en KEYNOTE-564, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en 994 pacientes con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia de *RCC*, o M1 sin evidencia de enfermedad (NED). La categoría de riesgo intermedio-alto incluyó: pT2 con características de Grado 4 o sarcomatoide; pT3, cualquier grado sin afectación ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier Grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier Grado con afectación ganglionar y M0. La categoría M1 NED incluyó pacientes con enfermedad metastásica que se habían sometido a una resección completa de lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes deben haberse sometido a una nefrectomía nefroprotectora parcial o completa radical (y resección completa de lesiones metastásicas sólidas, aisladas y de tejidos blandos en participantes con NED M1) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del momento del cribado. Los pacientes fueron excluidos del ensayo si habían recibido tratamiento sistémico previo para el *RCC* avanzado. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión tampoco fueron elegibles. Los pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA 200 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas o placebo durante un máximo de 1 año hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por el

estado de metástasis (M0, M1 NED); El grupo M0 se estratificó aún más por ECOG PS (0,1) y la región geográfica (EE. UU., no EE. UU.).

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33% de 65 años o más de edad; 71% hombres; 75% blancos, 14% asiáticos, 9% desconocidos, 1% negros o afroamericanos, 1% indios americanos o nativos de Alaska, 1% multirraciales; 13% hispanos o latinos, 78% no hispanos o latinos, 8% desconocidos; y 85% ECOG PS de 0 y 15% ECOG PS de 1. El noventa y cuatro por ciento de los pacientes inscritos tenían enfermedad N0; el 11% tenía características sarcomatoides; el 86% fueron de riesgo intermedio-alto; el 8% eran de alto riesgo; y el 6% eran M1 NED. El noventa y dos por ciento de los pacientes se sometieron a una nefrectomía radical y el 8% a una nefrectomía parcial.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador, definida como el tiempo hasta la recurrencia, la metástasis o la muerte. Una medida de resultado adicional fue la OS. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la DFS en el análisis provisional preespecificado en pacientes aleatorizados a la rama de KEYTRUDA en comparación con placebo. En el momento del análisis de DFS, los datos de OS no estaban maduros, con un 5% de muertes en la población general. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 79 y la Figura 21.

Tabla 79: Resultados de eficacia en KEYNOTE-564

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
DFS		
Número (%) de pacientes con evento	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR	NR
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor p †	0,0010‡	
Tasa DFS 24-meses (95% IC)	77% (73; 81)	68% (64;72)

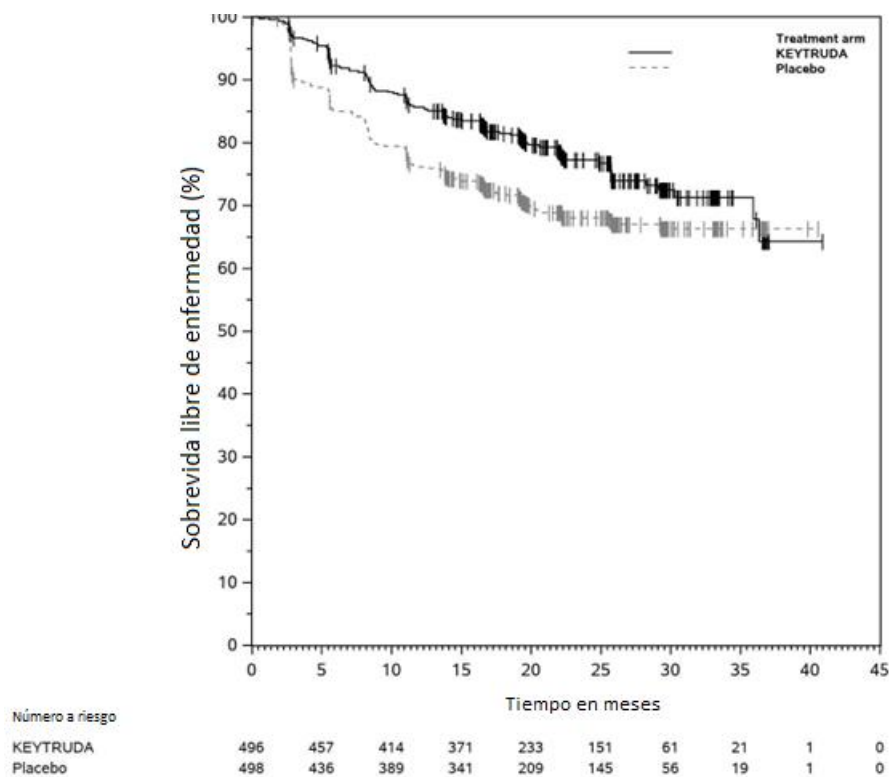
* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox

† Basado en la prueba estratificada de log-rank

‡ Valor p (unilateral) comparado con un perímetro de 0,0114

NR= No alcanzado

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia libre de enfermedad en KEYNOTE-564



Carcinoma de endometrio

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con activo que enroló a 827 pacientes con carcinoma endometrial avanzado que habían sido previamente tratadas con al menos un régimen previo de quimioterapia a base de platino en cualquier entorno, incluso en los entornos neoadyuvante y adyuvante. Los pacientes con sarcoma de endometrio, incluido el carcinosarcoma, o los pacientes que tenían una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requería inmunosupresión no eran elegibles. Los pacientes con carcinoma de endometrio que no eran MSI-H o dMMR se estratificaron según el estado funcional ECOG, la región geográfica y los antecedentes de radiación pélvica. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.
- Elección del investigador, que consiste en doxorubicina 60 mg / m² cada 3 semanas o paclitaxel 80 mg / m² administrado semanalmente, 3 semanas con / 1 semana sin.

El tratamiento con KEYTRUDA y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo verificado por BICR, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que el paciente obtenía un beneficio clínico y el tratamiento era tolerado. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la OS y la PFS según la evaluación de BICR según RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron ORR y DoR, según lo evaluado por BICR.

Entre los 697 pacientes no dMMR, 346 pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, y 351 pacientes fueron aleatorizados a la elección del investigador de doxorrubicina (n = 254) o paclitaxel (n = 97). Las características de la población no dMMR fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 30 a 86), 52% de 65 años o más; 62% blancos, 22% asiáticos y 3% negros; 60% ECOG PS de 0 y 40% ECOG PS de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (55%), seroso (30%), carcinoma de células claras (7%), mixto (4%) y otros (3%). Los 697 pacientes recibieron terapia sistémica previa para el carcinoma de endometrio: el 67% tenía una, el 30% tenía dos y el 3% tenía tres o más terapias sistémicas previas. Treinta y siete por ciento de los pacientes recibieron solo terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

Los resultados de eficacia para los pacientes sin MSI-H o dMMR se resumen en la Tabla 80 y las Figuras 22 y 23.

Tabla 80: Resultados de eficacia en KEYNOTE-775

	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)	
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=346	Doxorrubicina o Paclitaxel n=351
OS		
Número (%) de pacientes con evento	165 (48%)	203 (58%)
Mediana en meses (IC 95%)	17,4 (14,2; 19,9)	12,0 (10,8; 13,3)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,68 (0,56; 0,84)	
Valor p †	0,0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	247 (71%)	238 (68%)

Mediana en meses (IC 95%)	6,6 (5,6; 7,4)	3,8 (3,6; 5,0)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,60 (0,50; 0,72)	
Valor p †	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR‡ (95% CI)	30% (26, 36)	15% (12, 19)
Tasa de respuesta completa	5%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	13%
Valor p§	<0.0001	
Duración de la respuesta	n=105	n=53
Mediana en meses (rango)	9,2 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox

† Basado en la prueba estratificada de log-rank

‡ Respuesta: la mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmada

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por ECOG, región geográfica e historia de radiación pélvica.

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global en KEYNOTE-775 (no MSI-H o dMMR)

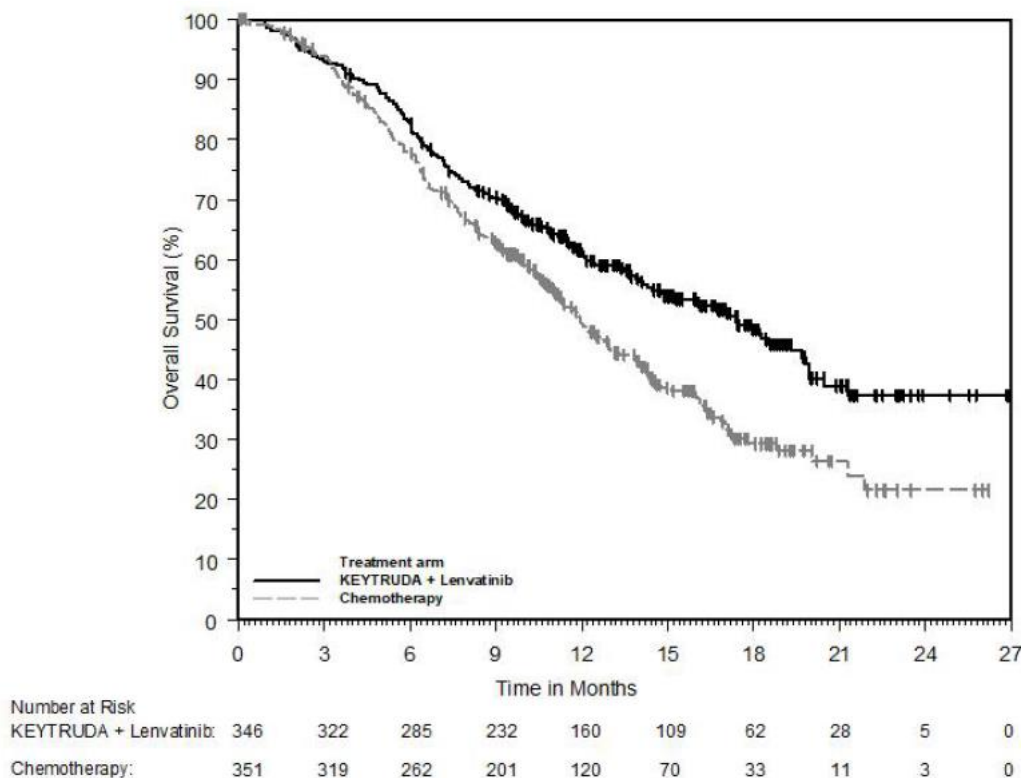
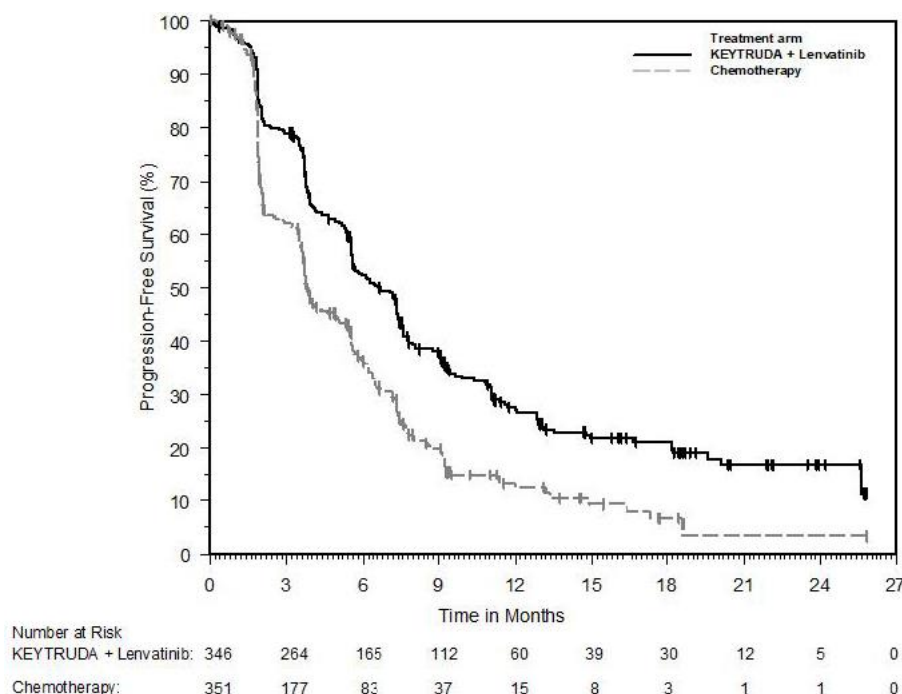


Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida libre de progresión en KEYNOTE-775 (no MSI-H o dMMR)



Cáncer con alta carga mutacional tumoral

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en un análisis retrospectivo planificado prospectivamente de 10 cohortes (A a J) de pacientes con varios tumores sólidos metastásicos o no resecables previamente tratados con alta carga de mutación tumoral (TMB-H) que se enrolaron en un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado, KEYNOTE-158. El ensayo excluyó a los pacientes que habían recibido previamente un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 u otro anticuerpo monoclonal inmunomodulador, o que tenían una enfermedad autoinmune o una afección médica que requería inmunosupresión. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad documentada. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces.

El plan de análisis estadístico preespecificó ≥ 10 y ≥ 13 mutaciones por megabase utilizando el ensayo FoundationOne CDx como puntos de corte para evaluar TMB. Las pruebas de TMB fueron cegadas con respecto a los resultados clínicos. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron ORR y DoR en pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA según la

evaluación de BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

En KEYNOTE-158, se incluyeron 1050 pacientes en la población de análisis de eficacia. La TMB se analizó en el subconjunto de 790 pacientes con tejido suficiente para realizar la prueba según los requisitos de prueba especificados por el protocolo. De los 790 pacientes, 102 (13%) tenían tumores identificados como TMB-H, definidos como TMB $\geq$ 10 mutaciones por megabase. Entre los 102 pacientes con tumores sólidos avanzados TMB-H, las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 27 a 80), 34% de 65 años o más; 34% hombres; 81% blancos; y 41% ECOG PS de 0 y 58% ECOG PS de 1. El cincuenta y seis por ciento de los pacientes tenía al menos dos líneas de terapia previas.

Los resultados de eficacia se resumen en las tablas 81 y 82.

Tabla 81: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer con TMB-H en KEYONE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	TMB $\geq$ 10 mut/Mb n=102*	TMB $\geq$ 13 mut/Mb n=70
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 95%)	29% (21; 39)	37% (26; 50)
Tasa de respuesta completa	4%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	34%
Duración de la respuesta	n=30	n=26
Mediana en meses (rango) [†]	NR (2,2+; 34,8+)	NR (2,2+; 34,8+)
% con duración $\geq$ 12 meses	57%	58%
% con duración $\geq$ 24 meses	50%	50%

* Mediana del tiempo de seguimiento de 11,1 meses.

[†] Del método de límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados.

+ Denota respuesta en curso.

NR = no alcanzado.

Tabla 82: Respuesta por tipo de tumor (TMB $\geq$ 10 mut/Mb)

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%) (IC 95%)	Duración de respuesta rango (meses)

Global*	102	30 (29%)	(21%; 39%)	(2,2+; 34,8+)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	34	10 (29%)	(15%; 47%)	(4,1; 32,5+)
Cáncer cervical	16	5 (31%)	(11%; 59%)	(3,7+; 34,8+)
Cáncer de endometrio	15	7 (47%)	(21%; 73%)	(8,4+; 33,9+)
Cáncer anal	14	1 (7%)	(0,2%; 34%)	18,8+
Cáncer vulvar	12	2 (17%)	(2%; 48%)	(8,8; 11,0)
Cáncer neuroendócrino	5	2 (40%)	(5%; 85%)	(2,2+; 32,6+)
Cáncer salivario	3	PR, SD, PD		31,3+
Cáncer tiroideo	2	CR, CR		(8,2; 33,2+)
Cáncer de mesotelimia	1	PD		

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

CR = Respuesta completa.

PR = Respuesta parcial.

SD = Enfermedad estable.

PD = Enfermedad progresiva.

En un análisis exploratorio en 32 pacientes enrolados en KEYNOTE-158 cuyo cáncer tenía TMB ≥ 10 mut/Mb y <13 mut/Mb, la ORR fue del 13% (IC del 95%: 4%, 29%), incluidas dos respuestas completas y dos respuestas parciales.

Carcinoma cutáneo de células escamosas

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado enrolados en KEYNOTE-629, un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, no aleatorizado y abierto. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad documentada, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Los pacientes con progresión radiográfica inicial de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales de KEYTRUDA durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución del estado funcional.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas durante el primer año y cada 9 semanas durante el segundo año. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron ORR y DoR según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre los 105 pacientes con cSCC recurrente o metastásico tratados, las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 72 años (rango: 29 a 95), 71% de 65 años o más; 76% hombres; 71% blancos, 25% de raza desconocida; 34% ECOG PS de 0 y 66% ECOG PS de 1. El 45% de los pacientes tenían cSCC sólo localmente recurrente, el 24% tenían cSCC sólo metastásico y el 31% tenían cSCC localmente recurrente y metastásico. El ochenta y siete por ciento recibió una o más líneas de terapia previas; El 74% recibió radioterapia previa.

Entre los 54 pacientes con cSCC localmente avanzado tratados, las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 76 años (rango: 35 a 95 años), 80% de 65 años o más; 72% hombres; 83% blancos, 13% de raza desconocida; 41% ECOG PS de 0 y 59% ECOG PS de 1. El veintidós por ciento recibió una o más líneas de terapia previas; El 63% recibió radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 83.

Tabla 83: Resultados de eficacia en KEYNOTE-629

Criterio de valoración	KEYTRUDA n=105	KEYTRUDA n=54
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 95%)	35% (26; 45)	50% (36; 64)
Tasa de respuesta completa	11%	17%
Tasa de respuesta parcial	25%	33%
Duración de la respuesta*	n=37	n=27
Mediana en meses (rango)	NR (2,7; 30,4+)	NR (1,0+; 17,2+)
% con duración ≥ 6 meses	76%	81%
% con duración ≥ 12 meses	68%	37%

* Mediana de tiempo de seguimiento: cSCC recurrente o metastásico: 23,8 meses; cSCC localmente avanzado: 13,4 meses.

+ Denota respuesta en curso.

Cáncer de mama triple negativo

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de TNBC en estadio temprano de alto riesgo

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-522, un estudio aleatorizado (2:1), ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 1174 pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo recién diagnosticado y no tratado previamente (tamaño del tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de diámetro con compromiso ganglionar o tamaño del tumor > 2 cm de diámetro independientemente de la afectación

ganglionar). Los pacientes se inscribieron independientemente de la expresión tumoral de PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los dos años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por estado ganglionar (positivo frente a negativo), tamaño del tumor (T1 / T2 frente a T3 / T4) y elección de carboplatino (dosificado cada 3 semanas frente a semanalmente).

Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron por vía intravenosa:

- **Grupo 1**
- Cuatro ciclos preoperatorios de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas en el día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
 - -o-
 - AUC 1,5 mg/ml/min cada semana en los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
 - -y-
 - Paclitaxel 80 mg/m² cada semana los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
- Seguimiento de cuatro ciclos adicionales de KEYTRUDA 200 mg preoperatorios cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorrubicina 60 mg/m² -o- epirubicina 90 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 de tratamiento régimen
- Después de la cirugía, se administraron nueve ciclos de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas.
- **Grupo 2**

- Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento -o-
 - AUC 1,5 mg/ml/min cada semana los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento -y-
 - Paclitaxel 80 mg/m² cada semana los días 1, 8, y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
- Seguimiento de cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorrubicina 60 mg/m² -o- epirrubicina 90 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
- Después de la cirugía, nueve ciclos de placebo cada 3 semanas se administraron.

Los principales criterios de eficacia fueron la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia libre de eventos (EFS). La RCp se definió como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0 / Tis ypN0) y fue evaluada por el patólogo local ciego en el momento de la cirugía definitiva. La EFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que excluye la cirugía definitiva, recidiva local o distante, segunda neoplasia maligna primaria o muerte por cualquier causa. Un criterio de eficacia adicional fue la supervivencia general (OS).

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 49 años (rango: 22 a 80), 11% de 65 años o más; 99,9% mujeres; 64% blancos, 20% asiáticos, 4,5% negros y 1,8% indios americanos o nativos de Alaska; 87% ECOG PS de 0 y 13% ECOG PS de 1; El 56% se encontraba en estado premenopáusico y el 44% en estado posmenopáusico; El 7% eran tumor primario 1 (T1), 68% T2, 19% T3 y 7% T4; 49% fueron compromiso ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2 y 0,2% N3; El 75% de los pacientes estaban en general en estadio II y el 25% en estadio III.

La Tabla 84 y la Figura 24 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-522. En el análisis intermedio de OS preespecificado del protocolo IA4, los datos de OS no estaban maduros con el 45% de los eventos requeridos para el análisis final.

Tabla 84: Resultados de eficacia en KEYNOTE-522

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia/KEYTRUDA n=784	Placebo con quimioterapia/Placebo n=390
pCR (ypT0/Tis ypN0)*		
Número de pacientes con pCR	494	217
Tasa pCR (%), (IC 95%)	63,0 (59,5; 66,4)	55,6 (50,6; 60,6)
Diferencia de tratamiento (%) estimada (IC 95%)† ,‡	7,5 (1,6; 13,4)	
EFS		
Número de pacientes con evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Índice de riesgo (IC 95%)§	0,63 (0,48; 0,82)	
Valor p ¶, #	0,00031	

* Basado en toda la población por intención de tratar n=1174 pacientes.

† Basado en un análisis intermedio de pCR preespecificado en n=602 pacientes, la diferencia en la tasa de pCR fue estadísticamente significativa (p=0,00055 en comparación con un nivel de significancia de 0,003).

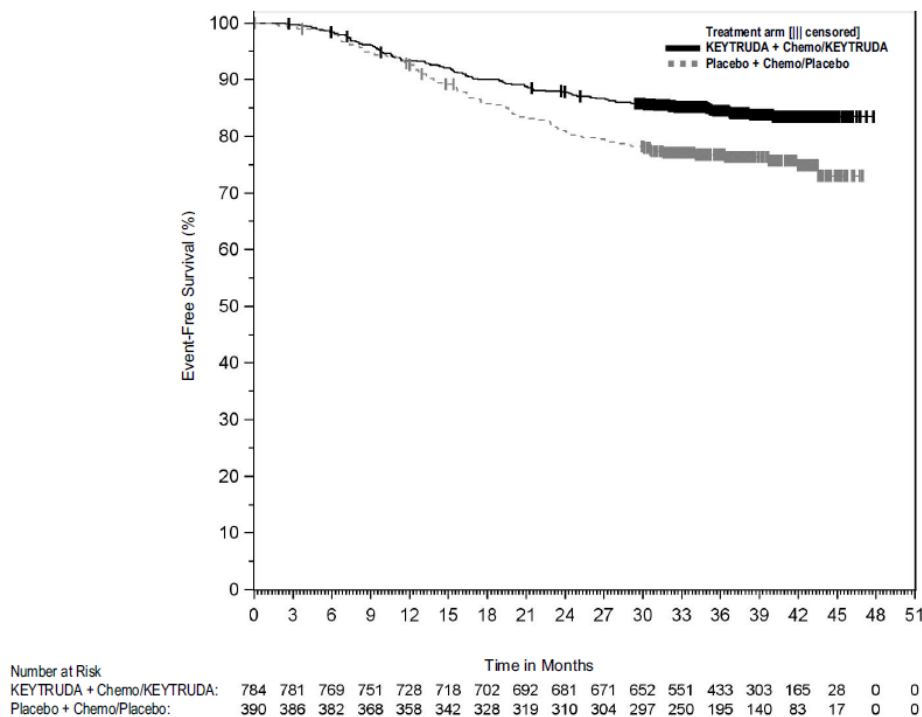
‡ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino.

§ Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

¶ Basado en un análisis intermedio de EFS preespecificado (comparado con un nivel de significancia de 0.0052).

Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino.

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de evento en KEYNOTE-522



TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino fue investigado en KEYNOTE-355, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en 847 pacientes con TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor, que no habían sido tratados previamente con quimioterapia en el entorno metastásico. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años tratamiento o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización fue estratificada por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas versus gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 tumoral (CPS ≥ 1 frente a CPS <1) con el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrado mediante perfusión intravenosa:

- KEYTRUDA 200 mg el día 1 cada 3 semanas en combinación con 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas los días 1, 8 y 15 cada 28 días, 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 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas los días 1, 8 y 15 cada 28 días, 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.

La evaluación del estado del tumor se realizó en las semanas 8, 16 y 24, luego cada 9 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas a partir de entonces. El principal criterio de evaluación de eficacia fue la PFS evaluada por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 diana lesiones por órgano analizado en el subgrupo de pacientes con CPS $\geq$ 10. Los criterios de evaluación de eficacia adicionales fueron OS, así como ORR y DoR evaluados por BICR.

Las características de la población de estudio: mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 85), 21% 65 años o más; 100% mujeres; 68% blancas, 21% asiáticas y 4% negras; 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 tumor con expresión de PD-L1 de CPS $\geq$ 1 y el 38% tenía expresión de PD-L1 tumoral de CPS $\geq$ 10.

La Tabla 85 y la Figura 25 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-355.

Tabla 85: Resultados de eficacia en KEYNOTE-355 (CPS $\geq$ 10)

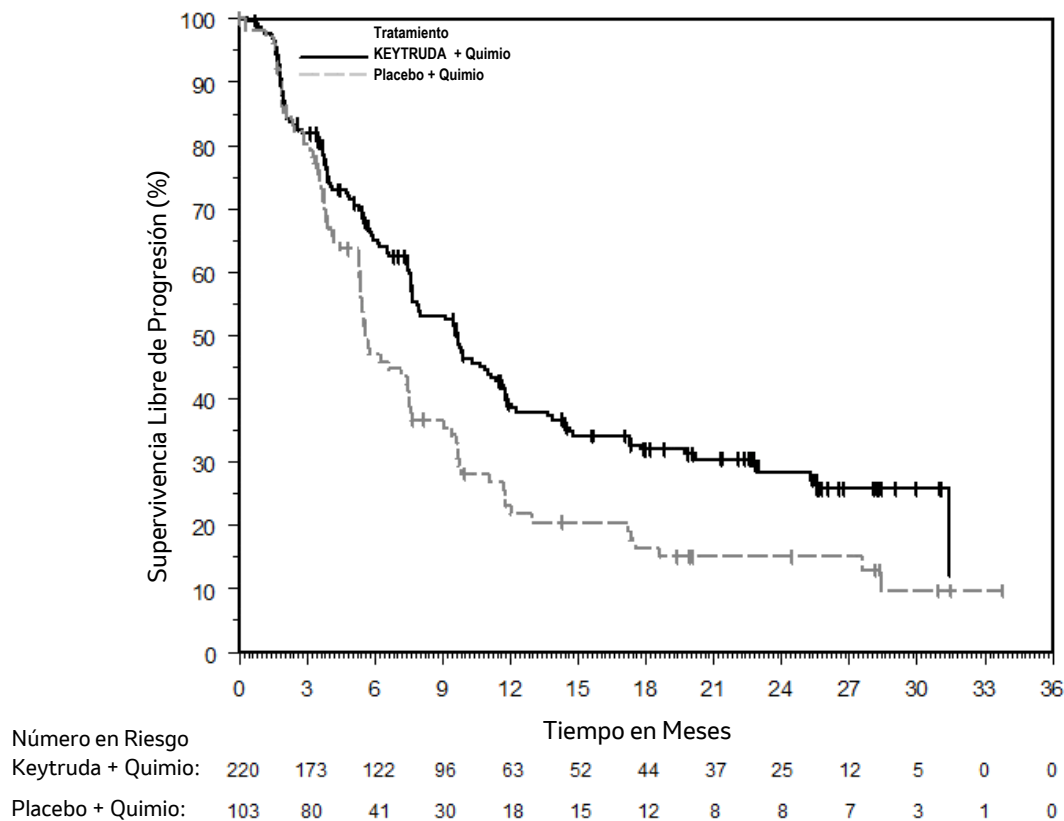
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia n=220	Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n=103
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana en meses (IC 95%)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,65 (0,49; 0,86)	
Valor p†	0,0012	
ORR		
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	53% (46; 60)	40% (30; 50)
Tasa de respuesta completa	17%	13%
Tasa de respuesta parcial	36%	27%
DoR		

Mediana en meses (IC 95%)	19,3 (9,9; 29,8)	7,3 (5,3; 15,8)
---------------------------	------------------	-----------------

* Basado en la prueba estratificada de Cox.

† Valor p unilateral basado en la prueba estratificada de log-rank.

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.850

Fabricado por: **MSD Ireland (Carlow)**, Dublin Rd., Carlow, County Carlow, Irlanda.

FABRICADO EN IRLANDA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.
www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

KEYTRUDA se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

Última revisión ANMAT: MAY/2022

01-Advisory MU-MK3475-000021652-AR-PI-IV-CERVICAL-826V01