

PROYECTO DE FICHA TÉCNICA

FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

KEYTRUDA®
PEMBROLIZUMAB 100mg/4mL
Concentrado para Solución para Perfusión

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no extirpable o metastásico.

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

1.2 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

KEYTRUDA, combinado con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes con NSCLC metastásico de células escamosas.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC, que expresan PD-L1 [Puntaje de proporción de tumor (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 1\%$], según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)], sin anomalías tumorales genómicas de EGFR o ALK, y es:

- estadio III donde los pacientes no son candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, o
- metastásico

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)], con progresión de la enfermedad en el tratamiento con quimioterapia que contiene platino, o después de dicho tratamiento. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales en el gen EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para dichas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado como tratamiento adyuvante después de la extirpación y la quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con NSCLC en Estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA.

1.3 Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

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

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, no extirpable o metastático, cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntaje positivo combinado (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 1] según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC metastásico o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino.

1.4 Linfoma de Hodgkin clásico

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario o cHL que haya recaído después de 2 o más líneas de terapia.

1.5 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes

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

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

1.6 Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado:

- quienes no son elegibles para ninguna quimioterapia que contiene platino, o
- que presentan una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino o dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, por sus siglas en inglés), de alto riesgo, con carcinoma in situ (CIS, por sus siglas en inglés), con o sin tumores papilares, que no son elegibles o han elegido no someterse a una cistectomía, y en quienes el tratamiento con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG, por sus siglas en inglés) no dio resultado.

1.7 Cáncer con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiencia en la reparación de discrepancias (dMMR, por sus siglas en inglés) no extirpables o metastásicos, según lo determinado mediante una prueba validada, que han progresado después del tratamiento previo y quienes no tienen alternativa de tratamiento satisfactoria [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

Esta indicación se autorizó en virtud de la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta [ver sección Estudios Clínicos (11.7)]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

Limitaciones de Uso: La seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central MSI-H no se han establecido.

1.8 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico, según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

1.9 Cáncer gástrico

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

Esta indicación es autorizada en virtud de la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta [ver sección Estudios Clínicos (11.9)]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

1.10 Cáncer de Esófago

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no son aptos para una extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva:

- en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, o
- como monoterapia después de una o más líneas previas de terapia sistémica para pacientes con tumores de histología celular escamosa que expresan PD-L1 (CPS \geq 10) según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

1.11 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 expresan PD-L1 (CPS \geq 1) según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia o después de esta cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS \geq 1) según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

1.12 Carcinoma Hepatocelular

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

Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta [ver sección Estudios Clínicos (11.12)]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

1.13 Carcinoma de célula Merkel

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

Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta [ver sección Estudios Clínicos (11.13)]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

1.14 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 (RCC, por sus siglas en inglés) avanzado.

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 de pacientes con RCC que tienen riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de la nefrectomía, o después de la nefrectomía y la extirpación de lesiones metastásicas [ver sección Estudios Clínicos (11.14)].

1.15 Carcinoma Endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que es proficiente en la reparación de discrepancias (pMMR) según lo determinado mediante una prueba validada o no es MSI-H, que tengan una progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier ámbito y que no sean candidatos para cirugía curativa o radiación [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que sea MSI-H o dMMR, según lo determinado mediante una prueba validada, que tengan una progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier ámbito y que no sean candidatos para cirugía curativa o radiación [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

1.16 Cáncer con Alta Carga Mutacional Tumoral

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos, no extirpables o metastásicos, con alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) [\geq 10 mutaciones/megabase (mut/Mb)], según lo determinado mediante una prueba validada [ver

sección Dosis y Administración (2.1)], que han mostrado progresión luego del tratamiento previo y que no cuentan con opciones de tratamiento alternativo satisfactorias.

Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta [ver *sección Estudios Clínicos (11.16)*]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios confirmatorios.

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

1.17 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

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

1.18 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 luego continuando como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no extirpable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS \geq 10), según lo determinado mediante una prueba validada [ver *sección Dosis y Administración (2.1)*].

1.19 Linfoma de Hodgkin Clásico en adultos y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Dosificación Adicional de 400 mg cada 6 semanas

KEYTRUDA está indicado para utilizarse en una dosis adicional recomendada de 400 mg cada 6 semanas para linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos [ver *sección Indicaciones y Uso (1.4, 1.5)*, *sección Dosis y Administración (2.2)*]. Esta indicación se autorizó en virtud de la aprobación acelerada basada en los datos farmacocinéticos, la relación de la exposición con la eficacia y la relación de la exposición con la seguridad [ver *sección Farmacología Clínica (9.2)*, *sección Estudios Clínicos (11.19)*]. La continuación de la aprobación de esta dosis puede ser condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de Pacientes

Selección de Pacientes para el Tratamiento como Monoterapia

Seleccionar a los pacientes para un tratamiento con KEYTRUDA como monoterapia basado en la presencia de expresión de PD-L1 positivo en:

- NSCLC en estadio III, que no son candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva [ver *sección Estudios Clínicos (11.2)*].
- NSCLC metastásico [ver *sección Estudios Clínicos (11.2)*].
- tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente, no extirpable o metastásico [ver *sección Estudios Clínicos (11.3)*].
- cáncer de esófago metastásico o avanzado localmente recurrente tratado previamente [ver *sección Estudios Clínicos (11.10)*].
- cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia o después de esta [ver *sección Estudios Clínicos (11.11)*].

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como monoterapia de acuerdo con el estado de MSI-H/dMMR en las muestras tumorales [ver *sección Estudios Clínicos (11.7, 11.8)*].

Para la indicación de TMB-H, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como monoterapia de acuerdo con el estado de TMB-H en las muestras tumorales [ver *sección Estudios Clínicos (11.16)*].

Debido a que el efecto de la quimioterapia previa sobre los resultados de las pruebas para carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H o dMMR en pacientes con gliomas de alto grado es incierto, se recomienda evaluar estos marcadores en las muestras del tumor principal obtenidas antes del inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Selección de Pacientes para la Terapia de Combinación

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, seleccionar pacientes basado en la presencia de la expresión de PD-L1 positiva en cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico [ver sección Estudios Clínicos (11.11)].

Para la indicación del carcinoma endometrial avanzado no pMMR/MSI-H, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, de acuerdo con el estado de MSI o MMR en especímenes tumorales [ver sección Estudios Clínicos (11.15)].

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, seleccione a los pacientes basado en la presencia de expresión de PD-L1 positiva en TNBC no extirpable o metastásico localmente recurrente [ver sección Estudios Clínicos (11.18)].

2.2 Dosis recomendada

Cuadro 1: Dosis Recomendada

Indicación	Dosis Recomendada de KEYTRUDA	Duración / Tiempo de Tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma no extirpable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma, NSCLC, o RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 12 meses
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, Carcinoma Urotelial localmente avanzado o metastásico, Cáncer con MSI-H o dMMR, CRC con MSI-H o dMMR, Carcinoma Endometrial con MSI-H o dMMR, Cáncer de Esófago, Cáncer Cervical, HCC, MCC, Cáncer con TMB-H, o cSCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo y no receptivo a BCG	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta un NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, Cáncer con MSI-H o dMMR, MCC, o Cáncer con TMB-H	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes pediátricos (a partir de los 12 años en adelante) para el tratamiento adyuvante del melanoma	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 12 meses
Terapia de Combinación[†]		
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, o Cáncer de Esófago	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes adultos con Cáncer Gástrico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de trastuzumab y la quimioterapia cuando se administran el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
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 administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad,

	o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día [†] o Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día	toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 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 por vía oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 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 la quimioterapia cuando se administra 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 progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguida de un tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia hasta por 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 no extirpable o metastásico localmente recurrente	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia, si se administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

* 30 minutos de perfusión intravenosa.

[†] Consultar la Información para Prescripción de los agentes administrados en combinación con KEYTRUDA para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

[‡] Cuando el axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg en intervalos de seis semanas o más.

[§] Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable relacionada a KEYTRUDA con el tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir KEYTRUDA como monoterapia adyuvante.

2.3 Modificaciones de la dosis

No se recomienda disminuir la dosis de KEYTRUDA. En general, suspender KEYTRUDA en caso de reacciones adversas graves (Grado 3) mediadas por el sistema inmune. Interrumpir en forma permanente KEYTRUDA en caso de reacciones adversas mediadas por el sistema inmune que supongan una amenaza para la vida (Grado 4), reacciones recurrentes graves (Grado 3) mediadas por el sistema inmune que requieran un tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg o menos de prednisona o un equivalente por día, dentro de 12 semanas después de iniciar la administración de esteroides.

Las modificaciones de dosis para KEYTRUDA a causa de reacciones adversas que requieren un manejo distinto al que se indica en estos lineamientos generales se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de la Dosis
Reacciones Adversas mediadas por el Sistema Inmune [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender [†]
	Grados 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grados 2 o 3	Suspender [†]
	Grado 4	Descontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado.	Incrementos de AST o ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o Incrementos de la bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN.	Suspender [†]
	Incrementos de AST o ALT hasta más de 8 veces el ULN o	Descontinuar permanentemente

Para las elevaciones enzimáticas del hígado en pacientes tratados con terapia de combinación con axitinib, ver el Cuadro 3.	Incrementos de la bilirrubina total hasta 3 veces el ULN.	
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado [†]	El valor de AST o ALT en la basal es más de 1 y hasta 3 veces el ULN y se incrementa a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o El valor de AST o ALT en la basal es más de 3 y hasta 5 veces el ULN y se incrementa a más de 8 veces hasta 10 veces el ULN	Suspender [†]
	El valor de AST o ALT se incrementa hasta más de 10 veces el ULN o El valor de la bilirrubina total se incrementa hasta más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grados 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o descontinuar permanentemente, dependiendo de la severidad
Nefritis con Insuficiencia Renal	Creatinina en sangre elevada de Grado 2 o 3	Suspender [†]
	Creatinina en sangre elevada de Grado 4	Descontinuar permanentemente
Enfermedades Dermatológicas Exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender [†]
	SJS, TEN o DRESS confirmadas	Descontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades Neurológicas	Grado 2	Suspender [†]
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Descontinuar hasta que se resuelva a los Grados 0 o 1
Otras Reacciones Adversas		
Reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente

* De acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 4.0

[†] Reanudar en los pacientes con resolución completa o parcial (Grados 0 a 1) después de la disminución gradual de corticosteroides. Descontinuar permanentemente si no se produce una resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas de iniciar el uso de corticosteroides o incapacidad de reducir prednisona hasta 10 mg al día o menos (o un equivalente) dentro de las 12 semanas de haber iniciado el uso de esteroides.

[‡] Si AST y ALT son menores o iguales que el ULN en la basal, suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA, de acuerdo con las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso tumoral del hígado.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Rash Medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = Necrólisis Epidérmica Tóxica, ULN = límite superior normal.

El siguiente cuadro representa las modificaciones de la dosis que son diferentes a aquellas descritas líneas arriba para KEYTRUDA o en la Información de Prescripción Completa para el medicamento administrado en combinación.

Cuadro 3: Modificaciones de las Dosis Específicas Recomendadas para Reacciones Adversas para KEYTRUDA en Combinación con Axitinib

Tratamiento	Reacción Adversa	Severidad	Modificación de la Dosis
KEYTRUDA en combinación con axitinib	Elevaciones enzimáticas del hígado *	ALT o AST se incrementan al menos 3 veces, pero menos de 10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente de al menos 2 veces el ULN	Suspender KEYTRUDA y axitinib hasta resolución de Grados 0 o 1 [†]
		ALT o AST se incrementan a más de 3 veces el ULN con bilirrubina total concurrente de al menos 2 veces el ULN o ALT o AST \geq 10 veces el ULN	Descontinuar permanentemente KEYTRUDA y axitinib

* Considerar una terapia con corticosteroides.

[†] De acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.0. Considere una nueva exposición con un solo medicamento o una nueva exposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se efectúa una nueva exposición con axitinib, considere la reducción de la dosis de acuerdo con la Información de Prescripción de axitinib.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, ULN = límite superior normal.

Modificaciones de las Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas para KEYTRUDA en Combinación con Lenvatinib

Cuando se administra KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpa uno o ambos o reduzca la dosis o descontinúe lenvatinib para manejar las reacciones adversas, según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para recomendaciones sobre el manejo de reacciones adversas de lenvatinib, referirse a la información de prescripción de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en el cuadro 4. Para información acerca de la dosis media y la duración media de la exposición de lenvatinib en RCC, consulte la sección Estudios clínicos (11.14).

Cuadro 4: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para Reacciones Adversas

Indicación	Dosis de Inicio	Primera Reducción de Dosis A	Segunda Reducción de Dosis A	Tercera Reducción de Dosis A
Carcinoma Endometrial	20 mg por vía oral 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 por vía oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Severa

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC y con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado por la ecuación de Cockcroft-Gault usando 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 para lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Severa

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC y con insuficiencia hepática severa (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 para lenvatinib.

2.4 Preparación y Administración

Preparación para la Perfusión Intravenosa

- Inspeccionar visualmente la solución para detectar materia particulada y decoloración. La solución es transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir KEYTRUDA en inyección (solución) antes de la administración intravenosa.
- Retirar el volumen requerido del (de los) vial(es) de KEYTRUDA y transferirlo(s) a una bolsa para fluidos intravenosos (IV) que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (USP) o solución inyectable de dextrosa al 5% (USP). **Mezclar la solución diluida por inversión suave.** No agitar. La concentración final de la solución diluida se debe encontrar entre 1 mg/mL y 10 mg/mL.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial según procedimientos locales.

Almacenamiento de la Solución Diluida

El producto no contiene conservantes.

Almacenar la solución diluida del vial de KEYTRUDA 100 mg/4 mL de cualquiera de las siguientes formas:

- 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 perfusión.
- Bajo refrigeración entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) durante no más de 96 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.

Descartar después de almacenar a temperatura ambiente por 6 horas o después de 96 horas bajo refrigeración.

No congelar.

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una vía intravenosa que contenga un filtro en línea o accesorio, de 0.2 micrones a 5 micrones, con baja unión de proteínas, estéril y apirógeno.

- No co-administrar otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión intravenosa.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

Cada vial contiene:

Ingrediente activo:

Pembrolizumab 100mg/4mL

Ingredientes inactivos:

Excipientes† c.s.p.

† L-histidina, Monoclorhidrato de L-histidina Monohidrato, Polisorbato 80, Sacarosa y Agua para inyección.

4. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Adversas mediadas por el Sistema Inmune Severas y Fatales

KEYTRUDA es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de medicamentos que se enlazan al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD-1 (PD-L1), bloqueando la ruta de PD-1/PD-L1 y eliminando de esta manera la inhibición de la respuesta inmune, rompiendo de manera potencial la tolerancia periférica e induciendo las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune. Es posible que las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune enumeradas en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES no incluyan todas las posibles reacciones adversas mediadas por el sistema inmune severas y fatales.

Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune, que pueden ser severas y fatales, pueden producirse en cualquier sistema de órganos o tejido y pueden afectar a más de un sistema del cuerpo en forma simultánea. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune pueden producirse en cualquier momento, después de iniciar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el manejo tempranos de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune son fundamentales para garantizar un uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Debe monitorearse a los pacientes en forma cuidadosa para detectar signos y síntomas que pudieran ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas mediadas por el sistema inmune subyacentes. Evalúe las enzimas hepáticas, creatinina y la función tiroidea en la basal y en forma periódica durante el tratamiento. Para pacientes con TNBC tratados con KEYTRUDA en el ámbito neoadyuvante, monitorear el cortisol en sangre en la basal, antes de la cirugía y según las indicaciones clínicas. En los casos de presuntas reacciones adversas mediadas por el sistema inmune, inicie un examen adecuado para excluir etiologías alternativas, entre las que se incluyen las infecciones. Instituya un manejo médico de inmediato, incluidas las consultas especializadas, según resulte adecuado.

Suspenda o descontinúe permanentemente KEYTRUDA, dependiendo de la gravedad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)]. En general, si KEYTRUDA requiere la interrupción o discontinuación, administre una terapia de corticosteroides sistémicos (1 o 2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente) hasta que se obtenga una mejoría de Grado 1 o menos.

Al mejorar hasta Grado 1 o menos, inicie una reducción gradual de corticosteroides y continúe con dicha reducción gradual durante un mínimo de 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por el sistema inmune no se controlen con la terapia con corticosteroides.

A continuación, se presentan los lineamientos para el manejo de toxicidad para las reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis mediada por el sistema inmune

KEYTRUDA puede causar neumonitis mediada por el sistema inmune. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa. La neumonitis mediada por el sistema inmune se produjo en el 3.4% (94/2799) de pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas fatales (0.1%), de Grado 4 (0.3%), de Grado 3 (0.9%), y de Grado 2 (1.3%). Se requirió el uso de corticosteroides sistémicos en el 67% (63/94) de pacientes con neumonitis. La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 1.3% (36) de pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.9% (26) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 23% tuvo recurrencia de neumonitis. La neumonitis se resolvió en 59% de los 94 pacientes.

En estudios clínicos que enrolaron a 389 pacientes adultos con cHL que recibieron KEYTRUDA como monoterapia, la neumonitis se produjo en 31 (8%) pacientes, incluyendo neumonitis de Grados 3-4 en el 2.3% de pacientes. Los pacientes recibieron corticosteroides en dosis altas con una duración media de 10 días (rango: 2 días a 53 meses).

Las tasas de neumonitis fueron similares en los pacientes con y sin radiación torácica previa. La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 21 (5.4%) pacientes. De los pacientes que desarrollaron neumonitis, el 42% interrumpió KEYTRUDA, el 68% discontinuó KEYTRUDA y el 77% tuvo una resolución.

En un estudio clínico en el que participaron 580 pacientes adultos con NSCLC extirpado (KEYNOTE-091) que recibieron KEYTRUDA como monoterapia para el tratamiento adyuvante, se produjo neumonitis en 41 (7%) pacientes, incluida la muerte (0.2%), Grado 4 (0.3%), y reacciones adversas Grado 3 (1%). Los pacientes recibieron corticosteroides en dosis altas con una duración media de 10 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 26 (4.5%) de los pacientes. De los pacientes que desarrollaron neumonitis, el 54% interrumpió KEYTRUDA, el 63% discontinuó KEYTRUDA y el 71% tuvo una resolución.

Colitis mediada por el sistema inmune

KEYTRUDA puede causar colitis mediada por el sistema inmune, que puede presentarse con diarrea. Se ha reportado infección o reactivación de citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés) en pacientes con colitis mediada por el sistema inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar repetir el examen infeccioso, para excluir etiologías alternativas. La colitis mediada por el sistema inmune se produjo en 1.7% (48/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (1.1%), y Grado 2 (0.4%). Se requirió el uso de corticosteroides sistémicos en el 69% (33/48) de pacientes con colitis. La terapia con inmunosupresores adicionales fue requerida en el 4.2% de pacientes. La colitis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0.5% (15) de pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.5% (13) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 23% tuvo recurrencia de colitis. La colitis se resolvió en 85% de los 48 pacientes.

Hepatotoxicidad y Hepatitis mediada por el sistema inmune

KEYTRUDA como Monoterapia

KEYTRUDA puede causar hepatitis mediada por el sistema inmune. La hepatitis mediada por el sistema inmune se produjo en 0.7% (19/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.1%). Los corticosteroides sistémicos fueron requeridos en el 68% (13/19) de pacientes con hepatitis. El once por ciento de estos pacientes requirieron terapia inmunosupresora adicional. La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 0.2% (6) de pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.3% (9) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, 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 que las esperadas de elevaciones de ALT y AST de Grados 3 y 4 en comparación con KEYTRUDA solo. Monitorear el nivel de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y a lo largo del mismo de

manera periódica. Considerar un monitoreo más frecuente del nivel de enzimas hepáticas en comparación con cuando los medicamentos se administran como monoterapias. En el caso de elevaciones de enzimas hepáticas, interrumpir KEYTRUDA y axitinib, y considerar administrar corticosteroides según sea necesario [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

Con la combinación de KEYTRUDA y axitinib, se observaron aumentos de ALT (20%) y AST (13%) de Grados 3 y 4. El 59% de los pacientes con aumento de ALT recibió corticosteroides sistémicos. En pacientes con ALT ≥ 3 veces el ULN (Grados 2-4, n=116), el nivel de ALT desapareció a Grados 0-1 en el 94%. Entre los 92 pacientes a los que se les reintrodujo la monoterapia ya sea con KEYTRUDA (n=3) o axitinib (n=34) administrado como monoterapia o se les reintrodujo ambos medicamentos (n=55), se observó recurrencia de ALT ≥ 3 veces el ULN en 1 paciente que recibía KEYTRUDA, 16 pacientes que recibían axitinib y 24 pacientes que recibían KEYTRUDA y axitinib. Todos los pacientes con una recurrencia de ALT ≥ 3 ULN se recuperaron posteriormente del evento.

Endocrinopatías mediadas por el sistema inmune

Insuficiencia suprarrenal

KEYTRUDA puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o más, iniciar un tratamiento sintomático, incluyendo la terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender KEYTRUDA dependiendo de la severidad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

La insuficiencia suprarrenal se produjo en el 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 el uso de corticosteroides sistémicos en el 77% (17/22) de pacientes con insuficiencia suprarrenal; de ellos, la mayoría se mantuvo con corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0.1% (1) de pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.3% (8) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

KEYTRUDA puede causar hipofisitis mediada por el sistema inmune. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con el efecto de masa como cefalea, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal, según sea indicado. Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la severidad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

La hipofisitis se produjo en 0.6% (17/2799) de pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.3%), y Grado 2 (0.2%). Se requirió el uso de corticosteroides sistémicos en el 94% (16/17) de pacientes con hipofisitis; de ellos, la mayoría se mantuvo con corticosteroides sistémicos.

La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1% (4) de pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.3% (7) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron el uso de KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

Desórdenes de la Tiroides

KEYTRUDA puede causar trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmune. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede presentarse después del hipertiroidismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal para hipotiroidismo o instituya un manejo médico del hipertiroidismo según la indicación clínica. Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la severidad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

La tiroiditis se produjo en el 0.6% (16/2799) de pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo Grado 2 (0.3%). Ningún paciente discontinuó KEYTRUDA debido a tiroiditis. KEYTRUDA se suspendió en < 0.1% (1) de pacientes.

El hipertiroidismo se produjo en el 3.4% (96/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo Grado 3 (0.1%) y Grado 2 (0.8%). El hipertiroidismo condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en < 0.1% (2) de pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en el 0.3% (7) de pacientes.

Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas.

La incidencia de hipertiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 580 pacientes con NSCLC extirpado, ocurriendo en el 11% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como monoterapia o como tratamiento adyuvante (KEYNOTE-091), incluido el hipertiroidismo de Grado 3 (0.2%).

El hipotiroidismo se produjo en el 8% (237/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo Grado 3 (0.1%) y Grado 2 (6.2%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0.1% (1) de pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en el 0.5% (14) de pacientes. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo requirieron una terapia de reemplazo hormonal a largo plazo.

La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 1185 pacientes con HNSCC, ocurrieron en el 16% de pacientes que recibieron KEYTRUDA como monoterapia o en combinación con platino y FU, incluyendo hipotiroidismo de Grado 3 (0.3%). La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 389 pacientes con cHL (17%) que recibieron KEYTRUDA como monoterapia, incluyendo hipotiroidismo de Grado 1 (6.2%) y de Grado 2 (10.8%).

La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 580 pacientes con NSCLC extirpado, ocurriendo en el 22% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como monoterapia o como tratamiento adyuvante (KEYNOTE-091), incluido el hipotiroidismo de Grado 3 (0.3%).

Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitorear la hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes en los pacientes. Iniciar el tratamiento con insulina según la indicación clínica. Suspender KEYTRUDA dependiendo de la severidad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

La diabetes mellitus tipo 1 se produjo en el 0.2% (6/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA. La diabetes mellitus tipo 1 condujo a la discontinuación permanente en <0.1% (1) de pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en <0.1% (1) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas. Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requirieron una terapia con insulina a largo plazo.

Nefritis mediada por el sistema inmune e Insuficiencia renal

KEYTRUDA puede causar nefritis mediada por el sistema inmune. La nefritis mediada por el sistema inmune se produjo en el 0.3% (9/2799) de pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.1%), y Grado 2 (0.1%). Se requirió el uso de corticosteroides sistémicos en el 89% (8/9) de pacientes con nefritis. La nefritis condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1% (3) de pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en el 0.1% (3) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, ninguno tuvo recurrencia de nefritis. La nefritis se resolvió en el 56% de los 9 pacientes.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmune

KEYTRUDA puede causar erupción cutánea o dermatitis mediadas por el sistema inmune. La dermatitis exfoliativa, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson, DRESS y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), se produjo con los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar la erupción cutánea no exfoliativa leve a moderada. Suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la severidad [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

Las reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmune se produjeron en el 1.4% (38/2799) de pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1%) y de Grado 2 (0.1%). Se requirió el uso de corticosteroides sistémicos en el 40% (15/38) de pacientes con reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmune. Las reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmune condujeron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1% (2) de pacientes y a la suspensión de KEYTRUDA en el 0.6% (16) de pacientes. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento reiniciaron KEYTRUDA después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 6% tuvo recurrencia de las reacciones adversas dermatológicas mediadas

por el sistema inmune. Las reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmune se resolvieron en el 79% de los 38 pacientes.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmune

Las siguientes reacciones adversas mediadas por el sistema inmune clínicamente significativas se produjeron con una incidencia < 1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron KEYTRUDA o en los que se reportó que utilizaban otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se reportaron casos severos o fatales para algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

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

Oculares: Puede producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden estar asociados con desprendimiento de retina. Pueden producirse deterioros visuales, incluyendo ceguera, de varios grados. Si se produce uveítis en combinación con otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmune, considerar la existencia de un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, debido a que este puede requerir un tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, incluidos los incrementos en los niveles de amilasa y lipasa en suero, gastritis, duodenitis

Tejido musculoesquelético y conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y algunas secuelas asociadas, incluyendo insuficiencia renal), artritis (1.5%), polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Hematológicas/Inmunológicas: Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo a trasplantes de órganos sólidos

5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la perfusión, que incluyen la hipersensibilidad y la anafilaxia, las cuales se reportaron en el 0.2% de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión intravenosa incluyendo rigores, escalofríos, respiración sibilante, prurito, enrojecimiento, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión para las reacciones leves (Grado 1) o moderadas (Grado 2) relacionadas con la perfusión. Para reacciones severas (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4) relacionadas con la perfusión intravenosa detener la perfusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver sección *Dosis y Administración* (2.3)].

5.3 Complicaciones de HSCT alogénico

Pueden producirse complicaciones fatales y otras complicaciones serias en pacientes que recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico antes o después de recibir un tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1.

Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad veno-oclusiva (VOD, por sus siglas en inglés) hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere el uso de esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de una terapia de intervención entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Debe efectuarse un seguimiento cercano de los pacientes para detectar complicaciones relacionadas al trasplante e intervenirlas de manera oportuna. Considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

5.4 Incremento de la mortalidad en pacientes con Mieloma Múltiple cuando se añade KEYTRUDA a un análogo de talidomida y dexametasona

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

5.5 Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales unen la vía de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de tolerancia inmunológica materna al tejido fetal. Informar a las mujeres sobre el riesgo potencial para el feto. Informar a las mujeres potencialmente fértiles que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis [ver sección *Uso en Poblaciones Específicas (7.1, 7.3)*].

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra parte de la información sobre el producto.

- Reacciones adversas mediadas por el sistema inmune severas o fatales [ver sección *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

Se solicita a los proveedores de salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100.

6.1 Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, además es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KEYTRUDA como monoterapia en 2799 pacientes en tres estudios controlados con activo, abierto, aleatorizados (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), que enrolaron 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC, y un estudio de un solo grupo (KEYNOTE-001), que enroló 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además de los 2799 pacientes, ciertas subsecciones de la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES describen reacciones adversas que se observaron con la exposición a KEYTRUDA como monoterapia en un estudio aleatorizado, controlado con placebo (KEYNOTE-091), que enroló 580 pacientes con NSCLC extirpado, un estudio de múltiples cohortes, abierto no aleatorizado (KEYNOTE-012), un estudio de cohorte única, abierto no aleatorizado (KEYNOTE-055), y dos estudios con control activo, abiertos aleatorizados (grupos de monoterapia KEYNOTE-040 y KEYNOTE-048), que enroló 909 pacientes con HNSCC; en dos estudios abiertos no aleatorizados (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087) y un estudio aleatorizado, abierto, con control activo (KEYNOTE-204), que enroló a 389 pacientes con cHL en un estudio con control activo, abierto, aleatorizado (grupo de combinación KEYNOTE-048), que enroló 276 pacientes con HNSCC; en combinación con axitinib en un estudio aleatorizado, con control activo (KEYNOTE-426) que enroló 429 pacientes con RCC; y en el uso posterior a la comercialización. Entre todos los estudios, KEYTRUDA se administró a dosis de 2 mg/kg intravenosamente cada 3 semanas, 10 mg/kg intravenosamente cada 2 semanas, 10 mg/kg intravenosamente cada 3 semanas, o 200 mg intravenosamente cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes, 41% se expusieron por 6 meses o más y 21% se los pacientes se expusieron por 12 meses o más.

Melanoma

Melanoma sin exposición previa a Ipilimumab

En el KEYNOTE-006 se investigó la seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no extirpable que no habían recibido ipilimumab anteriormente y que habían recibido no más de una terapia sistémica previa. KEYNOTE-006 fue un estudio controlado con activo, abierto, multicéntrico donde 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 toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis a menos que descontinuara prematuramente por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (n=256) [ver sección Estudios Clínicos (11.1)]. Los pacientes con enfermedad autoinmune, una condición médica que requirió de corticosteroides sistémicos u otra medicación inmunosupresora; una historia de enfermedad pulmonar intersticial o infección activa que requiere terapia, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés), o el virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés), o el virus de la hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés) fueron inelegibles.

La duración de la mediana de la exposición fue 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 o 3 semanas, respectivamente, por ≥ 6 meses. Ningún paciente en ningún grupo recibió tratamiento por más de un año.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 18 a 89); 60% de sexo masculino; 98% de raza blanca; 32% tuvieron un valor de lactato deshidrogenasa elevado (LDH, por sus siglas en inglés) en la basal; 65% tuvieron enfermedad en estadio M1c; 9% con historia de metástasis cerebral; y aproximadamente 36% habían sido previamente tratados con terapia sistémica que incluyó un inhibidor de BRAF (15%), quimioterapia (13%), e inmunoterapia (6%).

En el KEYNOTE-006, el perfil de reacciones adversas fue similar para el programa de cada 2 semanas y cada 3 semanas, por lo tanto, los resultados de seguridad resumidos se brindan en un análisis combinado (n=555) de ambos grupos de KEYTRUDA. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en 9% de pacientes. Las reacciones adversas que condujeron a 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%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en 21% de los pacientes; la más común ($\geq 1\%$) fue diarrea (2.5%). Los Cuadros 5 y 6 resumen las reacciones adversas seleccionadas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-006.

Cuadro 5: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurren en ≥10% de pacientes que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-006

Reacción adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 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 [‡]	24	0.2	23	1.2
Vitíligo [§]	13	0	2	0
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0.4	10	1.2
Dolor de espalda	12	0.9	7	0.8
Respiratorio, torácico 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 ocurren a la misma incidencia o una incidencia mayor que en el grupo de ipilimumab

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción exfoliativa.

[§] Incluye hipopigmentación de la piel

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que ocurren en ≥10% de pacientes que reciben KEYTRUDA fueron diarrea (26%), náusea (21%), y prurito (17%).

Cuadro 6: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto a la basal que ocurren en ≥20% de pacientes con melanoma que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-006

Prueba de laboratorio [†]	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 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
Aumento de AST	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 de laboratorio que ocurren a la misma incidencia o una incidencia mayor que en el grupo de ipilimumab

[†] Cada incidencia de prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: 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).

[‡] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anormalidades de laboratorio que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que reciben KEYTRUDA fueron aumento de la hipoalbuminemia (27% todos los grados, 2.4% Grados 3-4), aumento de ALT (23% todos los grados; 3.1% Grados 3-4), y aumento de la fosfatasa alcalina (21% todos los grados, 2% Grados 3-4).

Melanoma refractario a Ipilimumab

En el KEYNOTE-002, se investigó la seguridad de KEYTRUDA en los pacientes con melanoma no extirpable o metastásico con progresión de la enfermedad después de ipilimumab y, si tienen una mutación BRAF V600 positiva, con un inhibidor BRAF. KEYNOTE-002 fue un estudio multicéntrico, parcialmente en ciego (dosis de KEYTRUDA), aleatorizado (1:1:1), controlado con activo en el cual 528 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=178) o 10 mg/kg (n=179) cada 3 semanas o la

quimioterapia elegida por el investigador (n=171), consistente de dacarbazina (26%), temozolomida (25%), paclitaxel y carboplatino (25%), paclitaxel (16%), o carboplatino (8%) [ver sección Estudios Clínicos (11.1)]. Pacientes con enfermedad autoinmune, toxicidad relacionada al sistema inmune severa relacionada a ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de Grado 4 o toxicidad de Grado 3 que requiere tratamiento con corticosteroides (más de 10 mg/día de prednisona o dosis equivalente) por más de 12 semanas; condiciones médicas que requirieron de corticosteroides sistémicos u otra medicación inmunosupresora; una historia de enfermedad pulmonar intersticial o una infección activa que requiere de terapia, incluyendo VIH o hepatitis B o C, fueron inelegibles.

La duración media de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue 3.7 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) y a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue 4.8 meses (rango: 1 día a 16.8 meses). En el brazo de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 36% de los pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA por ≥ 6 meses y 4% fueron expuestos por ≥ 12 meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, 41% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA por ≥ 6 meses y 6% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA por ≥ 12 meses.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 15 a 89); 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; 41% tuvieron un valor de LDH elevado en la basal; 83% tuvieron enfermedad en estadio M1c; 73% recibieron dos o más terapias previas para la enfermedad avanzada o metastásica (100% recibió ipilimumab y 25% un inhibidor de BRAF); y 15% con historia de metástasis cerebral.

En el KEYNOTE-002, el perfil de reacción adversa fue similar para la dosis de 2 mg/kg y dosis de 10 mg/kg, por lo tanto, se brindan resultados de seguridad resumidos en un análisis combinado (n=357) de ambos grupos de KEYTRUDA. Se produjeron reacciones adversas que resultaron en discontinuación permanente en 12% de pacientes que reciben KEYTRUDA; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron deterioro de la salud física general (1%), astenia (1%), disnea (1%), neumonitis (1%), y edema generalizado (1%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en 14% de pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron disnea (1%), diarrea (1%), y erupción máculo-papular (1%). Los Cuadros 7 y 8 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-002.

Cuadro 7: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes que reciben KEYTRUDA en el 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 [§]	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
Respiratorio, torácico y del mediastino				
Tos	18	0	16	0
Generales				
Pirexia	14	0.3	9	0.6
Astenia	10	2.0	9	1.8
Musculoquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	14	0.6	10	1.2

* Reacciones adversas que ocurren a la misma incidencia o una incidencia mayor que en el grupo de quimioterapia
[†] Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, carboplatino más paclitaxel, paclitaxel, o carboplatino
[‡] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0
[§] Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que ocurren en pacientes que reciben KEYTRUDA fueron fatiga (43%), náuseas (22%), disminución del apetito (20%), vómitos (13%), y neuropatía periférica (1.7%).

Cuadro 8: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que se agravaron respecto a la basal que ocurren en $\geq 20\%$ de pacientes con melanoma que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-002

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 mg/kg o 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
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	3.1	18	1.9
Aumento de AST	24	2.2	16	0.6
Disminución de bicarbonato	22	0.4	13	0
Hipocalcemia	21	0.3	18	1.9
Aumento de ALT	21	1.8	16	0.6

* Anormalidades de laboratorio que ocurren a la misma incidencia o una incidencia mayor que en el grupo de quimioterapia.

† Cada incidencia de prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA (rango: 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.

‡ Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anormalidades de laboratorio que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA fueron anemia (44% todos los grados; 10% Grados 3-4) y linfopenia (40% todos los grados; 9% Grados 3-4).

Tratamiento adyuvante del melanoma extirpado de estadio IIB o IIC

Entre los 969 pacientes con melanoma de estadio IIB o IIC que se enrolaron en el KEYNOTE-716 [ver sección Estudios Clínicos (11.1)] tratados con KEYTRUDA, la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 9.9 meses (intervalo: 0 a 15.4 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o alguna condición médica que necesitó tratamiento de inmunosupresión, o melanoma ocular o de mucosa. Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes con melanoma de estadio IIB o IIC fueron similares a las que ocurrieron en 1011 pacientes con melanoma de estadio III del KEYNOTE-054 o los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia.

Tratamiento adyuvante para el melanoma extirpado de estadio III

La seguridad de KEYTRUDA como monoterapia se investigó en el KEYNOTE-054, un estudio aleatorizado (1:1) doble ciego en el que 1019 pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis de los ganglios linfáticos > 1 mm), IIIB o IIIC completamente extirpado recibieron 200 mg de KEYTRUDA a través de perfusión intravenosa cada 3 semanas (n=509) o placebo (n=502) hasta durante un año [ver sección Estudios Clínicos (11.1)]. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requería inmunosupresión o melanoma de mucosa u ocular fueron inelegibles. El setenta y seis por ciento de pacientes recibieron KEYTRUDA durante 6 meses o más.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media de 54 años (rango: 19 a 88); 25% de 65 años o más; 62% de sexo masculino; y 94% de estado de rendimiento de ECOG (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 y 6% de ECOG PS de 1. El dieciséis por ciento tenía estadio IIIA, el 46% estadio IIIB, el 18% tenía estadio IIIC (1-3 nódulos linfáticos positivos), y el 20% tenía estadio IIIC (≥ 4 nódulos linfáticos positivos).

Dos pacientes tratados con KEYTRUDA murieron de causas ajenas a la progresión de la enfermedad; las causas de muerte fueron reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y miositis autoinmune con insuficiencia respiratoria. Las reacciones adversas serias se produjeron en el 25% de los pacientes que recibían KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente se produjeron en el 14% de pacientes que recibían KEYTRUDA; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron neumonitis (1.4%), colitis (1.2%) y diarrea (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento con KEYTRUDA se produjeron en el 19% de los pacientes; las más

comunes ($\geq 1\%$) fueron diarrea (2.4%), neumonitis (2%), ALT elevada (1.4%), artralgia (1.4%), AST elevada (1.4%), disnea (1%) y fatiga (1%). Los cuadros 9 y 10 presentan un resumen de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibían KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-054.

Cuadro 9: Reacciones adversas seleccionadas* que se produjeron en $\geq 10\%$ de pacientes que recibían KEYTRUDA en el 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
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Prurito	19	0	12	0
Erupción	13	0.2	9	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Artralgia	16	1.2	14	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo	15	0	2.8	0
Hipertiroidismo	10	0.2	1.2	0
Respiratorias, torácicas y del mediastino				
Tos	14	0	11	0
Generales				
Astenia	11	0.2	8	0
Enfermedades similares a la gripe	11	0	8	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	11	0	8	0

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

† Grado asignado según NCI CTCAE v4.03

Cuadro 10: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto a la basal y se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes con melanoma, que recibieron KEYTRUDA en el 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				
ALT elevada	27	2.4	16	0.2
AST elevada	24	1.8	15	0.4
Hematología				
Linfopenia	24	1	16	1.2

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

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que contaban con mediciones de laboratorio en la basal o al menos una durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 503 a 507 pacientes) y placebo (rango: 492 a 498 pacientes).

‡ Grado asignado según NCI CTCAE v4.03

NSCLC

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

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA combinado con pemetrexed y platino elegido por el investigador (carboplatino o cisplatino) en el KEYNOTE-189, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), con control activo llevado a cabo en pacientes con NSCLC metastásico, de células no escamosas, sin alteraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK y que no habían recibido tratamiento previo [ver sección Estudios Clínicos (11.2)]. Un total de 607 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, y posteriormente KEYTRUDA y pemetrexed (n=405) o placebo, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de placebo y pemetrexed (n=202). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las primeras 26 semanas fueron inelegibles.

La duración de la mediana de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue 7.2 meses (intervalo: 1 día a 20.1 meses). Sesenta por ciento de pacientes en el brazo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA durante un periodo ≥ 6 meses. Setenta y dos por ciento de los pacientes recibieron carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 64 años (intervalo: 34 a 84), 49% de 65 años o más; 59% de sexo masculino; 94% de raza blanca y 3% de raza asiática; y 18% con historia de metástasis cerebral en la basal.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración de KEYTRUDA ocurrieron en 53% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes o las anomalías de laboratorio que causaron la interrupción de la administración 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 de las vías respiratorias superiores (2%), aumento de ALT (2%) y pirexia (2%). Los Cuadros 11 y 12 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-189.

Cuadro 11: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes en el KEYNOTE-189

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Quimioterapia con Pemetrexed y Platino n=405		Placebo Quimioterapia con Pemetrexed y Platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	56	3.5	52	3.5
Estreñimiento	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 del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	25	2.0	17	2.5
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

* Clasificación según NCI CTCAE v4.03

[†] Incluye astenia y fatiga

[‡] Incluye erupción genital, erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica y erupción cutánea pustular.

Cuadro 12: Anormalidades de laboratorio que se agravaron con respecto al basal y que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes en el KEYNOTE-189

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Quimioterapia con Pemetrexed y Platino		Placebo Quimioterapia con Pemetrexed y 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
Aumento de ALT	47	3.8	42	2.6
Aumento de AST	47	2.8	40	1.0

Hipoalbuminemia	39	2.8	39	1.1
Aumento de la creatinina	37	4.2	25	1.0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	1.8	29	2.1
Hipocalcemia	24	2.8	17	0.5
Hipercalemia	24	2.8	19	3.1
Hipocalcemia	21	5	20	5

* Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio disponible en la basal y por lo menos una en el estudio: KEYTRUDA/quimioterapia con pemetrexed/platino (intervalo: 381 a 401 pacientes) y placebo/quimioterapia con pemetrexed/platino (intervalo: 184 a 197 pacientes).

† Clasificación según NCI CTCAE v4.03

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico de células escamosas con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, según la elección del investigador, en el KEYNOTE-407, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo llevado a cabo en 558 pacientes con NSCLC metastásico de células escamosas, no tratado previamente [ver sección Estudios Clínicos (11.2)]. Existen datos de seguridad disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron KEYTRUDA y quimioterapia (n=101) o placebo y quimioterapia (n=102). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas fueron inelegibles.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 7 meses (intervalo: 1 día a 12 meses). Sesenta y uno por ciento de pacientes en el grupo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA durante un periodo ≥ 6 meses. Un total de 139 de 203 pacientes (68%) recibieron paclitaxel y 64 pacientes (32%) recibieron paclitaxel unido a proteínas combinado con carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 65 años (intervalo: 40 a 83); 52% de 65 años o más; 78% de sexo masculino; 83% de raza blanca; y 9% con historia de metástasis cerebral.

Se discontinuó la administración de KEYTRUDA debido a reacciones adversas en 15% de los pacientes, sin un tipo único de reacción adversa que represente la mayoría. Las reacciones adversas que ocasionaron la interrupción de la administración de KEYTRUDA ocurrieron en 43% de los pacientes; las más frecuentes ($\geq 2\%$) 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 de las vías urinarias (3%).

Las reacciones adversas observadas en el KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en el KEYNOTE-189 con la excepción de que se observaron mayores incidencias de alopecia (47% vs. 36%) y neuropatía periférica (31% vs. 25%) en el brazo de KEYTRUDA y quimioterapia en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia en el KEYNOTE-407.

NSCLC sin tratamiento previo

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-042, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo realizado en 1251 pacientes con NSCLC en estadio III sin tratamiento previo que expresa PD-L1, que no eran candidatos para la extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia, o NSCLC metastásico [ver sección Estudios Clínicos (11.2)]. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=636) o la elección del investigador de quimioterapia (n=615), que consiste 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 anomalías tumorales genómicas de EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una afección médica que requirió inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores fueron inelegibles.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 5.6 meses (rango: 1 día a 27.3 meses). El 48% de pacientes en el grupo de KEYTRUDA fueron expuestos a 200 mg de KEYTRUDA durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% de sexo masculino; y 64% de raza blanca, 30% de raza asiática, y 2% de raza negra. El 19% era hispano o latino. El 87% padecía enfermedad metastásica (estadio IV), 13% tenía enfermedad en estadio III (2% en estadio IIIA y 11% en estadio IIIB); y 5% tenía metástasis cerebrales tratadas en la basal.

El tratamiento con KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 19% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes que causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3.0%), muerte debido a una causa desconocida (1.6%) y neumonía (1.4%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 33% de pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que causaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neumonitis (3.1%), neumonía (3.0%), hipotiroidismo (2.2%) y aumento de ALT (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%).

Los cuadros 13 y 14 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en el KEYNOTE-042.

Cuadro 13: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de pacientes en el KEYNOTE-042

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg/kg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-5 (%)
Generales				
Fatiga [†]	25	3.1	33	3.9
Pirexia	10	0.3	8	0
Metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	17	1.7	21	1.5
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción [‡]	15	1.3	8	0.2
Gastrointestinales				
Estreñimiento	12	0	21	0.2
Diarrea	12	0.8	12	0.5
Náuseas	12	0.5	32	1.1
Endocrinos				
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.

Cuadro 14: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto a la basal en $\geq 20\%$ de pacientes en el 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
Aumento de ALT	33	4.8	34	2.9
Hipoalbuminemia	33	2.2	29	1.0
Aumento de AST	31	3.6	32	1.7
Hiponatremia	31	9	32	8
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.3	29	0.3
Hipocalcemia	25	2.5	19	0.7
Hipercalemia	23	3.0	20	2.2

Aumento de protrombina INR	21	2.0	15	2.9
Hematología				
Anemia	43	4.4	79	19
Linfopenia	30	7	41	13

* Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una en el estudio disponible: KEYTRUDA (rango: 598 a 610 pacientes) y quimioterapia (rango: 588 a 597 pacientes); aumento de protrombina INR: KEYTRUDA n=203 y quimioterapia n=173.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

NSCLC previamente tratada

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), con control activo 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 anomalías genéticas EGFR o ALK, una terapia adecuada para estas anomalías [ver sección Estudios Clínicos (11.2)]. 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 requerían corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos.

La duración de la mediana de 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 ≥ 6 meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 34% de pacientes estuvo expuesto a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: edad media 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; y 8% con enfermedad localizada avanzada, 91% con enfermedad metastásica, y 15% con antecedentes de metástasis cerebral. El veintinueve por ciento recibió dos 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 causaba la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.8%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes (≥1%) fueron diarrea (1%), fatiga (1.3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1.2%), disminución del apetito (1.3%) y neumonitis (1%). Los Cuadros 15 y 16 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-010.

Cuadro 15: Reacciones adversas seleccionadas* que se produjeron en ≥10% de pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-010

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 o 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 la 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
Estreñimiento	15	0.6	12	0.6
Vómitos	13	0.9	10	0.6
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción [‡]	17	0.4	8	0
Prurito	11	0	3	0.3
Sistema 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, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular y erupción prurítica

Entre otras reacciones adversas de importancia clínica que se produjeron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA se incluyen fatiga (25%), diarrea (14%), astenia (11%) y pirexia (11%).

Cuadro 16: Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto a la basal y ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes NSCLC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-010

Prueba de laboratorio [†]	KEYTRUDA 2 o 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
Fosfatasa alcalina elevada	28	3.0	16	0.7
Incremento de AST	26	1.6	12	0.7
Incremento de ALT	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 tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA (rango: 631 a 638 pacientes) y docetaxel (rango: 274 a 277 pacientes).

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

Entre otras anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se incluyen 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).

Tratamiento adyuvante del NSCLC extirpado

La seguridad de KEYTRUDA como monoterapia se investigó en KEYNOTE-091, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), triple ciego, controlado con placebo en pacientes con extirpación completa en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o NSCLC IIIA; la quimioterapia adyuvante hasta 4 ciclos fue opcional [ver sección Estudios Clínicos (11.2)]. Un total de 1161 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg (n=580) o placebo (n=581) cada 3 semanas. Los pacientes no fueron elegibles si tenían una enfermedad autoinmune activa, tomaban agentes inmunosupresores crónicos o tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

La duración media de exposición a KEYTRUDA fue de 11.7 meses (rango: 1 día a 18.9 meses). El sesenta y ocho por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses.

Las reacciones adversas observadas en el KEYNOTE-091 fueron generalmente similares a las que ocurrieron en otros pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA como monoterapia, con la excepción de hipotiroidismo (22%), hipertiroidismo (11%) y neumonitis (7%). Ocurrieron dos reacciones adversas fatales de miocarditis.

HNSCC

Tratamiento de primera línea del HNSCC recurrente, no extirpable o metastásico

La seguridad de KEYTRUDA, como monoterapia y en combinación con quimioterapia de platino (cisplatino o carboplatino) y FU, se investigó en KEYNOTE-048, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), de control activo, en pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que no ha sido tratado previamente [ver sección Estudios Clínicos (11.3)]. No fueron elegibles aquellos pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión. Un total de 576 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas como monoterapia (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 duración promedio de exposición a KEYTRUDA fue de 3.5 meses (rango: 1 día a 24.2 meses) en el grupo de monoterapia de KEYTRUDA y fue de 5.8 meses (rango: 3 días a 24.2 meses) en el grupo de combinación. El diecisiete por ciento de los pacientes en el grupo de monoterapia de KEYTRUDA y el 18% de los pacientes en el grupo de combinación estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante \geq 12 meses. El cincuenta y siete por ciento de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comenzaron el tratamiento con carboplatino.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 12% de los pacientes en el grupo de monoterapia de KEYTRUDA. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión permanente de KEYTRUDA fueron sepsis (1.7%) y neumonía (1.3%). Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión de KEYTRUDA ocurrieron en el 31% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión de KEYTRUDA (\geq 2%) fueron neumonía (2.3%), neumonitis (2.3%) e hiponatremia (2%).

Se suspendió KEYTRUDA por reacciones adversas en el 16% de los pacientes en el grupo combinado. Las reacciones adversas más comunes que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA fueron neumonía (2.5%), neumonitis (1.8%) y shock séptico (1.4%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la suspensión de KEYTRUDA en el 45% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión de KEYTRUDA (\geq 2%) fueron neutropenia (14%), trombocitopenia (10%), anemia (6%), neumonía (4.7%) y neutropenia febril (2.9%).

Los cuadros 17 y 18 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

Cuadro 17: Reacciones adversas que ocurren en \geq 10% de pacientes que reciben KEYTRUDA en el 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 de la mucosa	4.3	1.3	31	10	28	5
Gastrointestinal						
Estreñimiento	20	0.3	37	0	33	1.4
Náusea	17	0	51	6	51	6
Diarrea [‡]	16	0.7	29	3.3	35	3.1
Vómito	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						
Exantema [§]	20	2.3	17	0.7	70	8
Prurito	11	0	8	0	10	0.3
Respiratorio, Torácico y Mediastinal						
Tos	18	0.3	22	0	15	0
Disnea [#]	14	2.0	10	1.8	8	1.0
Endocrino						
Hipotiroidismo	18	0	15	0	6	0
Metabolismo y Nutrición						
Apetito disminuido	15	1.0	29	4.7	30	3.5
Pérdida de peso	15	2	16	2.9	21	1.4
Infecciones						
Neumonía ^p	12	7	19	11	13	6
Sistema Nervioso						
Cefalea	12	0.3	11	0.7	8	0.3
Mareo	5	0.3	10	0.4	13	0.3

Neuropatía sensorial periférica ^β	1	0	14	1.1	7	1
Musculoesquelético						
Mialgia ^α	12	1.0	13	0.4	11	0.3
Dolor de cuello	6	0.7	10	1.1	7	0.7
Psiquiátrico						
Insomnio	7	0.7	10	0	8	0

* Clasificado según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye diarrea, colitis, diarrea hemorrágica, colitis microscópica

§ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción por fármacos, eritema, eritema multiforme, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema prurítico, dermatitis seborreica

¶ 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 por Pseudomona

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

α Incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia

Cuadro 18: Anormalidades de laboratorio empeoradas desde el inicio que ocurren en ≥ 20% de los pacientes que reciben KEYTRUDA en el 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
Aspartato aminotransferasa (AST) incrementada	28	3.1	24	2.0	37	3.6
Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada	25	2.1	22	1.6	38	1.8
Fosfatasa alcalina incrementada	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
Hipercalcemia	21	2.8	27	4.3	29	4.3
Hipofosfatemia	20	5	35	12	48	19
Hipocalcemia	19	5	34	12	47	15
Creatinina incrementada	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 tanto mediciones iniciales como al menos una medición de laboratorio en estudio: KEYTRUDA/ quimioterapia (rango: 235 a 266 pacientes), KEYTRUDA (rango: 241 a 288 pacientes), cetuximab/ quimioterapia (rango: 249 a 282 pacientes).

† Clasificado según NCI CTCAE v4.0

HNSCC recurrente o metastásico previamente tratado

Entre los 192 pacientes con HNSCC enrolados en el KEYNOTE-012 [ver sección Estudios Clínicos (11.3)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 3.3 meses (rango: 1 día a 27.9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requirió inmunosupresión fueron inelegibles para el KEYNOTE-012.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 60 años (rango: 20 a 84), 35% de 65 años o más; 83% de sexo masculino; y 77% de raza blanca, 15% de raza asiática, y 5% de raza negra. Sesenta y uno por ciento de los pacientes tenían dos o más líneas de terapia en el entorno recurrente o metastásico y 95% tenían terapia de radiación previa. El ECOG PS basal fue 0 (30%) o 1 (70%) y 86% tenían enfermedad M1.

KEYTRUDA fue descontinuado debido a reacciones adversas en 17% de los pacientes. Las reacciones adversas serias ocurrieron en 45% de los pacientes que recibían KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural, e insuficiencia respiratoria. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo reacciones adversas serias fueron similares 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 son provistos en un análisis combinado. Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes con HNSCC fueron generalmente similares a aquellas que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC, tratados con KEYTRUDA como una monoterapia, con excepción de aumento de las incidencias de edema facial (10% todos los Grados; 2.1% Grados 3-4) e hipotiroidismo nuevo o que empeora [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].

cHL con recaída o refractario

KEYNOTE-204

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en el estudio KEYNOTE-204 [ver sección Estudios Clínicos (11.4)]. Los adultos con cHL con recaída o refractario recibieron KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=148) o brentuximab vedotin (BV, por sus siglas en inglés) de 1.8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=152). La prueba requirió un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) $\geq 1000/\mu\text{L}$, recuento de plaquetas $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$, transaminasas hepáticas ≤ 2.5 veces el límite superior normal (ULN), bilirrubina ≤ 1.5 veces el ULN y estado de desempeño según ECOG de 0 o 1. La prueba excluyó a los pacientes con neumonitis no infecciosa activa, neumonitis previa que requiriera esteroides, enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o HSCT alogénico dentro de los últimos 5 años. La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 10 meses (rango: 1 día a 2.2 años), con un 68% que recibió al menos 6 meses de tratamiento y el 48% que recibió al menos 1 año de tratamiento.

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

La descontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 14% de pacientes; el 7% de los pacientes descontinuó el tratamiento debido a neumonitis. La interrupción de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 30% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en $\geq 3\%$ de pacientes fueron infección de las vías respiratorias superiores, neumonitis, transaminasa elevada y neumonía.

El 38% de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia con corticosteroides sistémicos.

El Cuadro 19 resume las reacciones adversas en el estudio KEYNOTE-204.

Cuadro 19: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en Pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en el 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 de las vías respiratorias superiores‡	41	1.4	24	0
Infección de las vías urinarias	11	0	3	0.7
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético§	32	0	29	1.3
Gastrointestinales				
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
Generales				

Pirexia	20	0.7	13	0.7
Fatiga ^b	20	0	22	0.7
Tejidos cutáneos y subcutáneos				
Rash ^b	20	0	19	0.7
Prurito	18	0	12	0
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos ^a	20	0.7	14	0.7
Neumonitis ^e	11	5	3	1.3
Disnea ^d	11	0.7	7	0.7
Endocrinos				
Hipotiroidismo	19	0	3	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^o	11	0.7	43	7
Cefalea ^y	11	0	11	0

* Grado asignado de acuerdo con NCI CTCAE v4.0

† Las reacciones adversas en el grupo de BV solo fueron de Grado 3.

‡ Incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringotonsilitis, rinitis, sinusitis, sinusitis bacteriana, tonsilitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores

§ Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho, 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

^b Incluye fatiga, astenia

^β Incluye dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis soriasisiforme, eczema, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico, erupción cutánea tóxica

^a Incluye tos, tos productiva

^e Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial

^d Incluye disnea, disnea por ejercicio, respiración sibilante

^o Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía

^y Incluye cefalea, migraña, cefalea tensional

Las reacciones adversas relevantes clínicamente en < 10% de pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron infección por el virus del herpes (9%), neumonía (8%), dolor orofaríngeo (8%), hipertiroidismo (5%), hipersensibilidad (4.1%), reacciones a la perfusión (3.4%), estado mental alterado (2.7%) y en el 1.4% de cada uno, uveítis, miocarditis, tiroiditis, neutropenia febril, sepsis y recrudescimiento del tumor.

El Cuadro 20 resume las anormalidades de laboratorio en el estudio KEYNOTE-204.

Cuadro 20: Anormalidades de Laboratorio (≥ 15%) que empeoraron con respecto a la basal en pacientes con cHL en el KEYNOTE-204

Anormalidades 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
Aumento de AST	39	5	41	3.9
Aumento de ALT	34	6	45	5
Hipofosfatemia	31	5	18	2.7
Aumento de la 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
Aumento de la fosfatasa alcalina	21	2.1	22	2.6
Hiperbilirrubinemia	16	2.0	9	1.3
Hipoalbuminemia	16	0.7	19	0.7
Hipercalemia	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 tuvieron disponibles una medición en la basal y al menos una medición de laboratorio 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 determinados de acuerdo con NCI CTCAE v4.0

KEYNOTE-087

Entre los 210 pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-087 [ver sección Estudios Clínicos (11.4)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 8.4 meses (rango: de 1 día a 15.2 meses). Las reacciones adversas graves se produjeron en el 16% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 1\%$ de pacientes incluyeron neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y herpes zóster. Dos pacientes murieron de causas distintas a la progresión de la enfermedad: uno de GVHD después del HSCT alogénico posterior y uno de shock séptico.

La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 5% de pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa se produjo en el 26%. El 15% de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia con corticosteroides sistémicos. Los cuadros 21 y 22 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el KEYNOTE-087.

Cuadro 21: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en el 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
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [¶]	21	1.0
Artralgia	10	0.5
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	20	1.4
Vómitos	15	0
Náuseas	13	0
Piel y del tejido subcutáneo		
Rash [Ⓟ]	20	0.5
Prurito	11	0
Endocrinos		
Hipotiroidismo	14	0.5
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior	13	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0.5
Neuropatía periférica [Ⓠ]	10	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[†] Incluye fatiga, astenia

[‡] Incluye tos, tos productiva

[§] Incluye disnea, disnea de esfuerzo, respiración sibilante

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

[#] Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

[Ⓟ] Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción causada por el medicamento, eccema, eccema asteatósico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme

[Ⓠ] Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron reacciones a la perfusión (9%), hipertiroidismo (3%), neumonitis (3%), uveítis y miositis (1% cada una), y mielitis y miocarditis (0.5% cada una).

Cuadro 22: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas ($\geq 15\%$) que Empeoraron con respecto a la basal en pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-087

Anormalidades de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Química		

Hipertransaminasemia [†]	34	2
Incremento de la fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de la creatinina	15	0.5
Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA (rango: de 208 a 209 pacientes).

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye la elevación de AST o ALT

Hiperbilirrubinemia se produjo en menos del 15% de los pacientes en el KEYNOTE-087 (10% en todos los Grados, 2.4 % en Grados 3-4).

PMBCL

Entre los 53 pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-170 [ver sección Estudios Clínicos (11.5)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 3.5 meses (rango: 1 día a 22.8 meses).

Las reacciones adversas serias se produjeron en 26% de los pacientes. Las reacciones adversas serias que ocurrieron en > 2% de pacientes incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardiaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%), y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes fallecieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 8% de pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa se produjo en el 15%. El 25% de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia con corticosteroides sistémicos. Los Cuadros 23 y 24 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el KEYNOTE-170.

Cuadro 23: Reacciones Adversas (≥ 10%) en pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-170

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=53	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [†]	30	0
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio 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
Cardiacos		
Arritmia [Ⓠ]	11	4
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[†] Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor en el pecho no cardiaco

[‡] 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 en la parte superior

[Ⓠ] Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia

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

Cuadro 24: Anormalidades de Laboratorio ($\geq 15\%$) que empeoraron con respecto a la basal en pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en el 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
Fosfatasa alcalina elevada	17	0
Creatinina elevada	17	0
Hipocalcemia	15	4
Hipocalemia	15	4

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA (rango: de 44 a 48 pacientes)

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

[‡] Incluye la elevación de AST o ALT

Carcinoma Urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial inelegibles para platino

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en el KEYNOTE-052, un estudio de un solo grupo que enroló a 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que tenían una o más comorbilidades. Los pacientes con una enfermedad autoinmune o condiciones médicas que requieran de corticosteroides sistémicos u otras medicaciones inmunosupresoras no fueron admitidos [ver sección Estudios Clínicos (11.6)]. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o ya sea la progresión radiográfica o clínica de la enfermedad.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 15.8 meses).

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de pacientes. Dieciocho pacientes (5%) murieron de causas distintas a la progresión de la enfermedad. Cinco pacientes (1.4%) que fueron tratados con KEYTRUDA presentaron sepsis que causó la muerte, y tres pacientes (0.8%) presentaron neumonía que les causó la muerte. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en 22% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, infección de las vías urinarias, daño renal agudo, fatiga, dolor de las articulaciones y neumonía. Las reacciones adversas serias ocurrieron en 42% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección de las vías urinarias, hematuria, daño renal agudo, neumonía y urosepsis.

Las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune que requieren de glucocorticoides sistémicos ocurrieron en 8% de los pacientes, el uso de suplementación hormonal debido a la reacción adversa relacionada al sistema inmune se produjo en el 8% de los pacientes, y 5% de estos, requirió al menos una dosis de esteroides ≥ 40 mg del equivalente a la prednisona oral.

El Cuadro 25 presenta un resumen de las reacciones adversas en los pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-052.

Cuadro 25: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-052

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=370	
	Todos los grados* (%)	Grado 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		
Estreñimiento	21	1.1
Diarrea [§]	20	2.4
Náuseas	18	1.1
Dolor abdominal [¶]	18	2.7
LFT elevados [#]	13	3.5
Vómitos	12	0
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea [♯]	21	0.5
Prurito	19	0.3
Edema periférico ^β	14	1.1
Infecciones		
Infección de las vías urinarias	19	9
Sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	17	7
Respiratorio, torácico y del mediastino		
Tos	14	0
Disnea	11	0.5
Renales y urinarios		
Aumento de la creatinina en la sangre	11	1.1
Hematuria	13	3.0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor espinal.

§ Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, evacuaciones frecuentes.

¶ Incluye dolor abdominal, dolor pélvico, dolor lateral, dolor abdominal inferior, dolor tumoral, dolor en la vejiga, dolor hepático, dolor suprapúbico, malestar abdominal, dolor abdominal superior.

Incluye hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis tóxica, lesión hepática, aumento de las transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento en las pruebas de la función hepática.

♯ Incluye dermatitis, dermatitis bullosa, eccema, eritema, erupción, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción prurítica, erupción pustular, reacción de la piel, dermatitis acneiforme, dermatitis seborreica, síndrome eritrodisestesia palmoplantar, erupción generalizada.

β Incluye edema periférico, inflamación periférica.

Carcinoma urotelial previamente tratado

En el KEYNOTE-045 se investigó la seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con una progresión de la enfermedad después de la quimioterapia que contiene platino. KEYNOTE-045 fue un estudio controlado con activo, aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico en el que 266 pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas o la quimioterapia elegida por el investigador (n=255), consistente de paclitaxel (n=84), docetaxel (n=84) o vinflunina (n=87) [ver sección Estudios Clínicos (11.6)]. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requirió de corticosteroides sistémicos u otras medicaciones inmunosupresoras no fueron admitidos.

La duración media de la exposición fue 3.5 meses (rango: 1 día a 20 meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y 1.5 meses (rango: 1 día a 14 meses) en pacientes que recibieron quimioterapia.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de pacientes. La reacción adversa más común que causó la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.9%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 20% de pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron infección de las vías urinarias (1.5%), diarrea (1.5%) y colitis (1.1%). Las reacciones adversas serias se produjeron en el 39% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron infección de las vías urinarias, neumonía, anemia, y neumonitis. Los Cuadros 26 y 27 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-045.

Cuadro 26: Reacciones Adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes que reciben KEYTRUDA en el 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
Sistema 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 [¶]	20	0.4	13	0.4
Gastrointestinales				
Náuseas	21	1.1	29	1.6
Estreñimiento	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 nutrición				
Disminución del apetito	21	3.8	21	1.2
Infecciones				
Infección de las vías urinarias	15	4.9	14	4.3
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos [▷]	15	0.4	9	0
Disnea [§]	14	1.9	12	1.2
Renales y urinarios				
Hematuria ^à	12	2.3	8	1.6

* Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel o vinflunina

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye astenia, fatiga, malestar general, letargo

§ Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello

¶ Incluye erupción máculo-papular, erupción, erupción en el área genital, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema, erupción causada por el medicamento, eccema, eccema asteatósico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide

Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

▷ Incluye tos, tos productiva

§ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, respiración silbante

à Incluye presencia de sangre en la orina, hematuria, cromaturia

Cuadro 27: Anormalidades del laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y que ocurrieron en ≥20% de pacientes con carcinoma urotelial que recibieron KEYTRUDA en el 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				
Hiperglicemia	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
Fosfatasa alcalina elevada	37	7	33	4.9
Creatinina elevada	35	4.4	28	2.9
Hipofosfatemia	29	8	34	14
AST elevada	28	4.1	20	2.5
Hipercalcemia	28	0.8	27	6
Hipocalcemia	26	1.6	34	2.1

* Cada incidencia de prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA (rango 240 a 248 pacientes) y quimioterapia (rango: 238 a 244 pacientes); disminución de fosfato: KEYTRUDA n=232 y quimioterapia n=222.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) de alto riesgo que no responde al tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta, y de brazo único, donde participaron 148 pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) de alto riesgo, 96 pacientes tenían carcinoma in situ (CIS) que no respondió al tratamiento

con bacilo de Calmette-Guérin con o sin tumores papilares. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que se produjo toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente o enfermedad progresiva, o hasta 24 meses de tratamiento sin progresión de la enfermedad.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 4.3 meses (rango: 1 día a 25.6 meses).

El 11% de los pacientes experimentó reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento con KEYTRUDA. La reacción adversa más frecuente (>1%) que provocó la interrupción permanente de KEYTRUDA fue la neumonitis (1.4%). El 22% de los pacientes presentó reacciones adversas que causaron la suspensión de KEYTRUDA, las reacciones más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea (4%) e infección del tracto urinario (2%). En el 28% de los pacientes tratados con KEYTRUDA se produjeron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves 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%). En los cuadros 28 y 29 se detallan las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-057.

Cuadro 28: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-057

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 148	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	29	0.7
Edema periférico [‡]	11	0
Gastrointestinales		
Diarrea [§]	24	2.0
Náusea	13	0
Estreñimiento	12	0
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción [¶]	24	0.7
Prurito	19	0.7
Tejido musculoesquelético y conectivo		
Dolor musculoesquelético [#]	19	0
Artralgia	14	1.4
Renales y urinarios		
Hematuria	19	1.4
Sistema respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos [‡]	19	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario	12	2.0
Nasofaringitis	10	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	11	0

* Grados según NCI CTCAE v4.03

[†] Incluye astenia, fatiga, malestar general

[‡] Incluye edema periférico, inflamación periférica

[§] Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis

[¶] Incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, eritema, eccema, eccema asteatósico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis

[#] Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor en el cuello

[‡] Incluye tos, tos productiva

Cuadro 29: Anormalidades en las pruebas de laboratorio agravadas desde el inicio del estudio que ocurren en $\geq 20\%$ de pacientes con NMIBC que no responde al tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin y que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-057

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiper glucemia	59	8
Aumento de ALT	25	3.4
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6

Hipoalbuminemia	24	2.1
Hipercalemia	23	1.4
Hipocalcemia	22	0.7
Aumento de AST	20	3.4
Aumento de creatinina	20	0.7
Hematología		
Anemia	35	1.4
Linfopenia	29	1.6

* Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que contaban tanto con resultados obtenidos al inicio y por lo menos un resultado obtenido durante el estudio: KEYTRUDA (intervalo: 124 a 147 pacientes)

† Grados según NCI CTCAE v4.03

Cáncer Colorrectal con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

Entre los 153 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR enrolados en KEYNOTE-177 [ver sección Estudios Clínicos (11.8)] tratados con KEYTRUDA, la duración media de exposición a KEYTRUDA fue 11.1 meses (rango: 1 día hasta 30.6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiere inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurren en los pacientes con CRC con MSI-H o dMMR fueron similares a aquéllas que ocurren en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia.

Cáncer gástrico

El análisis de seguridad del Estudio KEYNOTE-811 incluyó a 217 pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo que recibieron KEYTRUDA de 200 mg, trastuzumab, y CAPOX (n=189) o FP (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 sección Estudios Clínicos (11.9)].

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue 5.8 meses (rango: 1 día a 17.7 meses).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 84), 43% de 65 años o más; 81% hombres; 58% de raza blanca, 35% de raza asiática, y 0.9% de raza negra; 44% con ECOG PS de 0 y 56% con ECOG PS de 1.

Se discontinuó la administración de KEYTRUDA y placebo debido a reacciones adversas en el 6% de pacientes en cada grupo. La reacción adversa más común que resultó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.4%). Las reacciones adversas que conllevaron a la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 58% de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que conllevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (18%), trombocitopenia (12%), diarrea (6%), anemia (3.7%), hipocalcemia (3.7%), fatiga/astenia (3.2%), disminución del apetito (3.2%), aumento de la AST (2.8%), aumento de la bilirrubina en sangre (2.8%), neumonía (2.8%), aumento de la ALT (2.3%), y vómitos (2.3%).

En el grupo de KEYTRUDA frente a placebo, hubo una diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia entre pacientes tratados con KEYTRUDA frente al estándar de atención para 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 grupos.

Hubo una diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia entre pacientes tratados con KEYTRUDA frente al estándar de atención para el aumento de la ALT (34% vs. 29%), y un incremento en la creatinina (20% vs. 10%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los grupos.

Cáncer de Esófago

Tratamiento de primera línea de cáncer de esófago / unión gastroesofágica localmente avanzado no extirpable o metastásico

La seguridad de KEYTRUDA, en combinación con cisplatino y quimioterapia FU se investigó en el KEYNOTE-590, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de esófago o unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no eran candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva [ver sección Estudios Clínicos (11.10)]. Un total de 740 pacientes recibieron KEYTRUDA de 200 mg (n = 370) o

placebo (n = 370) cada 3 semanas hasta por 35 ciclos, ambos en combinación con hasta 6 ciclos de cisplatino y hasta 35 ciclos de FU.

La mediana de la duración de la exposición fue 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 fue descontinuado debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la descontinuación permanente de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fueron: neumonitis (1.6%), daño renal agudo (1.1%) y neumonía (1.1%). Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 67% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a 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%).

Los Cuadros 30 y 31 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-590, respectivamente.

Cuadro 30: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el 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
Estreñimiento	40	0	40	0
Diarrea	36	4.1	33	3
Vómitos	34	7	32	5
Estomatitis	27	6	26	3.8
Generales				
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 evento fatal de diarrea en cada grupo

‡ Incluye astenia y fatiga

Cuadro 31: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la basal y se presentaron en el $\geq 20\%$ de los pacientes con cáncer de esófago que recibieron KEYTRUDA en el 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
Hipocalcemia	30	12	34	15
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	1.9	29	1.7
Hipercalemia	28	3.6	27	2.6
Aumento de AST	25	4.4	22	2.8
Aumento de ALT	23	3.6	18	1.7

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio disponible en la basal y al menos una durante 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 de esófago avanzado o metastásico localmente recurrente previamente tratado

Entre los 314 pacientes con cáncer de esófago enrolados en el KEYNOTE-181 [ver sección Estudios Clínicos (11.10)] tratados con KEYTRUDA, la duración promedio de la exposición a KEYTRUDA fue de 2.1 meses (rango: 1 día a 24.4 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresión. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer de esófago fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia.

Cáncer Cervical

Cáncer Cervical persistente, recurrente o metastásico

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en el KEYNOTE-826, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico de primera línea que no habían recibido tratamiento con quimioterapia, excepto cuando se utilizó de manera concurrente como un agente radiosensibilizante [ver sección Estudios Clínicos (11.11)]. Un total de 616 pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1 tumoral, recibieron 200 mg de KEYTRUDA 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 (intervalo: 1 día a 26 meses).

Ocurrieron 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 los siguientes eventos: infarto de miocardio agudo, encefalitis autoinmune, paro cardiaco, accidente cerebrovascular, fractura del fémur con embolia pulmonar perioperatoria, perforación intestinal, e infección pélvica.

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 50% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Ocurrieron reacciones adversas serias en $\geq 3\%$ de los pacientes, incluida neutropenia febril (6.8%), infección de las vías urinarias (5.2%), anemia (4.6%), lesión renal aguda (3.3%), y sepsis (3.3%).

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

Las reacciones adversas que originaron la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 66% de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más comunes que originaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (15%), neutropenia (14%), anemia (11%), aumento de ALT (6%), leucopenia (5%), fatiga/astenia (4.2%), infección de las vías urinarias (3.6%), aumento de 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 de las vías

urinarias (27%), erupción cutánea (26%), leucopenia (24%), hipotiroidismo (22%) y disminución del apetito (21%).

El Cuadro 32 y el Cuadro 33 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-826.

Cuadro 32: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el 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				
Náuseas	40	2	44	1.6
Diarrea	36	2	30	2.6
Estreñimiento	28	0.3	33	1
Vómitos	26	2.6	27	1.9
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Artralgia	27	0.7	26	1.3
Vascular				
Hipertensión	24	9	23	11
Infecciones				
Infección de las vías urinarias	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 sensoriomotora periférica, parestesia

[§] Incluye erupción cutánea, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular

[¶] Incluye fatiga, astenia

Cuadro 33: Anomalías de laboratorio que se agravaron con respecto a la basal y que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el 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	68	39	58	31
Linfopenia	61	33	56	33
Trombocitopenia	57	19	53	15
Bioquímica				
Hiper glucemia	51	4.7	46	2.3
Hipoalbuminemia	46	1.3	38	5
Hiponatremia	40	14	38	11
Aumento de ALT	40	7	38	6
Aumento de AST	40	6	36	3.0
Aumento de fosfatasa alcalina	38	3.4	40	2.3
Hipocalcemia	37	4.0	31	5
Aumento de creatinina*	34	5	32	6
Hipocalemia	29	7	26	7
Hipercalemia	23	3.7	27	4.7
Hiper calcemia	21	1.0	20	1.3

- *Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición disponible de laboratorio en la basal y por lo menos una en 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 previamente tratado

Entre los 98 pacientes con cáncer cervical enrolados en la Cohorte E del KEYNOTE-158 [ver sección Estudios Clínicos (11.11)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 2.9 meses (rango: 1 día a 22.1 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o afección médica que requirió inmunosupresión.

Se discontinuó KEYTRUDA debido a reacciones adversas en 8 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias se produjeron en 39 % de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia incluyeron anemia (7 %), fistula (4.1 %), hemorragia (4.1 %), e infecciones [excepto las infecciones del tracto urinario (UTI, por sus siglas en inglés) (4.1 %)]. Los Cuadros 34 y 35 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-158.

Cuadro 34: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de pacientes con cáncer cervical en el 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 [♯]	22	3.1
Náuseas	19	0
Vómitos	19	1.0
Estreñimiento	14	0
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	21	0
Vasculares		
Hemorragia ^β	19	5
Infecciones		
UTI ^α	18	6
Infección (excepto la UTI) ^ε	16	4.1
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^δ	17	2.0
Endocrinos		
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 de mamas, dolor causado por cáncer, disestesia, disuria, dolor de oído, dolor gingival, dolor inguinal, dolor en ganglio linfático, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor radicular, dolor en el lugar del estoma, dolor de muela

§ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

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

Incluye colitis, diarrea, gastroenteritis

♯ Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal en la parte inferior, dolor abdominal en la parte superior

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

α Incluye pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por pseudomonas, urosepsis

- ^e Incluye celulitis, infección por *Clostridium difficile*, infección relacionada con el dispositivo, empiema, erisipelas, infección por virus del herpes, neoplasma infectado, infección, influenza, congestión de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, candidiasis oral, infección fúngica oral, osteomielitis, infección por pseudomonas, infección de las vías respiratorias, absceso dental, infección de las vías respiratorias superiores, absceso uterino, candidiasis vulvovaginal
- ^o Incluye dermatitis, erupción por medicamentos, eccema, eritema, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción máculo-papular.

Cuadro 35: Anormalidades de Laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes con cáncer cervical en el 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
Fosfatasa alcalina elevada	42	2.6
Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1.3
AST elevada	34	3.9
Creatinina elevada	32	5
Hipocalcemia	27	0
ALT elevada	21	3.9
Hipocalcemia	20	6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes para los cuales se contaba con mediciones de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio: KEYTRUDA (rango: de 76 a 79 pacientes)

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anormalidades de laboratorio que ocurrieron en el $\geq 10\%$ de 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 activado prolongado (14% todos los Grados; 0% Grados 3-4), hipoglucemia (13% todos los Grados; 1.3% Grados 3-4), disminución de glóbulos blancos (13% todos los Grados; 2.6% Grados 3-4), e hipercalemia (13% todos los Grados; 1.3% Grados 3-4).

HCC

Entre los 104 pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-224 [ver sección Estudios Clínicos (11.12)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 4.2 meses (intervalo: 1 día a 1.5 años). Las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con HCC fueron por lo general similares a las ocurridas en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC, tratadas con KEYTRUDA como monoterapia, con excepción del aumento de incidencias de ascitis (8% Grados 3-4) y la hepatitis inmunomediada (2.9%). Las alteraciones de laboratorio (Grados 3-4) que ocurrieron con una mayor incidencia fueron aumento de AST (20%), ALT (9%) e hiperbilirrubinemia (10%).

MCC

Entre los 50 pacientes con MCC enrolados en el KEYNOTE-017 [ver sección Estudios Clínicos (11.13)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 6.6 meses (intervalo: 1 día a 23.6 meses). Los pacientes con enfermedades autoinmunes o una condición médica que requieran inmunosupresión fueron inelegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con MCC fueron similares a las ocurridas en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC, tratadas con KEYTRUDA como monoterapia. Las alteraciones de laboratorio (Grados 3-4) que ocurrieron con una mayor incidencia fueron aumento de AST (11%) e hiperglicemia (19%).

RCC

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

En el KEYNOTE-426 se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con axitinib [ver sección Estudios Clínicos (11.14)]. Los pacientes con afecciones médicas que requirieron corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o con antecedentes de enfermedad autoinmune

grave que no sea diabetes de tipo 1, vitíligo, síndrome de Sjogren e hipotiroidismo estable y que recibían terapia de reemplazo hormonal fueron inelegibles. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas y 5 mg de axitinib por vía oral una vez al día, o 50 mg de sunitinib una vez al día durante 4 semanas y luego no recibieron tratamiento durante 2 semanas. La duración media de la exposición a la terapia combinada de KEYTRUDA y axitinib fue 10.4 meses (rango: 1 día a 21.2 meses).

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 30 a 89), 40% de 65 años o más; 71% de sexo masculino; 80% de raza blanca; y 80% según la Escala de Rendimiento de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés) de 90-100 y 20% según KPS de 70-80.

Las reacciones adversas fatales se produjeron en el 3.3% de 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 debido a una causa desconocida, miastenia grave, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

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

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ya sea de KEYTRUDA o axitinib se produjo en el 31% de pacientes; 13% KEYTRUDA solo, 13% axitinib solo y 8% ambos medicamentos. La reacción adversa más común ($>1\%$) que condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA, axitinib o la combinación de ambos fue hepatotoxicidad (13%), diarrea/colitis (1.0%), lesión renal aguda (1.6%) y accidente cerebrovascular (1.2%).

Las interrupciones o reducciones de la dosis debido a una reacción adversa, sin considerar las interrupciones temporales de las perfusiones de KEYTRUDA debido a reacciones relacionadas con la perfusión, se produjeron en el 76% de pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Esto incluye la interrupción de KEYTRUDA en el 50% de pacientes. Se interrumpió la administración de axitinib en el 64% de paciente y se redujo la dosis en el 22% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($>10\%$) que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA fueron hepatotoxicidad (14%) y diarrea (11%), y las reacciones adversas más comunes ($>10\%$) que condujeron a la 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 la mucosa, disfonía, erupción cutánea, tos y estreñimiento.

Veintisiete (27%) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib recibieron una dosis de prednisona oral equivalente a ≥ 40 mg una vez al día para una reacción adversa mediada por el sistema inmune.

Los Cuadros 36 y 37 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib en el KEYNOTE-426.

Cuadro 36: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA con axitinib en el 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 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea [†]	56	11	45	5
Náuseas	28	0.9	32	0.9
Estreñimiento	21	0	15	0.2
Generales				
Fatiga/astenia	52	5	51	10
Vasculares				

Hipertensión [†]	48	24	48	20
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad [§]	39	20	25	4.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	35	0.2	32	0.2
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	30	2.8	29	0.7
Piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome eritrodiseestesia palmo-plantar	28	5	40	3.8
Estomatitis/inflamación de la mucosa	27	1.6	41	4
Erupción [¶]	25	1.4	21	0.7
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	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, presión arterial elevada, crisis hipertensiva, hipertensión lábil

[§] Incluye aumento de ALT, aumento de AST, hepatitis autoinmune, aumento de la bilirrubina en la sangre, lesión hepática inducida por medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por el sistema inmune, aumento en las pruebas de la función hepática, lesión hepática, aumento de las transaminasas.

[¶] Incluye erupción, erupción malar, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, erupción en el área genital, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, descoloración cutánea, exfoliación de la piel, erupción en la región perineal

Cuadro 37: Anormalidades de Laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y que ocurrieron en ≥ 20% de pacientes que recibieron KEYTRUDA con axitinib en el 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				
Hiperglicemia	62	9	54	3.2
ALT elevada	60	20	44	5
AST elevada	57	13	56	5
Creatinina elevada	43	4.3	40	2.4
Hiponatremia	35	8	29	8
Hipercalemia	34	6	22	1.7
Hipoalbuminemia	32	0.5	34	1.7
Hipercalemia	27	0.7	15	1.9
Hipofosfatemia	26	6	49	17
Fosfatasa alcalina elevada	26	1.7	30	2.7
Hipocalcemia [‡]	22	0.2	29	0.7
Aumento de bilirrubina en la sangre	22	2.1	21	1.9
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado [§]	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 prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio en la basal y al menos una durante el estudio disponible: KEYTRUDA/axitinib (rango: 342 a 425 pacientes) y sunitinib (rango: 345 a 422 pacientes).

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

[‡] Corregido para albúmina

[§] También se informó que dos pacientes con elevación de Grado 3 del tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (aPTT, por sus siglas en inglés) tuvieron 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 el estudio KEYNOTE-581 [ver sección Estudios Clínicos (11.14)]. Los pacientes recibieron KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib de 20 mg por vía oral una vez al día (n=352), o lenvatinib de 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con everolimus de 5 mg por vía oral una vez al día (n=355), o sunitinib de 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2

semanas (n=340). La duración media de la exposición a la terapia de combinación de KEYTRUDA y lenvatinib fue de 17 meses (rango: 0.1 a 39).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4.3 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, incluidos los siguientes: paro cardiorrespiratorio (0.9 %), sepsis (0.9 %) y un caso (0.3 %) de cada uno de los siguientes: arritmia, hepatitis autoinmune, disnea, crisis hipertensiva, creatinina en sangre elevada, síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome miasténico, miocarditis, nefritis, neumonitis, aneurisma con ruptura y hemorragia subaracnoidea.

Las reacciones adversas serias se produjeron en el 51% de pacientes que recibían KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas serias que se produjeron en $\geq 2\%$ de 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 discontinuación permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa se produjo en el 37% de pacientes que recibían KEYTRUDA en combinación con lenvatinib; 29% que recibían solo KEYTRUDA, 26% que recibían solo lenvatinib y 13% que recibían ambos. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o la combinación fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), lesión renal aguda (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa se produjeron en el 78% de pacientes que recibían KEYTRUDA en combinación con lenvatinib. KEYTRUDA se interrumpió en el 55% de los pacientes y ambos medicamentos se interrumpieron en el 39% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 3\%$) que causaron la interrupción de KEYTRUDA fueron diarrea (10%), hepatotoxicidad (8%), fatiga (7%), lipasa elevada (5%), amilasa elevada (4%), dolor musculoesquelético (3%), hipertensión (3%) erupción (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 por vía oral equivalente a ≥ 40 mg diarios, por una reacción adversa mediada por el sistema inmune.

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

Cuadro 38: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibían KEYTRUDA con Lenvatinib en el 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 (%)
Generales				
Fatiga*	63	9	56	8
Gastrointestinales				
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
Estreñimiento	25	1	19	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Trastornos musculoesqueléticos [¶]	58	4	41	3
Endocrinas				
Hipotiroidismo [#]	57	1	32	0
Vasculares				
Hipertensión [‡]	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos [§]	27	5	26	4
Metabolismo				
Disminución del apetito [¶]	41	4	31	1
Tejido cutáneo y subcutáneo				

Erupción ^e	37	5	17	1
Síndrome de eritrodiesia palmoplantar ^d	29	4	38	4
Investigaciones				
Pérdida de peso	30	8	9	0.3
Respiratorias, Torácicas y del mediastino				
Disfonía	30	0	4	0
Renales y urinarias				
Proteinuria ^o	30	8	13	3
Lesión renal aguda ^y	21	5	16	2
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^c	25	9	21	5
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	23	1	16	1

* Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar

† Incluye diarrea, gastroenteritis

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

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

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

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

♣ Incluye hipertensión esencial, presión arterial elevada, presión arterial diastólica elevada, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatía hipertensiva, presión arterial lábil

Ⓛ Incluye todos los términos de hemorragia. Entre los términos de hemorragia que se produjeron en uno o más participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento se incluyen hemorragia anal, aneurisma con ruptura, ampolla de sangre, anemia con pérdida de sangre, sangre presente en la 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, sangrado gingival, hemorragia de las vías urinarias, hemotórax, hematemesis, hematoma, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, tendencia elevada a formar moretones, hematoma en el sitio de la inyección, hemorragia en el sitio de la inyección, hemorragia intraabdominal, hemorragia gastrointestinal inferior, síndrome de Mallory-Weiss, melena, petequias, hemorragia rectal, hemorragia renal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del intestino delgado, hemorragias de astilla, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia tumoral, hematoma traumático, hemorragia gastrointestinal superior

Ⓜ Incluye disminución del apetito, saciedad temprana

Ⓝ Incluye erupción genital, erupción en el sitio de la infusión, erupción del pene, erupción perineal, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular

Ⓞ Incluye eritema palmar, síndrome de eritrodiesia palmoplantar, eritema plantar

Ⓟ Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, proteinuria

Ⓠ Incluye lesión renal aguda, azotemia, creatinina en sangre elevada, reducción de la depuración renal de creatinina, hipercreatininemia, insuficiencia renal, deterioro renal, oliguria, reducción de la tasa de filtración glomerular y nefropatía tóxica

Ⓡ Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por el medicamento, enzima hepática elevada, insuficiencia hepática, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis mediada por el sistema inmune, prueba de la función hepática elevada, lesión hepática, transaminasas elevadas, gamma-glutamil transferasa elevada

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

Cuadro 39: Anormalidades de laboratorio empeoradas con respecto a la basal que se produjeron en ≥ 20% (todos los grados) de pacientes que recibían KEYTRUDA con Lenvatinib en el KEYNOTE-581

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib		Sunitinib 50 mg	
	Todos los grados %†	Grado 3-4 %†	Todos los grados %†	Grado 3-4 %†
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Lipasa elevada	61	34	59	28
Creatinina elevada	61	5	61	2
Amilasa elevada	59	17	41	9
AST elevada	58	7	57	3
Hiperglucemia	55	7	48	3
ALT elevada	52	7	49	4
Hiperpotasemia	44	9	28	6
Hipoglucemia	44	2	27	1

Hiponatremia	41	12	28	9
Albúmina reducida	34	0.3	22	0
Fosfatasa alcalina elevada	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Creatinina fosfoquinasa elevada	24	6	36	5
Hipermagnesemia	23	2	22	3
Hipercalemia	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 un incremento de al menos un Grado con respecto a la basal

† El porcentaje de anomalía en el laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron mediciones de laboratorio en la basal y al menos una post-basal para cada parámetro: KEYTRUDA con lenvatinib (rango: 343 a 349 pacientes) y sunitinib (rango: 329 a 335 pacientes).

ALT o AST elevadas de Grado 3 y 4 se observaron en el 9% de pacientes. Se informó acerca de ALT o AST elevadas de Grado ≥ 2 en 64 (18%) pacientes, de los cuales 20 (31%) recibieron ≥ 40 mg diarios de prednisona por vía oral equivalente. La recurrencia de ALT o AST elevadas de Grado ≥ 2 se observó en la nueva exposición en 10 pacientes que recibían KEYTRUDA y lenvatinib (n=38) y no se observaron en la nueva exposición a KEYTRUDA solo (n=3).

Tratamiento adyuvante del RCC

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-564, un ensayo aleatorizado (1:1) doble ciego y controlado con placebo en el cual 984 pacientes que habían sido sometidos a nefrectomía para el RCC recibieron 200 mg de KEYTRUDA por infusión intravenosa cada 3 semanas (n=488) o placebo (n=496) hasta por un año [ver sección Estudios Clínicos (11.14)]. La mediana de la duración de exposición a KEYTRUDA fue 11.1 meses (intervalo: 1 día hasta 14.3 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o alguna condición médica que necesitó tratamiento de inmunosupresión.

En el 20% de estos pacientes que recibieron KEYTRUDA ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias ($\geq 1\%$) fueron lesión renal aguda, insuficiencia suprarrenal, neumonía, colitis y cetoacidosis diabética (1% en cada caso). Ocurrieron reacciones adversas fatales en 0.2% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, incluido un caso de neumonía.

La discontinuación de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 21% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron aumento de ALT (1.6%), colitis (1%) e insuficiencia suprarrenal (1%).

Las interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 26% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron el aumento de AST (2.3%), artralgia (1.6%), hipotiroidismo (1.6%), diarrea (1.4%), aumento de ALT (1.4%), fatiga (1.4%), erupción, disminución del apetito, y vómitos (1% en cada caso). En los Cuadros 40 y 41 se presenta un resumen de las reacciones adversas y de las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-564.

Cuadro 40: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el 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 musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético [†]	41	1.2	36	0.6
General				
Fatiga [§]	40	1.2	31	0.2
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción [¶]	30	1.4	15	0.4
Prurito	23	0.2	13	0
Gastrointestinal				
Diarrea [#]	27	2.7	23	0.2
Náuseas	16	0.4	10	0

Dolor abdominal ^p	11	0.4	13	0.2
Endocrina				
Hipotiroidismo	21	0.2	3.6	0
Hipertiroidismo	12	0.2	0.2	0
Respiratoria, torácica y mediastínica				
Tos ^s	17	0	12	0
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza ^a	15	0.2	13	0
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad ^e	14	3.7	7	0.6
Renal y urinaria				
Lesión renal aguda ^o	13	1.2	10	0.2

* Reacciones adversas que ocurrieron con la misma o mayor incidencia que en el grupo del placebo

† Grados según los CTCAE de NCI, versión 4.0

‡ Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, artritis, dolor en la extremidad, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor de columna, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, malestar musculoesquelético

§ Incluye astenia, fatiga

¶ Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción papular, exfoliación cutánea, liquen plano, erupción eritematosa, eccema, erupción macular, dermatitis acneiforme, dermatitis, erupción prurítica, Síndrome de Stevens-Johnson, eccema asteatótico, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, movimientos intestinales frecuentes, enteritis

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

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

‡ Incluye cefalea tensional, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, migraña con aura

‡ Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina en la sangre, lesión hepática inducida por fármacos, aumento de las enzimas hepáticas, anomalía en la función hepática, lesión hepatocelular, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, aumento en la prueba de la función hepática, aumento de las transaminasas, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de la bilirrubina conjugada

‡ Incluye lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre, insuficiencia renal, deterioro renal, oliguria, disminución de la velocidad de filtración glomerular, nefropatía tóxica

Cuadro 41: Anomalías de laboratorio seleccionadas* que se agravaron con respecto a la basal y que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el 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 la glucosa	48	8	45	4.5
Aumento de la 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 ALT	20	3.8	11	0.2
Hematología				
Anemia	28	0.5	20	0.4

* Las anomalías de laboratorio ocurrieron con la misma o mayor incidencia con respecto al placebo

† Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio disponible en la basal y por lo menos una durante el estudio: KEYTRUDA (intervalo: 440 a 449 pacientes) y placebo (intervalo: 461 a 469 pacientes); aumento de INR: KEYTRUDA n=228 y placebo n=254.

‡ Grados según los CTCAE de NCI, versión 4.03

Carcinoma endometrial

En combinación con lenvatinib para el tratamiento de Carcinoma endometrial avanzado que es pMMR o no es MSI-H.

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en el KEYNOTE-775, un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado (1:1), controlado de manera activa, en pacientes con carcinoma endometrial avanzado tratados previamente con al menos un régimen previo de quimioterapia a base de platino, en cualquier ámbito, incluidos los entornos neoadyuvante y adyuvante [ver sección Estudios Clínicos (11.15)]. Los pacientes con carcinoma endometrial que es pMMR o no es MSI-H recibieron dosis de KEYTRUDA de 200 mg cada 3 semanas, en combinación con lenvatinib de 20 mg por vía oral una vez al día (n=342) o recibieron doxorubicina o paclitaxel (n=325).

Para los pacientes con estado del tumor pMMR o no MSI-H, la duración media del tratamiento del estudio fue de 7.2 meses (rango 1 día a 26.8 meses) y la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.8 meses (rango: 1 día a 25.8 meses).

Las reacciones adversas fatales entre estos pacientes se produjeron en el 4.7% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib, e incluyeron 2 casos de neumonía y 1 caso de lo siguiente: lesión renal aguda, infarto de miocardio agudo, colitis, reducción del apetito, perforación intestinal,

hemorragia gastrointestinal inferior, obstrucción gastrointestinal maligna, síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome mielodisplásico, embolismo pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Las reacciones adversas serias se produjeron en el 50% de los pacientes que recibían KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas serias ($\geq 3\%$) fueron hipertensión (4.4%) e infecciones de las vías urinarias (3.2%).

La discontinuación de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 15% de estos pacientes. La reacción adversa más común que causó la discontinuación de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fue ALT elevada (1.2%).

Las interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjeron en el 48% de estos pacientes. Las reacciones adversas más comunes que causaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 3\%$) fueron diarrea (8%), ALT elevada (4.4%), AST elevada (3.8%) e hipertensión (3.5%).

Los cuadros 42 y 43 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en el estudio KEYNOTE-775.

Cuadro 42: Reacciones adversas que se producen en $\geq 20\%$ de pacientes con carcinoma endometrial en el KEYNOTE-775

Reacción adversa	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)			
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib n=342		Doxorubicina o Paclitaxel n=325	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Endocrinas				
Hipotiroidismo [†]	67	0.9	0.9	0
Vasculares				
Hipertensión [‡]	67	39	6	2.5
Eventos hemorrágicos [§]	25	2.6	15	0.9
Generales				
Fatiga	58	11	54	6
Gastrointestinales				
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
Estreñimiento	27	0	25	0.6
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Trastornos musculoesqueléticos	53	5	27	0.6
Metabolismo				
Disminución del apetito	44	7	21	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	34	10	6	0.3
Renales y urinarias				
Proteinuria	29	6	3.4	0.3
Infecciones				
Infección de las vías urinarias	31	5	13	1.2
Sistema nervioso				
Cefalea	26	0.6	9	0.3
Respiratorias, torácicas y del mediastino				
Disfonía	22	0	0.6	0
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Eritrodistesia palmoplantar	23	2.9	0.9	0
Erupción	20	2.3	4.9	0

- * Grados según NCI CTCAE v4.03
- † Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante de la tiroides en sangre elevada, tiroiditis, hipotiroidismo secundario
- ‡ Incluye hipertensión, presión arterial elevada, hipertensión secundaria, presión arterial anormal, encefalopatía hipertensiva, fluctuación de la presión arterial
- § Incluye epistaxis, hemorragia vaginal, hematuria, sangrado gingival, metrorragia, hemorragia rectal, contusión, hematoquecia, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, hemorragia gastrointestinal, hemoptisis, hemorragia en las vías urinarias, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia bucal, petequias, hemorragia uterina, hemorragia anal, ampollas de sangre, hemorragia ocular, hematoma, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, melena, hemorragia en el sitio del estoma, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia en la herida, sangre presente en la orina, equimosis, hematemesis, hemorragia subcutánea, hematoma hepático, moretones en el sitio de la inyección, hemorragia intestinal, hemorragia laríngea, hemorragia pulmonar, hematoma subdural, hemorragia umbilical, moretón en el sitio de la punción de vasos
- ¶ Incluye fatiga, astenia, malestar, letargo
- # Incluye diarrea, gastroenteritis
- Ⓟ Incluye estomatitis, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis, eritema de la mucosa bucal, ulceración de la lengua
- Ⓠ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, blandura abdominal, malestar epigástrico
- Ⓡ Incluye artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor de los huesos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, artritis, dolor musculoesquelético del pecho, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, dolor de mandíbula
- Ⓢ Incluye disminución del apetito, saciedad temprana
- Ⓣ Incluye proteinuria, proteína presente en la orina, hemoglobinuria
- Ⓤ Incluye infección de las vías urinarias, cistitis, pielonefritis
- Ⓥ Incluye síndrome de eritrodiesia palmoplantar, eritema palmar, eritema plantar
- Ⓦ Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción macular, erupción pustular, erupción papular, erupción vesicular, erupción en el sitio de aplicación

Cuadro 43: Anormalidades de laboratorio empeoradas con respecto a la basal* que se produjeron en ≥ 20% (todos los grados) o ≥ 3% (grados 3-4) de pacientes con carcinoma endometrial en el KEYNOTE-775

Prueba de laboratorio [†]	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)			
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib		Doxorubicina 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
Aspartato aminotransferasa elevada	58	9	23	1.6
Hiperglucemia	58	8	45	4.4
Hipomagnesemia	53	6	32	3.8
Alanina aminotransferasa elevada	55	9	21	1.2
Hipercolesteremia	53	3.2	23	0.7
Hiponatremia	46	15	28	7
Fosfatasa alcalina elevada	43	4.7	18	0.9
Hipocalcemia	40	4.7	21	1.9
Lipasa elevada	36	14	13	3.9
Creatinina elevada	35	4.7	18	1.9
Hipocalcemia	34	10	24	5
Hipofosfatemia	26	8	17	3.2
Amilasa elevada	25	7	8	1
Hipercalemia	23	2.4	12	1.2
Creatinina quinasa elevada	19	3.7	7	0
Bilirrubina elevada	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 un incremento de al menos un grado con respecto a la basal

† El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron mediciones en la basal y al menos una pos basal para cada parámetro: KEYTRUDA y lenvatinib (rango: 263 a 340 pacientes) y doxorubicina o paclitaxel (rango: 240 a 322 pacientes).

‡ Grados asignados de acuerdo con NCI CTCAE v4.03

Como monoterapia para el tratamiento de Carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR avanzado

Entre los 90 pacientes con carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR enrolados en el KEYNOTE-158 [ver sección Estudios Clínicos (11.15)] tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 8.3 meses (rango: 1 día a 26.9 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con carcinoma endometrial fueron similares a aquellas ocurridas en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratado con KEYTRUDA como monoterapia.

Cáncer con TMB-H

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en 105 pacientes con cáncer con TMB-H enrolados en KEYNOTE-158 [ver sección Estudios Clínicos (11.16)]. La duración media de exposición a KEYTRUDA fue 4.9 meses (rango: 0.03 a 35.2 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer con TMB-H fueron similares a aquellas que ocurrieron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como monoterapia.

cSCC

Entre los 159 pacientes con cSCC avanzado (enfermedad recurrente o metastásico o localmente avanzada) enrolados en KEYNOTE-629 [ver sección Estudios Clínicos (11.17)], la mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 6.9 meses (rango de 1 día a 28.9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores no fueron elegibles. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cSCC localmente avanzado o cSCC recurrente o metastásico fueron similares a aquellas que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia. Las anormalidades de laboratorio (Grados 3-4) que se presentaron con una incidencia más alta incluyeron linfopenia (10%) y sodio disminuido (10%).

TNBC

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

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante (carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida) seguida de cirugía y el tratamiento adyuvante continuado con KEYTRUDA como monoterapia en el estudio KEYNOTE-522, un estudio aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo, recientemente diagnosticado y sin tratamiento previo.

Un total de 778 pacientes en el grupo de KEYTRUDA recibieron al menos una 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 sección Estudios Clínicos (11.18)].

La duración media de la exposición a KEYTRUDA de 200 mg cada 3 semanas fue de 13.3 meses (rango: 1 día a 21.9 meses).

Las reacciones adversas fatales se produjeron en el 0.9% de pacientes que recibían KEYTRUDA, incluidas una de cada una de las siguientes: crisis suprarrenal, encefalitis autoinmune, hepatitis, neumonía, neumonitis, embolismo pulmonar y sepsis en asociación con síndrome de disfunción orgánica múltiple e infarto de miocardio.

Las reacciones adversas serias se produjeron en el 44% de los pacientes que recibían KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de pacientes que recibían KEYTRUDA incluyeron neutropenia febril (15%), pirexia (3.7%), anemia (2.6%) y neutropenia (2.2%).

KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que causaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron ALT elevada (2.7%), AST elevada (1.5%) y erupción (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 57% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes que causaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (26%), trombocitopenia (6%), ALT elevada (6%), AST elevada (3.7%), anemia (3.5%), erupción (3.2%), neutropenia febril (2.8%), leucopenia (2.8%), infección de las vías respiratorias superiores (2.6%), pirexia (2.2%) y fatiga (2.1%).

Los Cuadros 44 y 45 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-522.

Cuadro 44: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibían KEYTRUDA en el 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 (%)
Generales				
Fatiga [‡]	70	8	66	3.9
Pirexia	28	1.3	19	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	67	3.7	66	1.8
Estreñimiento	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
Tejido cutáneo y 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
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Artralgia	29	0.5	31	0.3
Mialgia	20	0.5	19	0
Respiratorias, torácicas y del mediastino				
Tos [Ⓠ]	26	0.1	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	0.9	17	0.3
Psiquiátricos				
Insomnio	21	0.5	19	0

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye astenia, fatiga

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

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

Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bulosa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción del fármaco, eczema, erupción en el sitio de la incisión, erupción en el sitio de la inyección, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción rubeliforme, exfoliación de la piel, toxicidad en la piel, erupción tóxica en la piel, urticaria, erupción vasculítica, erupción viral

Ⓟ Incluye neuropatía periférica, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica

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

Cuadro 45: Anormalidades de laboratorio empeoradas con respecto a la basal que se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibían KEYTRUDA en el 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				
ALT elevada	71	9	69	4.6
AST elevada	66	6	58	1.8
Hiperglucemia	65	5	62	2.8
Fosfatasa alcalina elevada	41	1	37	0.8
Hiponatremia	38	9	28	6
Hipoalbuminemia	36	1.2	30	1.5
Hipocalcemia	32	3.2	29	4.4

Hipocalcemia	32	6	24	2.8
Hipofosfatemia	23	6	18	4.5
Hipercalemia	21	3	24	3.4

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron mediciones en la basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponible: KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida de KEYTRUDA como monoterapia (rango: 759 a 777 pacientes) y placebo en combinación con quimioterapia seguido de placebo (rango: 378 a 389 pacientes).

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

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

TNBC inoperable o metastásico localmente recurrente

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel enlazado a proteína o gemcitabina y carboplatino se investigó en el estudio KEYNOTE-355, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo en pacientes con TNBC no extirpable o metastásico localmente recurrente que no se habían tratado previamente con quimioterapia en el entorno metastásico [ver sección Estudios Clínicos (11.18)]. Un total de 596 pacientes (incluidos 34 pacientes de un período de preinclusión de seguridad) recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con paclitaxel, paclitaxel enlazado a proteína o gemcitabina y carboplatino.

La mediana de la 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 pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluyendo paro cardiorrespiratorio (0.7%) y shock séptico (0.3%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel enlazado a proteína, o gemcitabina y carboplatino. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron neumonía (2.9%), anemia (2.2%) y trombocitopenia (2%).

KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 11% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA ($\geq 1\%$) fueron aumento de ALT (2.2%), aumento de AST (1.5%), y neumonitis (1.2%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 50% de pacientes. Las reacciones adversas más comunes que causaron la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (22%), trombocitopenia (14%), anemia (7%), aumento de ALT (6%), leucopenia (5%), aumento de AST (5%), disminución del recuento de glóbulos blancos (3.9%), y diarrea (2%).

Los cuadros 46 y 47 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-355.

Cuadro 46: Reacciones Adversas que se produjeron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia en el 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 (%)
Generales				
Fatiga [†]	48	5	49	4.3
Gastrointestinales				
Náuseas	44	1.7	47	1.8
Diarrea	28	1.8	23	1.8
Estreñimiento	28	0.5	27	0.4
Vómitos	26	2.7	22	3.2
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Alopecia	34	0.8	35	1.1
Rash [†]	26	2	16	0
Respiratorios, torácicos 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 rash, rash maculo-papular, rash prurítico, rash pustular, rash macular, rash papular, rash mariposa, rash eritematoso, rash de párpados
- § Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos en las vías respiratorias superiores
- ¶ Incluye cefalea, migraña, cefalea por tensión

Cuadro 47: Anormalidades de Laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y se produjeron en ≥ 20 % de pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia en el 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 ALT	60	11	58	8
Aumento de AST	57	9	55	6
Hiperglicemia	52	4.4	51	2.2
Hipoalbuminemia	37	2.2	32	2.2
Aumento de la 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
Hipocalcemia	20	4.4	18	4.0

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad para anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo se puede ver influenciada por diversos factores incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, la duración de la recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por ese motivo, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra pembrolizumab en los estudios descritos a continuación con las incidencias de los anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede inducir a error.

Debido a que los niveles mínimos de pembrolizumab interfieren con los resultados del estudio de electroquimioluminiscencia (ECL, por sus siglas en inglés), 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 estudio de anticuerpos antiproducción. En los estudios clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab a una 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 fueron positivos en las pruebas para detectar anticuerpos anti-pembrolizumab surgidos durante el tratamiento de los cuales seis (0.5%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes frente a pembrolizumab. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o aumento de las reacciones a la perfusión con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se comunican en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Hepatobiliar: colangitis esclerosante

7. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

7.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay data en humanos disponible informando el riesgo de toxicidad embrio-fetal. 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*). La IgG4 (inmunoglobulina) humana es conocida por atravesar la placenta; por consiguiente, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de Estados Unidos de América, el riesgo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos con 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 la literatura de los efectos de la vía 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 al feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al 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, en ratones knockout con PD-1 ocurrieron trastornos mediados por el sistema inmune. Con base a este mecanismo de acción, la exposición fetal a pembrolizumab puede incrementar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por el sistema inmune o de alterar la respuesta inmune normal.

7.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay data sobre la presencia de pembrolizumab en animales, en la leche humana, en su efecto sobre los infantes que lactan o en la producción de leche. La IgG materna es conocida por estar presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada en el niño lactante, a KEYTRUDA. Debido al potencial de las reacciones adversas serias en infantes lactantes, informar a las mujeres no dar de lactar durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis.

7.3 Mujeres y hombres potencialmente fértiles

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo en mujeres potencialmente fértiles antes de iniciar la administración de KEYTRUDA [*ver sección Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*].

Anticoncepción

KEYTRUDA puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas [*ver secciones Advertencias y Precauciones (5.5), Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*]. Advierta a las mujeres potencialmente fértiles que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis.

7.4 Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de KEYTRUDA, como monoterapia, ha sido establecida en pacientes pediátricos con melanoma, cáncer cHL, PMBCL, MCC, MSI-H o dMMR, y cáncer con TMB-H. El uso de KEYTRUDA en pacientes pediátricos para estas indicaciones es soportado por la evidencia en estudios adecuados y bien controlados en adultos con información de farmacocinética y seguridad

adicional en pacientes pediátricos [ver sección Reacciones Adversas (6.1), sección Farmacología Clínica (9.3), sección Estudios Clínicos (11.4), (11.5), (11.7), (11.13), (11.16)].

En el KEYNOTE-051, 161 pacientes pediátricos (62 pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años y 99 pacientes pediátricos de 12 a 17 años) con linfoma melanoma avanzado o tumores sólidos positivos a PD-L1 recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue 2.1 meses (rango 1 día a 24 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron con una tasa mayor de $\geq 10\%$ en pacientes pediátricos en comparación con adultos incluyeron pirexia (33%), vómitos (30%), infección de las vías respiratorias superiores (29%), y cefalea (25%). Las anomalías de laboratorio que ocurrieron con una tasa más alta de $\geq 10\%$ en pacientes pediátricos en comparación con adultos fueron leucopenia (30%), neutropenia (26%), y anemia de Grado 3 (17%).

La seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos no han sido establecidas en las otras indicaciones aprobadas [ver sección Indicaciones y Uso (1)].

7.5 Uso Geriátrico

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

De los 389 pacientes adultos con cHL que se trataron con KEYTRUDA en los estudios clínicos, 46 (12%) tenían 65 años o más. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas serias (50 %) que los pacientes de menos de 65 años (24%). Los estudios clínicos de KEYTRUDA en cHL no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si la eficacia difiere en comparación con la de los pacientes más jóvenes.

De los 506 pacientes adultos con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA después de una extirpación completa y quimioterapia basada en platino que fueron tratados con KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-091, 242 (48%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

De los 596 pacientes adultos con TNBC que se trataron con KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel enlazado a proteína, o gemcitabina y carboplatino en el estudio KEYNOTE-355, 137 (23%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

De los 406 pacientes adultos con carcinoma endometrial que se trataron con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775, 201 (50%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

8. HABILIDAD PARA OPERAR MÁQUINAS

No indica.

9. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Pembrolizumab es un anticuerpo bloqueador del receptor de muerte programada-1 (PD 1). Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 kappa con un peso molecular aproximado de 149 kDa. Pembrolizumab se produce en células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

9.1 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 las células T inhibe la proliferación de células T y producción de citoquinas. Se produce una regulación al alza de ligandos de PD-1 en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir con la inhibición de la vigilancia inmune activa de las células T de 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 mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral. En modelos de tumor de ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

9.2 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

No existen relaciones de respuesta a la exposición clínicamente significativas para la eficacia o la seguridad en dosis de pembrolizumab de 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas, independientemente del tipo de cáncer. No existen relaciones de respuesta a la exposición clínicamente significativas para la eficacia o la seguridad en dosis de pembrolizumab de 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas en pacientes con tumores sólidos según los datos observados en pacientes adultos con melanoma. Las relaciones de respuesta a la exposición para la eficacia o seguridad en dosis de pembrolizumab de 400 mg cada 6 semanas en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico o linfoma de células B grandes del mediastino no se han caracterizado completamente.

9.3 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de pembrolizumab se caracterizó utilizando un análisis de PK de la población con datos de la concentración recopilados de 2993 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de 1 a 10 mg/kg de pembrolizumab cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

Se alcanzaron concentraciones en estado estable de pembrolizumab para 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 pico ($C_{máx.}$), concentración mínima ($C_{mín.}$) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estable (AUC_{ss}) de pembrolizumab aumentaron la dosis de forma proporcional 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 estable es 6.0 L (20%).

Eliminación

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

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante en la CL de pembrolizumab: edad (rango 15 a 94 años), género, raza (89% raza blanca), insuficiencia renal ($eGFR \geq 15$ mL/min/1.73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq al límite superior de lo normal (ULN) y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1 y 1.5 veces el ULN y cualquier AST), o carga tumoral. El impacto de la insuficiencia hepática moderada o severa en la farmacocinética de pembrolizumab es desconocido.

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

10. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro 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 eran sexualmente maduros.

10.2 Toxicología y/o farmacología animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1/PD-L1 aumentó la severidad de algunas infecciones y mejoras de las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout con PD-1 infectados con *Mycobacterium tuberculosis* muestran una disminución marcada de la supervivencia en comparación con los controles de tipo silvestre, lo cual tuvo correlación con el aumento de la proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. También se demostró que el bloqueo de PD-1 con un

anticuerpo anti-PD-1 de primate exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout PD-1 y PD-L1 y los ratones que recibieron el anticuerpo bloqueador de PD-L1 también han mostrado disminución de la supervivencia tras la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica. La administración de pembrolizumab en chimpancés con infección de hepatitis B crónica de origen natural se produjo en dos de los cuatro animales con aumentos significativos de niveles de ALT, AST y GGT en suero, que persistieron durante al menos 1 mes después de la discontinuación de pembrolizumab.

11. ESTUDIOS CLÍNICOS

11.1 Melanoma

Melanoma sin exposición previa a ipilimumab

En el KEYNOTE-006 (NCT01866319) se investigó la eficacia de KEYTRUDA, un estudio aleatorizado (1:1:1), de etiqueta abierto, multicéntrico, controlado con activo en 834 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA a una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o a 3 mg/kg de ipilimumab por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis a menos que descontinuaran prematuramente debido a la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales de tratamiento a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente, se produjera con una disminución en el estado de rendimiento, o se confirmara a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas. La aleatorización se estratificó según línea de terapia (0 vs. 1), ECOG PS (0 vs. 1), y expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ de células tumorales [positivo] vs. $< 1\%$ de células tumorales [negativo]) de acuerdo al ensayo de investigación de un solo uso (IUO, por sus siglas en inglés). Los criterios de elegibilidad clave fueron melanoma metastásico o no extirpable; sin ipilimumab previo y no más de un tratamiento sistémico previo para el melanoma metastásico. No se requirió que los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF V600E hayan recibido terapia con el inhibidor de BRAF previa. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección médica que requirió de inmunosupresión; hipersensibilidad severa previa a otros anticuerpos monoclonales y HIV, infección por hepatitis B o hepatitis C fueron inelegibles. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la Semana 48, seguida por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las medidas de resultado de eficacia principales fueron la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) y supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés; según lo evaluado por la revisión central independiente en ciego [BICR, por sus siglas en inglés] utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST v1.1 modificados para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano]). Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés).

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 18 a 89); 60% de sexo masculino; 98% de raza blanca; 66% no tenían terapia sistémica previa para enfermedad metastásica; 69% de ECOG PS de 0; 80% tenían melanoma positivo a PD-L1, 18% tenían melanoma negativo a PD-L1, y 2% tenían estado de PD-L1 desconocido utilizando el estudio IUO; 65% tenían enfermedad en estadio M1c; 68% con LDH normal; 36% con melanoma positivo a mutación BRAF informado; y 9% con una historia de metástasis cerebral. Entre los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

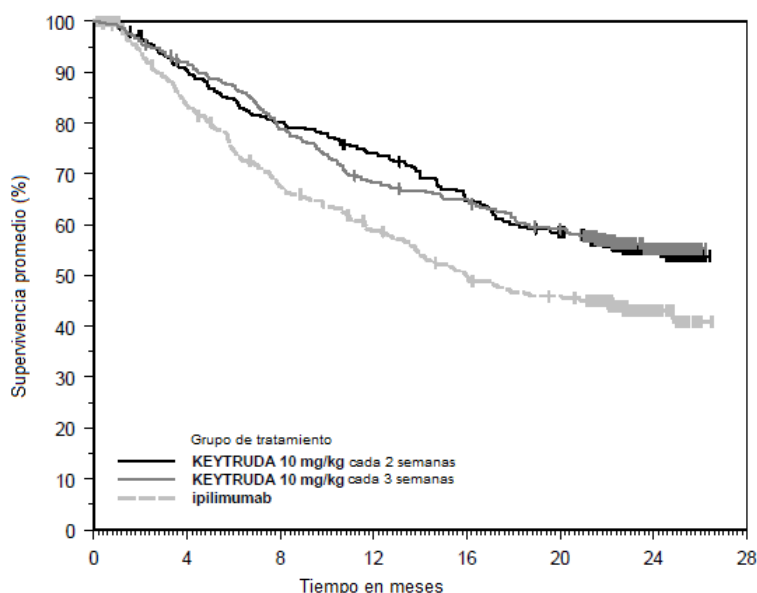
El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con ipilimumab. Entre los 91 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas con una respuesta objetivo, las duraciones de la respuesta oscilaron de 1.4+ a 8.1+ meses. Entre los 94 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas con una respuesta objetivo, las duraciones de la respuesta oscilaron de 1.4+ a 8.2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 48 y en la Figura 1.

Cuadro 48: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-006

Criterio 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%)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.004	<0.001	---
PFS según BICR			
Eventos (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Mediana en meses (IC del 95%)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
Valor p (rango logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
Mejor respuesta objetiva según BICR			
ORR (IC del 95%)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Tasa de respuesta completa	6%	5%	1%
Tasa de respuesta parcial	27%	29%	10%

* Proporción de riesgo (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en base al modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

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



Número en riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	249	221	202	178	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas:	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 especificó previamente en el protocolo).

Melanoma refractario a Ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-002 (NCT01704287), un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), controlado con activo en 540 pacientes aleatorizados para recibir una de dos dosis de KEYTRUDA en ciego o la quimioterapia elegida por el investigador. Los grupos de tratamiento consistieron de 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA intravenosamente cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia: 1000 mg/m² de dacarbazina intravenosa cada 3 semanas (26%), 200 mg/m² de temozolomida oral una vez al día por 5 días cada 28 días (25%), carboplatino con AUC de 6 mg/mL/min intravenoso más 225 mg/m² de paclitaxel intravenoso cada 3 semanas por cuatro ciclos luego carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min más 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m² de paclitaxel intravenoso cada 3 semanas (16%), o carboplatino con AUC de 5 o 6 mg/mL/min intravenoso cada 3 semanas (8%). La aleatorización se estratificó según el ECOG PS (0 vs. 1), niveles de LDH (normal vs. elevados [≥110% ULN]) y estado de mutación de BRAF V600 (tipo silvestre [WT] o V600E). El estudio incluyó paciente con melanoma no extirpable o metastásico con progresión de la enfermedad; refractario a dos o más dosis de ipilimumab (3 mg/kg o mayor) y si es positivo a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF

o MEK; y progresión de la enfermedad dentro de 24 semanas después de la última dosis de ipilimumab. El estudio excluyó pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta una toxicidad inaceptable; la progresión de la enfermedad que fue sintomática fue rápidamente progresiva, que requirió de intervención urgente se produjo con una disminución en el estado de rendimiento o se confirmó a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas; el retiro del consentimiento; o la decisión del médico de detener la terapia para el paciente. Se realizó la evaluación del estado del tumor a las 12 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida por cada 12 semanas posteriormente. Los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad recibieron KEYTRUDA. Los resultados de eficacia principales fueron PFS según se evaluó mediante BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR confirmada según se evaluó mediante BICR según RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: la edad media de 62 años (rango: 15 a 89), 43% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y 55 % de ECOG PS de 0 y 45% de ECOG PS de 1. Veintitrés por ciento de pacientes eran positivos a la mutación BRAF V600, 40% tenían LDH elevado en la basal, 82% tenían enfermedad M1c, y 73% habían recibido dos o más terapias previas para enfermedad metastásica o avanzada.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA según se comparó con el grupo de control. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis OS en el que 55% de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia se les habían pasado para recibir KEYTRUDA. Entre los 38 pacientes aleatorizados a 2 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetivo, las duraciones de la respuesta oscilaron de 1.3+ a 11.5+ meses. Entre los 46 pacientes aleatorizados a KEYTRUDA 10 mg/kg con una respuesta objetivo, las duraciones de respuesta oscilaron de 1.1+ a 11.1+ meses. Los resultados de eficacia son resumidos en el Cuadro 49 y en la Figura 2.

Cuadro 49: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-002

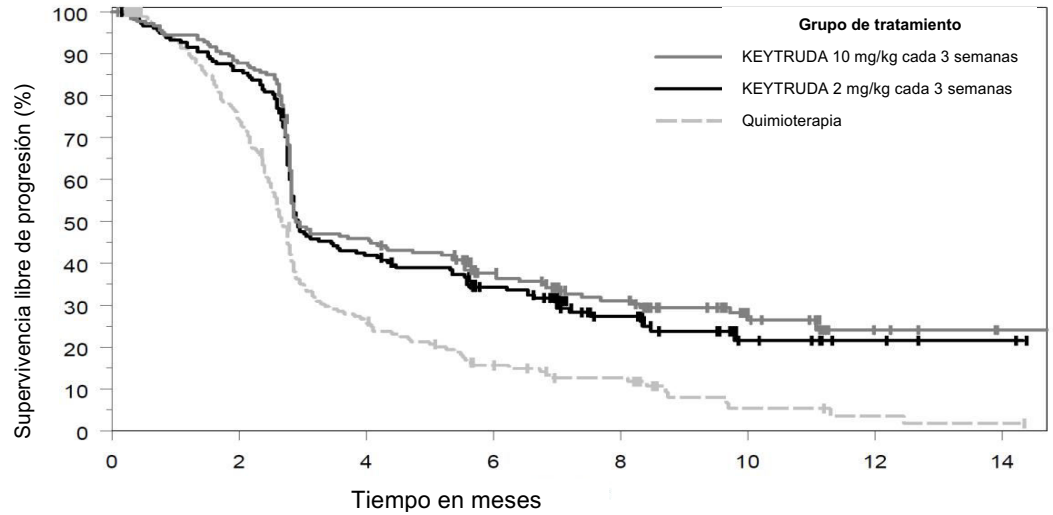
Criterio de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
PFS			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
Valor P (rango logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
OS†			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.117	0.011‡	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
Tasa de respuesta objetivo			
ORR (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Tasa de respuesta completa	2%	3%	0%
Tasa de respuesta parcial	19%	23%	4%

* Proporción de riesgo (KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia) en base al modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Con seguimiento adicional de 18 meses después del análisis PFS

‡ Estadísticamente no significativo en comparación con un nivel significativo ajustado de multiplicidad de 0.01

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



Número en riesgo
KEYTRUDA 10 mg/kg:
KEYTRUDA 2 mg/kg:
Quimioterapia:

	0	2	4	6	8	10	12	14
KEYTRUDA 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
KEYTRUDA 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Quimioterapia:	179	128	43	22	15	4	2	1

Tratamiento adyuvante del melanoma extirpado de estadio IIB o IIC

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-716 (NCT03553836), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo que se realizó en pacientes con melanoma completamente extirpado de estadio IIB o IIC. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg o la dosis pediátrica (≥ 12 años) de KEYTRUDA 2 mg/kg por vía intravenosa (hasta 200 mg como máximo) cada tres semanas o placebo durante un año hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratifica según AJCC, 8va edición, estadio T (>2.0 - 4.0 mm con ulceración frente a >4.0 mm sin ulceración frente a >4.0 mm con ulceración). Los pacientes no deben haber recibido tratamiento previo para el melanoma fuera de la extirpación quirúrgica completa del melanoma antes de ingresar al estudio. El criterio de valoración de eficacia principal fue la supervivencia sin recurrencia (RFS) determinada por el investigador (que se define como el tiempo entre la fecha de la aleatorización 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). Se excluyeron de la definición de RFS los nuevos melanomas primarios. Los pacientes tuvieron evaluación con imágenes cada seis meses durante un año desde la aleatorización, cada 6 meses a partir de los años 2 a 4, y luego una vez en el año 5 desde la aleatorización o hasta recurrencia, lo que ocurriera primero.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 61 años (intervalo: 16 a 87), 39% de 65 años o mayores; 60% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y 93% con ECOG PS de 0 y 7% con ECOG PS de 1. Un 64% tenía estadio IIB y 35% tenía estadio IIC.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la RFS de los pacientes aleatorizados para el brazo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de la eficacia se resumen en el Cuadro 50 y en la Figura 3.

Cuadro 50: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-716

Criterio de evaluación	KEYTRUDA n=487	Placebo n=489
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
Índice de riesgo*† (IC del 95%)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor p†	0.0132‡	

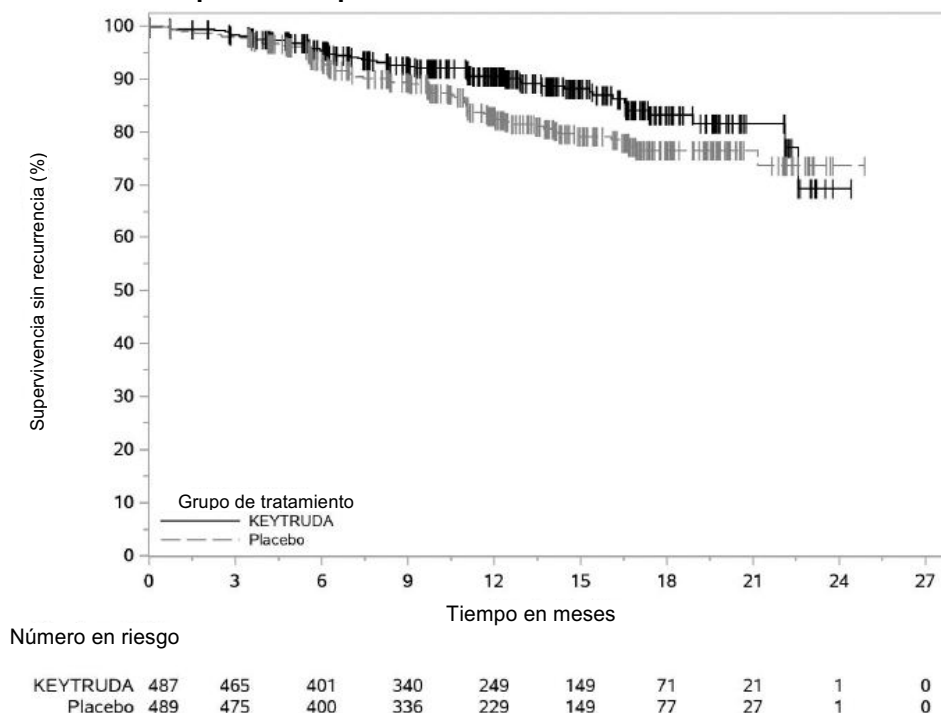
* Con base en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Con base en una prueba estratificada de orden logarítmico según los estadios del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), 8^{va} edición

‡ El valor p se compara con 0.0202 del alfa asignado para este análisis provisional.

NR = no alcanzado

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



Tratamiento adyuvante del melanoma extirpado de estadio III

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el estudio KEYNOTE-054 (NCT02362594), un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado por placebo en pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis en los ganglios linfáticos > 1 mm), IIIB o IIIC completamente extirpado. Los pacientes se aleatorizaron para recibir KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada tres semanas o placebo hasta durante un año hasta que se produjera la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La estratificación de la aleatorización estuvo a cargo del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer, 7ª edición (AJCC), y se efectuó por etapas (1-3 ganglios linfáticos positivos de grado IIIA frente a IIIB frente a IIIC, frente a ≥4 ganglios linfáticos positivos de grado IIIC) y región geográfica (Norteamérica, países europeos, Australia y otros países, según se indique). Los pacientes deben haberse sometido a la extirpación de los ganglios linfáticos y, si se indicó, radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. La medida principal de los resultados de eficacia fue la supervivencia sin recurrencia (RFS) evaluada por el investigador en toda la población y en la población con tumores positivos a PD-L1, donde RFS se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o distante) o muerte, lo que ocurriera primero. Los nuevos melanomas primarios se excluyeron de la definición de RFS. Los pacientes se sometieron a diagnóstico por imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los 2 primeros años, luego, del año 3 al año 5, cada 6 meses y finalmente en forma anual.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media de 54 años (rango: 19 a 88); 25 % de 65 años o más; 62 % de sexo masculino; y 94 % de ECOG PS de 0 y 6 % de 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); el 50 % era positivo a la mutación BRAF V600 y el 44 % era BRAF de tipo silvestre; el 84 % tenía melanoma positivo a PD-L1 con TPS ≥ 1 % de acuerdo con un ensayo IUO.

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

Cuadro 51: Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-054

Criterio de evaluación	KEYTRUDA n=514	Placebo n=505
RFS		

Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	20.4 (16.2, NR)
Índice de riesgo*† (IC del 95%)	0.57 (0.46, 0.70)	
Valor p [‡] (registro-rango)	<0.001 [‡]	

* En función del modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

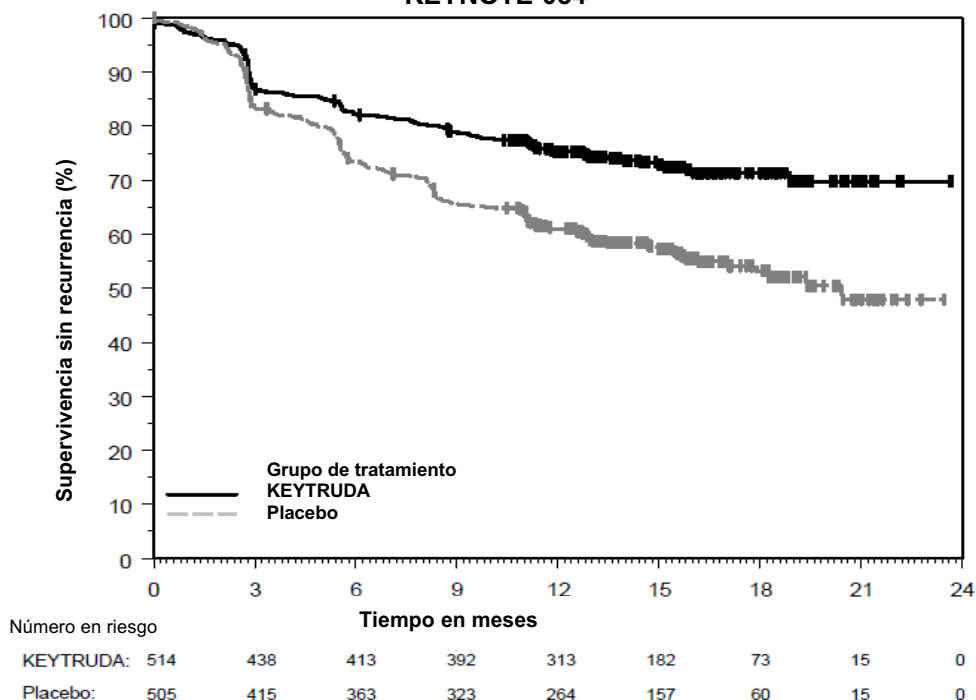
† Estratificado por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer, 7ª. edición (AJCC)

‡ El valor p se compara con 0.016 del alfa asignado para este análisis provisional

NR = No se alcanzó

Para los pacientes con tumores positivos a PD-L1, el índice de riesgo fue de 0.54 (IC del 95 %: 0.42, 0.69); p<0.001. El beneficio RFS para KEYTRUDA en comparación con placebo se observó independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia sin recurrencia en el KEYNOTE-054



11.2 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino en el KEYNOTE-189 (NCT02578680), un estudio aleatorizado, multicéntrico, en doble ciego y control activo que se llevó a cabo en 616 pacientes con NSCLC metastásico de células no escamosas, independientemente del estado de la expresión tumoral de PD-L1, quienes no habían recibido terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en quienes no hubo aberraciones del tumor genómico de EGFR o ALK. Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por hábito de fumar (nunca frente a anterior/actual), elección de platino (cisplatino frente a carboplatino) y estado de PD-L1 tumoral (TPS <1% [negativo] frente a TPS ≥1%). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador entre el cisplatino 75 mg/m² o carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos seguido de KEYTRUDA 200 mg y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m² y la opción elegida por el investigador entre cisplatino 75 mg/m² o carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de

21 días durante 4 ciclos seguido de placebo y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad según la definición de RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y se consideraba que obtendría un beneficio clínico a criterio del investigador. A los pacientes aleatorizados para recibir placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad. Se evaluó el estado del tumor en la Semana 6, Semana 12 y luego cada 9 semanas. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron OS y PFS, según la evaluación mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Otros criterios de valoración de la eficacia fueron ORR y DoR, según lo evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 64 años (intervalo: 34 a 84); 49% de 65 años o más; 59% de sexo masculino; 94% de raza blanca y 3% de raza asiática; 56% de ECOG PS de 1; y 18% con historia de metástasis cerebral. Treinta y un por ciento tenían expresión de PD-L1 tumoral TPS <1% [negativo]. Setenta y dos por ciento recibieron carboplatino y 12% jamás había fumado. Un total de 85 pacientes en el brazo de placebo y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1 en el momento de la progresión de la enfermedad.

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en OS y PFS para los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino en comparación con placebo y quimioterapia con pemetrexed y platino. En el Cuadro 52 y en la Figura 5 se presenta el resumen de los resultados de la eficacia para KEYNOTE-189.

Cuadro 52: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-189

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Quimioterapia con pemetrexed y platino n = 410	Placebo Quimioterapia con pemetrexed y platino n = 206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	11.3 (8.7, 15.1)
Proporción de riesgo* (IC del 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 del 95%)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (IC del 95%)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Respuesta completa	0.5%	0.5%
Respuesta parcial	47%	18%
Valor p [§]	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (intervalo)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

* Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

† Con base en una prueba estratificada del orden logarítmico

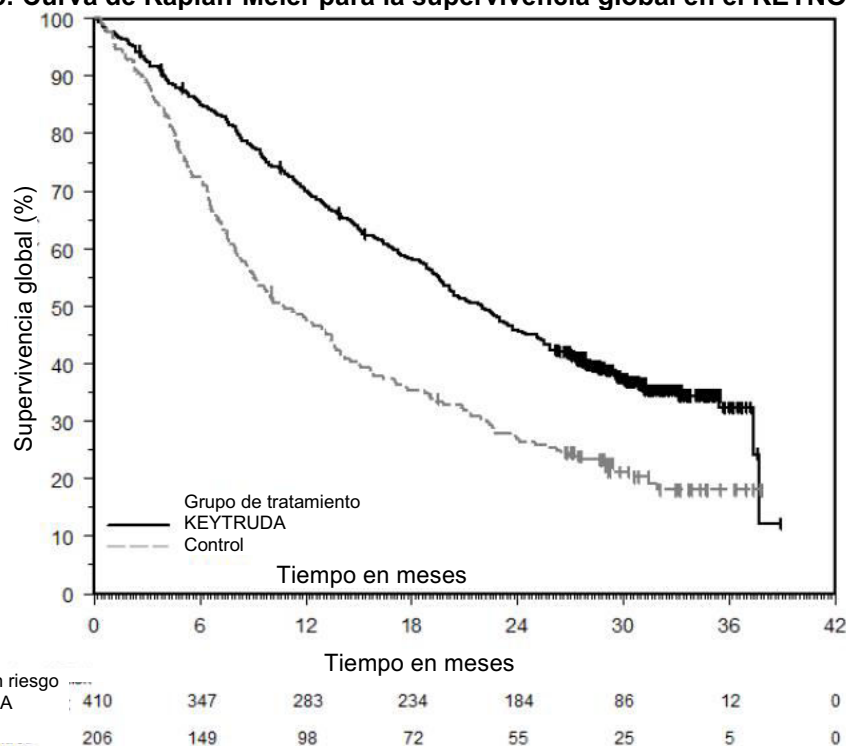
‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva según se confirme como respuesta completa o respuesta parcial

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

NR = no alcanzado

En el análisis del OS final especificado en el protocolo, la mediana en el grupo de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con 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 grupo de placebo con pemetrexed y quimioterapia con platino, con un RH de 0.56 (IC del 95%: 0.46, 0.69).

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



* Basado en el análisis del OS final especificado en el protocolo

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la opción elegida por el investigador entre paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas en el KEYNOTE-407 (NCT02775435), un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 559 pacientes con NSCLC metastásico de células pequeñas, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o quienes han recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas previas fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 tumoral (TPS <1% [negativo] frente a TPS ≥1%), elección de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, y región geográfica (Asia del Este vs fuera de Asia del Este). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para integrar uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron por perfusión intravenosa:

- KEYTRUDA 200 mg y carboplatino con AUC de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y paclitaxel 200 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m² 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 el Día 1.
- Placebo y carboplatino con AUC de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y paclitaxel 200 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m² los 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 la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), según lo determinado mediante BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y existía beneficio clínico a criterio del investigador. A los pacientes aleatorizados para integrar el brazo

de placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad. Se evaluó el estado del tumor cada 6 semanas hasta la Semana 18, cada 9 semanas hasta la Semana 45 y cada 12 semanas posteriormente. Los principales criterios de evaluación de la eficacia fueron PFS y ORR según lo evaluado mediante BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano y OS. Otro criterio de valoración de eficacia fue DoR, según lo evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 65 años (intervalo: 29 a 88), 55% de 65 años o más; 81% de sexo masculino; 77% de raza blanca; 71% de ECOG PS de 1; y 8% con historia de metástasis cerebral. Treinta y cinco por ciento tuvo expresión de PD-L1 tumoral TPS <1%; 19% eran de la región Asia del Este; y 60% recibieron paclitaxel.

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas. En el Cuadro 53 y en la Figura 6 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-407.

Cuadro 53: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-407

Criterio de Valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Carboplatino paclitaxel/paclitaxel unido a proteínas n=278	Placebo Carboplatino paclitaxel/paclitaxel unido a proteínas n=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
Proporción de riesgos* (IC del 95%)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor p [†]	0.0017	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
Proporción de riesgos* (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor p [†]	<0.0001	
	n=101	n=103
Tasa de Respuesta Objetiva ‡		
ORR (IC del 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (IC del 95%)	23.6% (9.9, 36.4)	
Valor p [§]	0.0008	
Duración de la respuesta ‡		
Mediana de la duración de la respuesta en meses (intervalo)	7.2 (2.4, 12.4+)	4.9 (2.0, 12.4+)

* Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

† Con base en una prueba estratificada del orden logarítmico

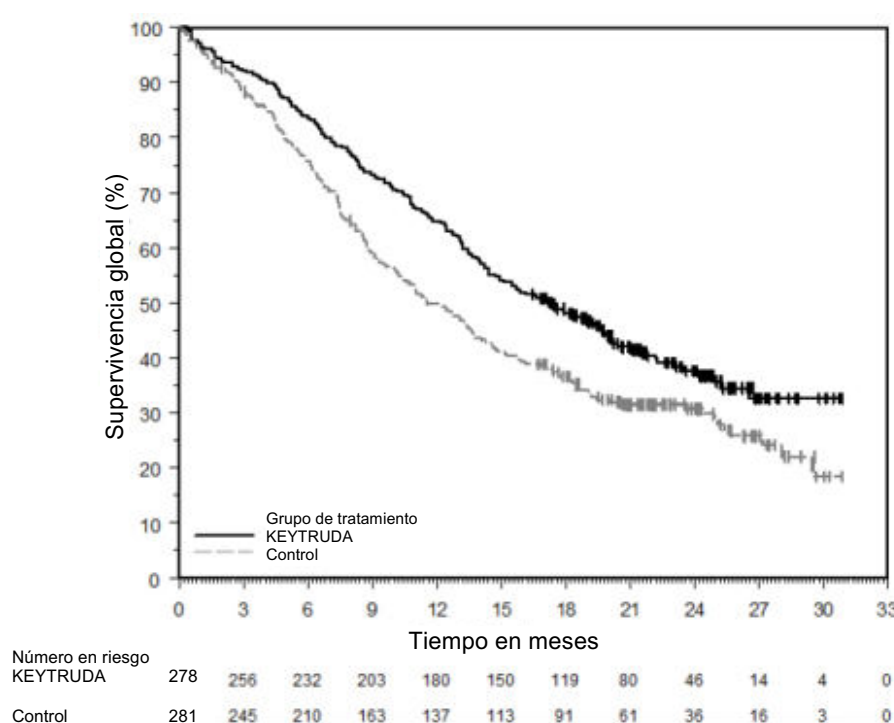
‡ Se realizó el análisis primario de ORR y el análisis de DoR con los primeros 204 pacientes enrolados

§ Con base en una prueba estratificada de Miettinen-Nurminen

NE = no estimable

En el análisis del OS final especificado en el protocolo, la mediana de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y el grupo de quimioterapia unida a proteínas con paclitaxel o paclitaxel 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 grupo de quimioterapia unido a proteínas con paclitaxel o paclitaxel, con un RH de 0.71 (IC del 95%: 0.58, 0.88).

Figure 6: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el KEYNOTE-407*



* Basado en el análisis del OS final especificado en el protocolo

Tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico como monoterapia

KEYNOTE-042

En el KEYNOTE-042 se investigó la eficacia de KEYTRUDA (NCT02220894), un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo realizado en 1274 pacientes con NSCLC en estadio III, que no eran candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva o pacientes con NSCLC metastásico. Solo pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) mediante un estudio de inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) que utilizaba el Kit pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 y que no habían recibido un tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico fueron elegibles. Los pacientes con anomalías tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requería una terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una afección que requería inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación en la región torácica dentro de las 26 semanas previas a la iniciación del estudio no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por ECOG PS (0 vs. 1), histología (escamosa frente a no escamosa), región geográfica (Asia Oriental frente a Asia no Oriental) y expresión PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ frente a TPS 1 a 49%). 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 contenía platino:

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino con un AUC de 5 a 6 mg/mL/min cada 3 semanas en el Día 1 durante un máximo de 6 ciclos seguidos 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 con un AUC de 5 a 6 mg/mL/min cada 3 semanas en el Día 1 durante un máximo de 6 ciclos seguidos de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que tuviera lugar una progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA después 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. El tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse en el momento en que se

produjera posteriormente una progresión de la enfermedad y podía administrarse por un máximo de 12 meses. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. La medida principal del resultado de la eficacia fue OS en el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS $\geq 50\%$, el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS $\geq 20\%$, y la población global que padecía NSCLC con un TPS $\geq 1\%$. Las medidas adicionales de los resultados de la eficacia fueron PFS y ORR en el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS $\geq 50\%$, el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS $\geq 20\%$, y la población global que padecía NSCLC con un TPS $\geq 1\%$ según lo evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% de sexo masculino; y 64% de raza blanca, 30% de raza asiática y 2% de raza negra. El 19% era hispano o latino. El 69% tenía un ECOG PS de 1; el 39% con histología escamosa y el 61% con histología no escamosa; el 87% tenía enfermedad M1 y el 13% estaba en estadio IIIA (2%) o estadio IIIB (11%) y que no eran candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva según la evaluación del investigador; y el 5% con metástasis cerebrales tratadas en la basal. El 47% de los pacientes padecía NSCLC con un TPS $\geq 50\%$ y el 53% padecía NSCLC con un TPS entre 1 y 49%.

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

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

Criterio de valoración	TPS $\geq 1\%$		TPS $\geq 50\%$	
	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 del 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 riesgos* (IC del 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 del 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 riesgos* [‡] (IC del 95%)	1.07 (0.94, 1.21)		0.82 (0.68, 0.99)	
Valor p [†]	‡		NS [§]	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR [‡] (IC del 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 la respuesta				
% con duración ≥ 12 meses [¶]	47%	16%	42%	17%
% con duración ≥ 18 meses [¶]	26%	6%	25%	5%

* Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

† Con base en la prueba estratificada del orden logarítmico; en comparación con un límite de valor p de 0.0291

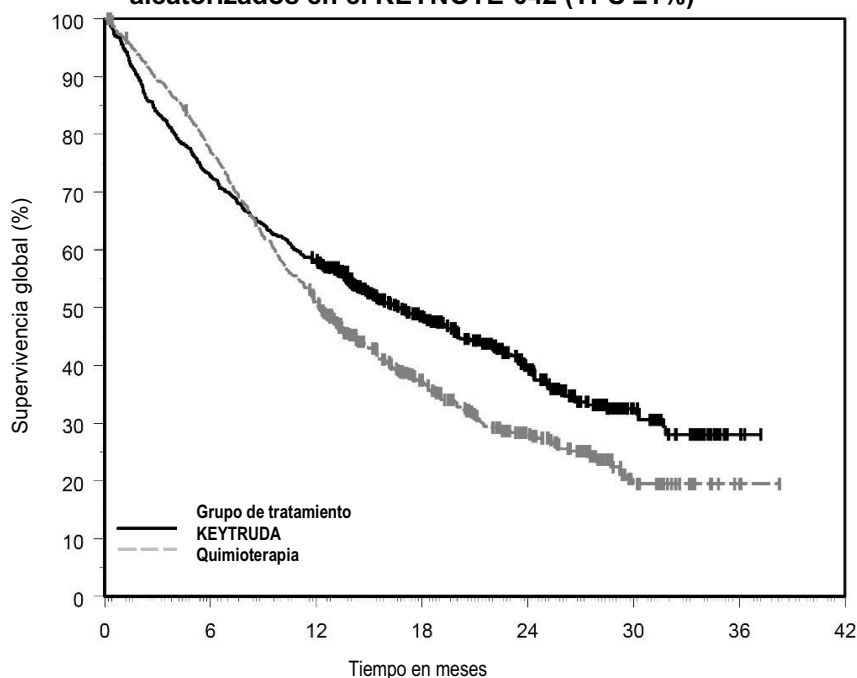
‡ No evaluado para significación estadística como resultado del procedimiento de pruebas secuenciales para los criterios de valoración secundarios

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

¶ Con base en la duración de respuesta observada

Los resultados de todas las medidas de los resultados de la eficacia en el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC PD-L1 con un TPS $\geq 20\%$ se encontraban intermedios entre los resultados de aquellos con un TPS $\geq 1\%$ del tumor PD-L1 y aquellos con un TPS $\geq 50\%$ del tumor PD-L1. En un análisis de subgrupo exploratorio especificado previamente para pacientes que padecían NSCLC con un TPS 1-49%, la OS mediana fue 13.4 meses (IC del 95%: 10.7, 18.2) para el grupo de pembrolizumab y 12.1 meses (IC del 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 global en todos los pacientes aleatorizados en el KEYNOTE-042 (TPS $\geq 1\%$)



Número en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	637	463	365	214	112	35	2	0
Quimioterapia:	637	485	316	166	88	24	1	0

KEYNOTE-024

En el KEYNOTE-024 (NCT02142738) también se investigó la eficacia de KEYTRUDA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo realizado en 305 pacientes con NSCLC metastásico que no recibieron tratamiento previo. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, con la excepción de que solo los pacientes cuyos tumores tuvieron expresión alta de PD-L1 (TPD de 50% o mayor) mediante un estudio de inmunohistoquímica con el kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3 eran 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 contenía platino:

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino con AUC de 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 con AUC de 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 con AUC de 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.

La medida principal del resultado de la eficacia fue PFS, evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas adicionales de los resultados de la eficacia fueron OS y ORR, evaluados por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media 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 tanto en el PFS como en la OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. El Cuadro 55 y la Figura 8 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-024.

Cuadro 55: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2, 6.2)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0.001	
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Mediana en meses (IC del 95%)†	30.0 (18.3, NR)	14.2 (9.8, 19.0)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	0.005‡	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC del 95%)	45% (37, 53)	28% (21.36)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	41%	27%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0.001	
Mediana de la duración de la respuesta en meses (rango)	NR (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

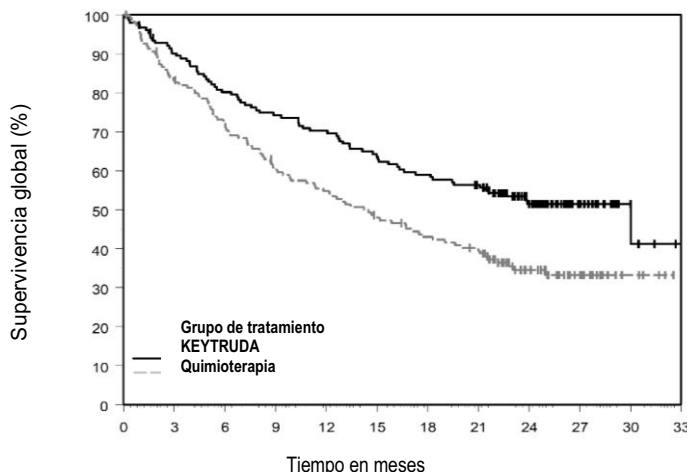
* Basado en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado para el análisis provisional

† Basado en el análisis del OS final especificado en el protocolo realizado en 169 eventos, que ocurrió 14 meses después del análisis provisional.

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

NR = No se alcanzó.

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



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

NSCLC con tratamiento previo

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-010 (NCT01905657), un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con activo, conducido en 1033 pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contenía platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles debieron tener un TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, mediante un estudio inmunohistoquímico utilizando el Kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requería inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (TPS de expresión de PD-L1 \geq 50% frente a TPS de expresión de PD-L1 = 1-49%), ECOG PS (0 vs. 1) y región geográfica (Asia Oriental frente a 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, de progresión rápida, que requirieran una intervención urgente, se produjeran con una disminución en el estado de rendimiento o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes hasta durante 24 meses sin progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. Las medidas de resultados de la eficacia principales fueron OS y PFS, evaluadas por BIRC de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% y la población global con TPS \geq 1%. Las medidas de resultados de la eficacia adicionales fueron 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 media 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% de 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 anomalías genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada de platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

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

Cuadro 56: Resultados de la eficacia del subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% en el KEYNOTE-010

Criterio 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 del 95%)	14.9 (10.4, NR)	17.3 (11.8, NR)	8.2 (6.4, 10.7)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0,001	<0,001	---
PFS			
Eventos (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Mediana en meses (IC del 95%)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0.001	<0.001	---
Tasa de Respuesta Objetiva			
ORR† (IC del 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Mediana de la duración de la respuesta en meses (rango)	NR (0.7+, 16.8+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)

* Índice de riesgos (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.

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

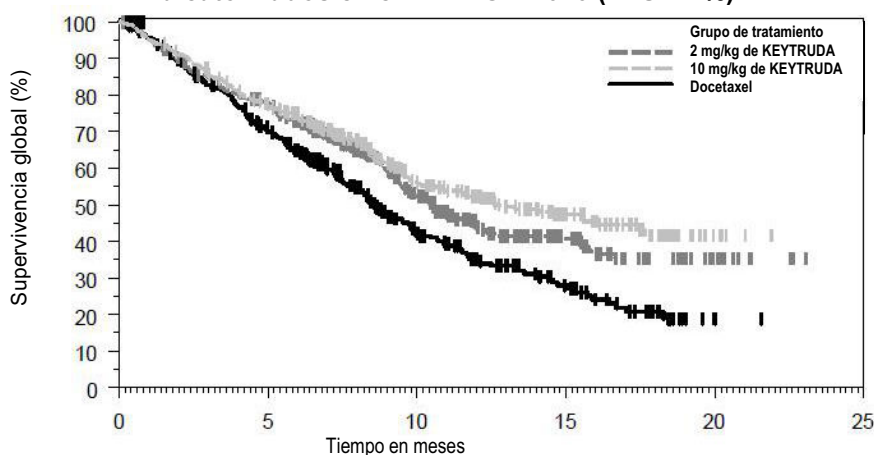
Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=346	DOCETAXEL 75 mg/m ² cada 3 semanas n=343
OS			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0.001	<0.001	---
PFS			
Eventos (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	0.068	0.005	---
Tasa de Respuesta Objetiva			
ORR [†] (IC del 95%)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Mediana de la duración media de la respuesta en meses (rango)	NR (0.7+, 20.1+)	NR (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

* Índice de riesgos (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 el KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%)



Número en riesgo	344	259	115	49	12	0
2 mg/kg de KEYTRUDA:	346	255	124	56	6	0
10 mg/kg de KEYTRUDA:	343	212	79	33	1	0

Tratamiento adyuvante del NSCLC extirpado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-091 (NCT02504372), un estudio aleatorizado, multicéntrico, triple ciego, controlado con placebo realizado en 1177 pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA completamente extirpado por el AJCC 7ª edición. Los pacientes no habían recibido radioterapia o quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia adyuvante hasta 4 ciclos era opcional. Los pacientes no eran elegibles si tenían una enfermedad autoinmune activa, tomaban agentes inmunosupresores crónicos o tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis. La aleatorización se estratificó por estadio (IB frente a II frente a IIIA), recepción de quimioterapia adyuvante (sí frente a no), estado de PD-L1 (TPS <1 % [negativo] frente a TPS 1-49% frente a TPS ≥50%) y región geográfica (Europa Occidental frente a Europa Oriental frente a Asia frente

al Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o hasta un año. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 12 semanas durante el primer año, luego cada 6 meses durante los años 2 y 3, y luego anualmente hasta el año 5. Después del año 5, las imágenes se realizaron según el estándar de atención local. La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador. Una medida de resultado de eficacia adicional fue la OS.

De 1177 pacientes aleatorizados, 1010 (86%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de la extirpación. Entre estos 1010 pacientes, la mediana de edad fue de 64 años (rango: 35 a 84), el 49% tenía 65 años o más; 68% masculino; 77% blanco, 18% asiático; 86% fumadores actuales o ex fumadores; y el 39% con ECOG PS de 1. El once por ciento tenía enfermedad en estadio IB, el 57% en estadio II y el 31% en estadio IIIA. Treinta y nueve por ciento tenía PD-L1 TPS <1% [negativo], 33% tenía TPS 1-49% y 28% tenía TPS ≥50%. El 52 % eran de Europa Occidental, el 20% de Europa del Este, el 17% de Asia y el 11% del Resto del Mundo.

El ensayo cumplió con su criterio principal de valoración, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la DFS en la población general de los pacientes asignados al azar al brazo de KEYTRUDA en comparación con los pacientes asignados al azar al brazo de placebo. En un análisis exploratorio de subgrupos de los 167 pacientes (14%) que no recibieron quimioterapia adyuvante, la DFS HR fue de 1,25 (IC del 95%: 0.76, 2.05). Los resultados de OS no estaban maduros con solo el 42% de los eventos de OS preespecificados en la población general.

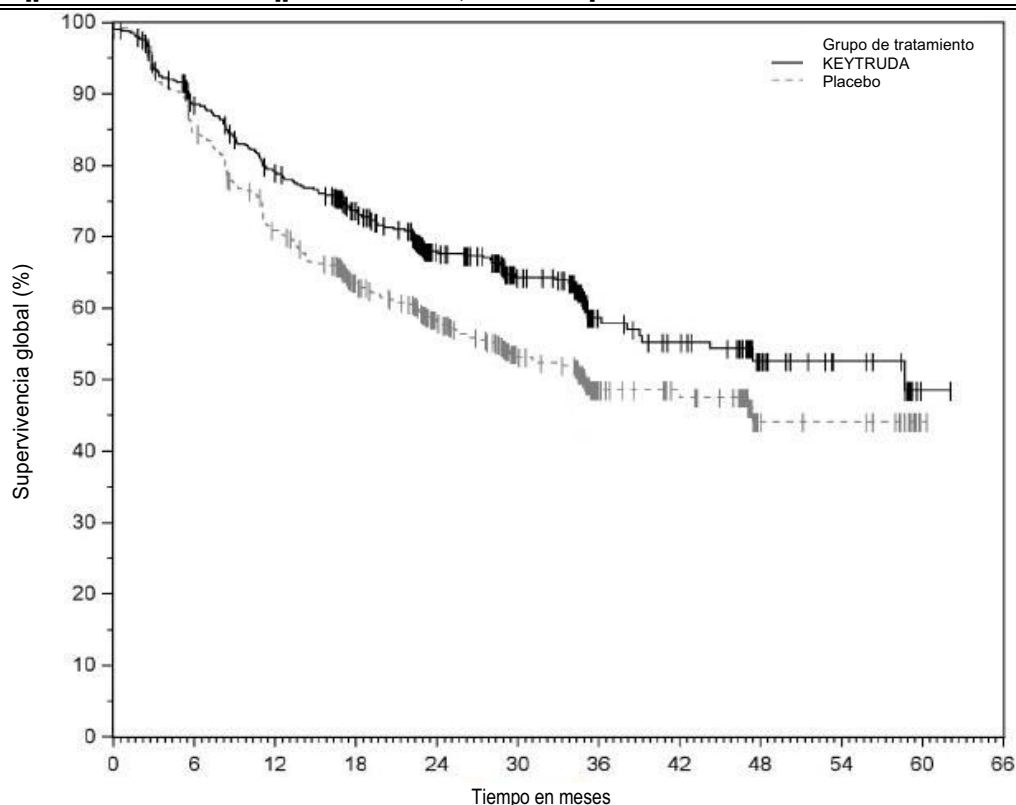
La Tabla 58 y la Figura 10 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-091 en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

Tabla 58: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

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

*Basado en el modelo de regresión de Cox univariante no estratificado
NR = No se alcanzó.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin enfermedad en el KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante



Número en riesgo

KEYTRUDA	506	422	372	308	227	158	71	61	27	16	1	0
Placebo	504	422	349	272	206	134	58	47	17	15	1	0

11.3 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Tratamiento de primera línea del HNSCC recurrente, no extirpable o metastásico

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-048 (NCT02358031), un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, y de control activo, realizado en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica o con la enfermedad recurrente que fueron considerados incurables por las terapias locales. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los dos años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 tumoral (TPS \geq 50% o $<$ 50%) de acuerdo con el kit pharmDx PD-L1 IHC 22C3, estado del virus de papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) de acuerdo con p16 IHC (positivo o negativo) y con ECOG PS (0 vs. a 1). Los pacientes fueron asignados al azar 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas
- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU de 1000 mg/m²/día como perfusión 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 y luego 250 mg/m² por vía intravenosa una vez a la semana, carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU de 1000 mg/m²/día como una perfusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que RECIST v1.1 definió la progresión de la enfermedad según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía beneficios clínicos.

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. Utilizando las muestras de tumor empleadas para la aleatorización, se realizó una reclasificación retrospectiva del estado tumoral PD-L1 de los pacientes de acuerdo con CPS utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) probado secuencialmente en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 20 , el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 y la población total.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 61 años (rango: 20 a 94), 36% de 65 años o más; 83% de sexo masculino; 73% de raza blanca, 20% de raza asiática y 2.4% de raza negra; 61% tenían ECOG PS de 1; y el 79% eran ex/actuales fumadores. El 22% de los tumores de los pacientes eran VPH positivos, el 23% tenía TPS PD-L1 $\geq 50\%$ 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 expresión PD-L1 de CPS ≥ 1 y el 43% tenía CPS ≥ 20 .

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comparada con aquellos asignados al azar a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis interino previamente especificado en la población general. El cuadro 59 y la Figura 11 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Cuadro 59: Resultados de Eficacia* para KEYTRUDA más Platino/Fluorouracilo en el KEYNOTE-048

Criterio 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 del 95%)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Índice de riesgo [†] (IC del 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 del 95%)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Índice de riesgo [†] (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor p [‡]	0.3394	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [§] (IC del 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 Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

* Resultados obtenidos en un análisis provisional especificado previamente

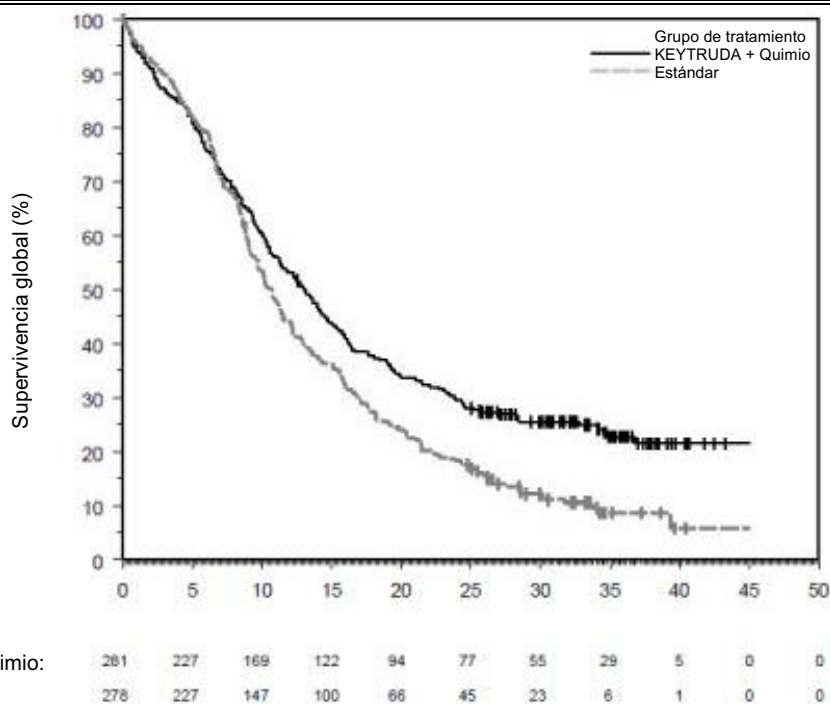
[†] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

[‡] Basado en la Prueba de rango logarítmico estratificado

[§] Respuesta: Mejor respuesta objetivo como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

En el análisis de OS final especificado previamente para la población ITT, el índice de riesgo fue de 0.72 (IC del 95%: 0.60, 0.87). Además, el KEYNOTE-048 demostró una mejora significativa desde el punto de vista estadístico en OS para los subgrupos de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (HR=0.65, IC del 95%: 0.53, 0.80) y CPS ≥ 20 (HR=0.60, IC del 95%: 0.45, 0.82).

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de KEYTRUDA más platino/fluorouracilo en el KEYNOTE-048*



* Al momento del análisis final especificado en el protocolo.

La prueba también demostró una mejora estadísticamente significativa en OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 aleatorizados a KEYTRUDA como monoterapia en comparación con los pacientes aleatorizados a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis provisional especificado previamente. Al momento de los análisis provisional y final, no hubo ninguna diferencia significativa en OS entre el grupo de monoterapia con KEYTRUDA y el grupo de control, para la población general.

El cuadro 60 resume los resultados de eficacia para KEYTRUDA como monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC y CPS ≥ 20 HNSCC. La Figura 12 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC.

Cuadro 60: Resultados de Eficacia* para KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 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 eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0, 11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
Índice de riesgo† (IC del 95%)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor p‡	0.0171		0.0015	
PFS				
Número de eventos (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
Índice de riesgo† (IC del 95%)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
Tasa de Respuesta Objetivo				
ORR§ (IC del 95%)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
Tasa de respuesta completa	5%	3%	8%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	32%	16%	33%
Duración de 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 de un análisis provisional especificado previamente

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

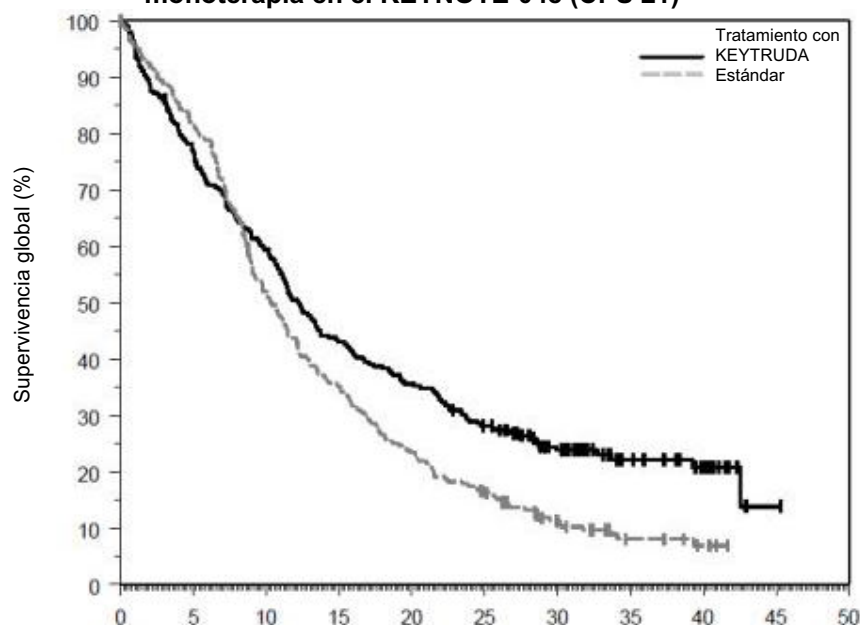
§ Respuesta: Mejor respuesta objetivo como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

En el análisis final de OS especificado previamente que comparaba KEYTRUDA como monoterapia con cetuximab en combinación con quimioterapia, el índice de riesgo para el subgrupo de pacientes

con CPS ≥ 1 fue 0.74 (IC del 95%: 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 exploratorio de subgrupos para pacientes con CPS 1-19 HNSCC al tiempo del análisis final de OS especificado previamente, la mediana de OS fue de 10.8 meses (IC del 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA como monoterapia y 10.1 meses (IC del 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 12: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1)*



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

* Al momento del análisis final especificado en el protocolo

HNSCC recurrente o metastásico previamente tratado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-012 (NCT01848834), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de múltiples cohortes que enroló 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que tenían progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino administrada para HNSCC recurrente o metastásico, o después de la quimioterapia que contiene platino administrada como parte de la terapia de inducción, concurrente o adyuvante. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección médica que requiere inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o ECOG PS ≥ 2 fueron inelegibles.

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuese sintomática, rápidamente progresiva, que requiera intervención urgente, se produzca una disminución en el estado de rendimiento, o que se confirme al menos 4 semanas después con una imagen repetida. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión de la enfermedad posterior y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 8 semanas. Las medidas de resultado de eficacia principales fueron ORR de acuerdo a RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según se evaluó mediante BICR y DoR.

Las características de la población de estudio fueron edad media de 60 años, 32% de 65 años o más; 82% de sexo masculino; 75% de raza blanca, 16% de raza asiática, y 6% de raza negra; 87% tenían enfermedad M1; 33% tenían tumores positivos a VPH; 63% habían recibido cetuximab previo; 29%

tenían un ECOG PS de 0 y 71% tenían un ECOG PS de 1; y el número mediano de líneas previas de terapia administradas para el tratamiento de HNSCC fue 2.

La ORR fue 16% (IC del 95%: 11, 22) con una tasa de respuesta completa de 5%. La media de seguimiento fue 8.9 meses. Entre los 28 pacientes que responden, no se había alcanzado la DoR media (rango: 2.4+ a 27.7+ meses), con 23 pacientes con respuestas de 6 meses o mayores. La ORR y DoR fueron similares independientemente del régimen de dosis (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas) o el estado de VPH.

11.4 Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYNOTE-204

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-204 (NCT02684292), un estudio aleatorizado, abierto, controlado en forma activa que se efectuó en 304 pacientes con cHL con recaída o refractario. La prueba enroló a adultos con enfermedad con recaída o refractaria después de al menos un régimen de quimioterapia con agentes múltiples. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir lo siguiente:

- 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 que se produjo toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o un máximo de 35 ciclos (hasta aproximadamente 2 años). La evaluación de la enfermedad se efectuó cada 12 semanas. La aleatorización se estratificó por HSCT autólogo previo (sí o no) y estado de la enfermedad después de la terapia de primera línea (refractaria primaria frente a recaída < 12 meses después de culminar frente a recaída ≥ 12 meses después de culminar). La medida de eficacia primaria fue PFS, evaluada por BICR utilizando los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional de 2007.

Las características de la población del estudio fueron de la siguiente manera: mediana de la edad, 35 años (rango: 18 a 84); 57% de sexo masculino; 77% de raza blanca, 9% de raza asiática, 3.9% de raza negra. La mediana del número de terapias previas fue 2 (rango: 1 a 10) en el grupo de KEYTRUDA y 3 (rango: 1 a 11) en el grupo de BV; el 18% en ambos grupos tenía 1 línea previa. El 42% de pacientes fueron refractarios a la última terapia previa; el 29% tuvo enfermedad refractaria primaria; el 37% tuvo HSCT autólogo previo; el 5% había recibido BV previo; y el 39% había tenido terapia de radiación previa.

La eficacia se resume en el cuadro 61 y la Figura 13.

Cuadro 61: Resultados de eficacia en pacientes con cHL en el KEYNOTE-204

Criterio 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 del 95%)*	13.2 (10.9 a 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
Índice de riesgo† (IC del 95%)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor p‡	0.0027	
Tasa de respuesta objetivo		
ORR§ (IC del 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 los estimados de Kaplan-Meier.

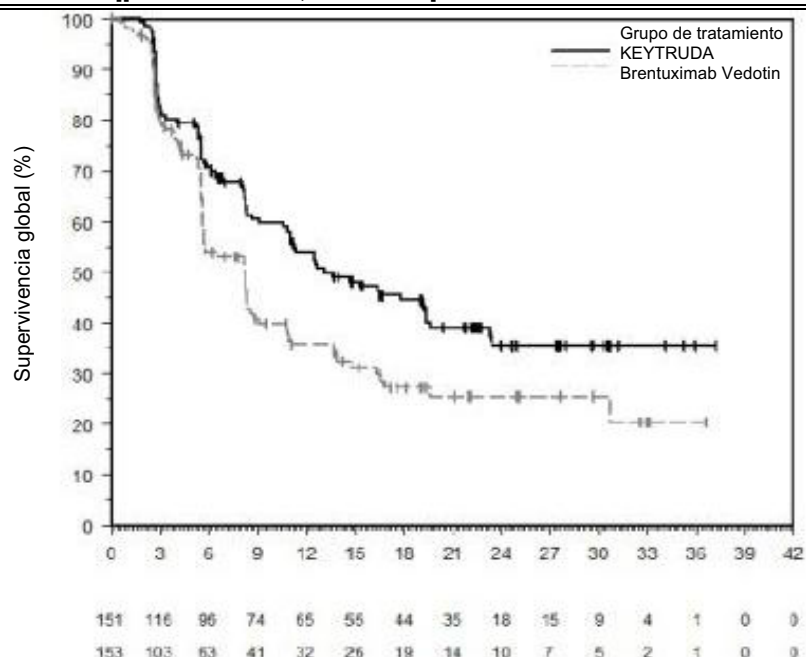
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado. Valor p unilateral, con un límite especificado previamente de 0.0043.

§ La diferencia en ORR no es significativa desde el punto de vista estadístico.

+ Denota un valor censurado.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin progresión en el KEYNOTE-204



KEYNOTE-087

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-087 (NCT02453594), un estudio multicéntrico, no randomizado, abierto en 210 pacientes con cHL refractario o que habían recaído. Los pacientes con neumonitis activa no infecciosa, un HSCT alogénico dentro de los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una enfermedad que requiera inmunosupresión o una infección activa que requiera terapia sistémica no reunían los requisitos para participar en el estudio. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta alcanzar una toxicidad inaceptable o una progresión documentada de la enfermedad, o hasta 24 meses en pacientes quienes no experimentaron progresión. La evaluación de la enfermedad se efectuó cada 12 semanas. Los parámetros principales de resultados de eficacia (ORR, tasa de respuesta completa y DoR) se evaluaron a través de BICR, de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés) del 2007.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 35 años (rango: de 18 a 76), 9% de 65 años o más; 54% de sexo masculino; 88% de raza blanca; y 49% de ECOG PS de 0 y el 51% de ECOG PS de 1. El número medio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento de cHL fue 4 (rango: de 1 a 12). El cincuenta y ocho por ciento fueron refractarios hasta la última terapia previa, incluido el 35% con enfermedad refractaria primaria y el 14% cuya enfermedad fue quimiorrefractaria a todos los regímenes previos. El sesenta y uno por ciento de los pacientes se habían sometido a un auto-HSCT autólogo previo, el 83% había recibido brentuximab vedotin previo y el 36% de los pacientes había recibido radioterapia previa.

El Cuadro 62 resume los resultados de la eficacia para el KEYNOTE-087.

Cuadro 62: Resultados de Eficacia en pacientes con cHL en el KEYNOTE-087

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=210*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC del 95%)	69% (62, 75)
Índice de respuesta completa	22%
Índice de respuesta parcial	47%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	11.1 (0.0+, 11.1)†

* Tiempo de seguimiento de la media de 9.4 meses

† Basado en pacientes (n=145) que tuvieron una respuesta mediante una revisión independiente

11.5 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-170 (NCT02576990), un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en 53 pacientes con PMBCL refractario o que habían recaído. No fueron elegibles los pacientes que presentaban neumonitis no infecciosa activa, HSCT alogénico en los últimos 5 años (o > 5 años pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una afección médica que requirió inmunosupresión o una infección activa que requería terapia sistémica. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada, o hasta 24 meses para pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad. Se realizaron evaluaciones de la enfermedad cada 12 semanas y fueron evaluadas mediante BICR según los criterios revisados de IWG del 2007. Las medidas del resultado de eficacia fueron la ORR y DoR.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 33 años (rango: de 20 a 61 años); 43% de sexo masculino; 92% de raza blanca; y 43% de ECOG PS de 0 y el 57% de ECOG PS de 1. La media del número de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento de PMBCL fue 3 (rango: de 2 a 8). El treinta y seis por ciento tuvo enfermedad refractaria primaria, el 49 % tuvo recaída de la enfermedad refractaria en la última terapia previa y el 15 % presentó recaída sin tratamiento. El veintiséis por ciento de los pacientes se sometieron a un HSCT autólogo previo, y el 32 % de los pacientes recibieron radioterapia previa. Todos los pacientes habían recibido rituximab como parte de una línea de terapia previa.

Para los 24 participantes que respondieron al tratamiento, El tiempo medio para la primera respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) fue 2.8 meses (rango: 2.1 a 8.5 meses). Los resultados de eficacia para el KEYNOTE-170 se resumen en el Cuadro 63.

Cuadro 63: Resultados de Eficacia en pacientes con PMBCL en el KEYNOTE-170

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=53*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC del 95%)	45% (32, 60)
Índice de respuesta completa	11%
Índice de respuesta parcial	34%
Duración de la respuesta	
Media en meses (rango)	NR (1.1+, 19.2+) [†]

* Tiempo de seguimiento de la media de 9.7 meses

[†] Basado en pacientes (n=24) que tuvieron una respuesta mediante una revisión independiente

NR= no alcanzado

11.6 Carcinoma Urotelial

Pacientes inelegibles para platino con carcinoma urotelial

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-052 (NCT02335424), un estudio de un solo grupo multicéntrico abierto en 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o locamente avanzado que tenían una o más comorbilidades, incluyendo pacientes que no fueron admitidos para la quimioterapia que contenía platino. El estudio excluyó a pacientes con una enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresores. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación del progreso a menos que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática, de progresión muy rápida, que requirieran una intervención urgente o se produjeran con una disminución en el estado de rendimiento. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad podrán ser tratados por un máximo de 24 meses. Las evaluaciones del estado del tumor se efectuaron a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y después cada 12 semanas de ahí en adelante. Las medidas principales del resultado de la eficacia fueron la ORR y DoR evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: la edad media de 74 años; 77% de sexo masculino; y 89% de raza blanca. Ochenta y siete por ciento tenían enfermedad M1, y 13% tenían enfermedad M0. Ochenta y un por ciento tenían un tumor primario en el tracto inferior, y 19% de pacientes tenían un tumor primario en el tracto superior. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes tenían metástasis visceral, que incluye 21% con metástasis hepático. Cincuenta por ciento de pacientes

tenían depuración de creatinina en la basal de <60 mL/min, 32% tenían ECOG PS de 2, 9% tenían ECOG PS de 2 y depuración de creatinina en la basal de <60 mL/min, y 9% tenían una o más de insuficiencia cardíaca de Clase III, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor, y pérdida de la audición de Grado 2 o mayor. Noventa por ciento de pacientes no recibió tratamiento previo, y 10 % recibió quimioterapia previa basada en platino adyuvante o neoadyuvante.

El tiempo de seguimiento de la media para 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue 11.4 meses (rango 0.1 a 63.8 meses). El cuadro 64 presenta un resumen de los resultados de la eficacia.

Cuadro 64: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-052

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
	Todos los participantes n=370
Tasa de respuesta objetiva	
ORR %, (IC del 95%)	29% (24, 34)
Tasa de respuesta completa	10%
Tasa de respuesta parcial	20%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	33.4 (1.4+, 60.7+)

+ Denota respuesta en curso

Pacientes elegibles para platino con carcinoma urotelial sin tratamiento previo

La eficacia de KEYTRUDA para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado elegibles para platino se investigó en el KEYNOTE-361 (NCT02853305), un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con 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 metastásico o localmente avanzado sin tratamiento previo no ha sido establecido.

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

El estudio no cumplió sus principales medidas de resultados de eficacia de OS o PFS mejorada en el brazo de KEYTRUDA más quimioterapia comparado con el brazo de quimioterapia sola. Los criterios de valoración de eficacia adicionales, incluyendo mejora de OS en el brazo de monoterapia con KEYTRUDA, no pudieron probarse formalmente.

Carcinoma urotelial previamente tratado

En el KEYNOTE-045 (NCT02256436), se investigó la eficacia de KEYTRUDA, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado con activo, en 542 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requirió de inmunosupresores.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=270) o cualquiera de los regímenes de quimioterapia siguientes elegidos por el investigador, administrados intravenosamente cada 3 semanas (n=272): 175 mg/m² de paclitaxel (n=90), 75 mg/m² de docetaxel (n=92), o 320 mg/m² de vinflunina (n=90). El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación del progreso a menos que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática, de progresión muy rápida, que requirieran una intervención urgente o se produjeran con una disminución en el estado de rendimiento. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad podrán ser tratados por un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 9 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año, seguida por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las medidas

principales del resultado de la eficacia fueron la OS y PFS tal cual lo evaluó la BICR por medio de los criterios RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas de resultado de la eficacia adicionales fueron la ORR tal cual lo evaluó la BICR por medio de los criterios RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 66 años (rango: 26 a 88 años), 58% de 65 años o más, 74% de sexo masculino, 72% de raza blanca y 23% de raza asiática; 42% de ECOG PS de 0 y 56% de ECOG PS de 1; y 96% de enfermedad M1 y 4% de enfermedad M0. Ochenta y siete por ciento de los pacientes tenían metástasis visceral, que incluye 34% con metástasis hepático. Ochenta y seis por ciento tenían un tumor primario en el tracto inferior y 14% tenían un tumor primario en el tracto superior. Quince por ciento de los pacientes tenían progresión de la enfermedad después de la quimioterapia anterior neoadyuvante y adyuvante que contenía platino. Veintiún por ciento habían recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en el entorno metastásico. Sesenta y seis por ciento de los pacientes recibieron cisplatino anteriormente, 23% tenían carboplatino anterior, y 1% fueron tratados con otros regímenes basados en platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con quimioterapia. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y la quimioterapia con respecto a PFS. El tiempo de seguimiento de la media para este estudio fue 9.0 meses (rango: 0.2 a 20.8 meses). El Cuadro 65 y la Figura 14 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-045.

Cuadro 65: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-045

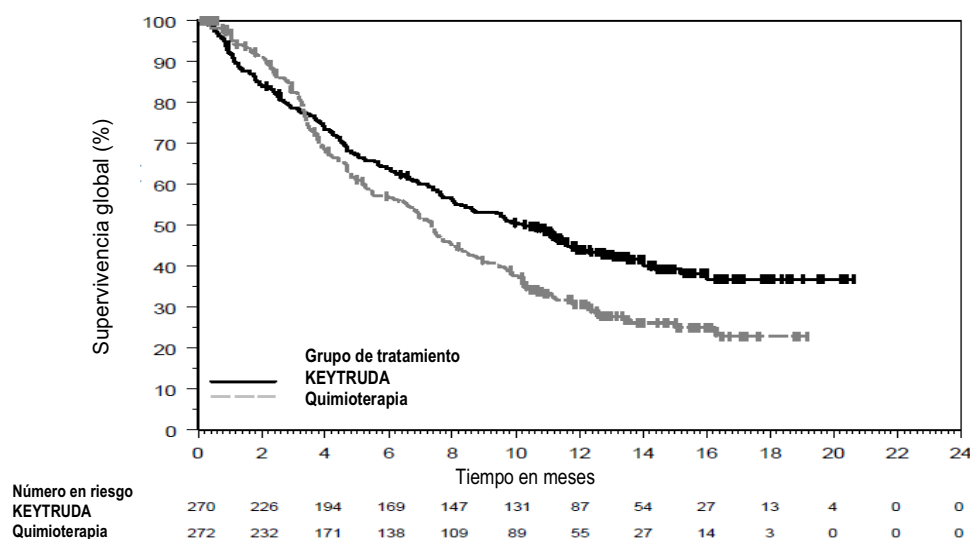
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Muertes (%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.004	
PFS según BICR		
Eventos (%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Proporción de riesgo* (IC del 95%)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.833	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR† (IC del 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 la duración de respuesta en meses (rango)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

* Proporción de riesgo (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en base al modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

+ Denota respuesta en curso

NR = no se alcanzó

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el KEYNOTE-045



Cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) de alto riesgo que no responde al tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

La eficacia de KEYTRUDA fue investigada en KEYNOTE-057 (NCT02625961), un ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta y de brazo único, donde participaron 96 pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) de alto riesgo que no responden al tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin (BCG); con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares y que no son elegibles para o han elegido no someterse a una cistectomía. El NMIBC de alto riesgo que no responde al tratamiento con BCG fue establecido como enfermedad persistente a pesar de que los pacientes recibieron terapia adecuada con BCG, los pacientes experimentaron recurrencia de la enfermedad después de un estado inicial libre de tumores tras recibir una terapia con BCG adecuada; o la presencia de la enfermedad T1 después de un ciclo de tratamiento de inducción único con BCG.

La terapia adecuada con BCG fue establecida como la administración de al menos cinco de seis dosis de un ciclo de tratamiento de inducción inicial más: al menos dos de tres dosis de terapia de mantenimiento o al menos dos de seis dosis de un segundo ciclo de tratamiento de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes habían sido sometidos a una extirpación transuretral del tumor de vejiga (TURBT, por sus siglas en inglés) para eliminar todas las enfermedades resecables (componentes Ta y T1). Los pacientes con CIS residual (componentes de Tis) no aptos para un procedimiento de extirpación completa fueron incluidos en el estudio. El estudio excluyó a los pacientes con carcinoma urotelial metastásico o no extirpable músculo invasivo localmente avanzado (es decir, T2, T3, T4), carcinoma urotelial de células transicionales no músculo invasivo extravascular concomitante (es decir, uretra, uréter o pelvis renal) o enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que experimentaron toxicidad inaceptable o 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. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados hasta por 24 meses. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la respuesta completa (definida según los resultados negativos para cistoscopia [con biopsia/extirpación transuretral de un tumor de vejiga, según corresponda], citología de orina y urografía por tomografía computarizada de imágenes [CTU, por sus siglas en inglés]) y la duración de la respuesta.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de pacientes igual a 73 años (intervalo: 44 a 92); 44% de pacientes ≥75 años de edad; 84% de pacientes hombres; 67% de pacientes de raza blanca; y 73 y 27% de pacientes con un estado de rendimiento según la escala ECOG de 0 o 1, respectivamente.

El patrón tumoral de los pacientes cuando ingresaron al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de grado alto (25%) y CIS (63%).

El estado basal de la enfermedad para NMIBC de alto riesgo fue 27% de enfermedad persistente y 73% de enfermedad recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 28.0 meses (intervalo: 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en el cuadro 66.

Cuadro 66: Resultados de eficacia obtenidos en el estudio KEYNOTE-057

Variable	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 96
Tasa de respuesta completa (IC del 95%)	41 % (31, 51)
Duración de respuesta*	
Mediana en meses (intervalo)	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

11.7 Cáncer con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en pacientes con MSI-H o con deficiencia en la reparación de discrepancias (dMMR), tumores sólidos enrolados en uno de cinco ensayos no controlados, abiertos, de múltiples cohortes y multicéntricos de un solo grupo.

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requirió inmunosupresores no fueron elegibles en los cinco ensayos. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad que era sintomática, rápidamente progresiva, que requiriera una intervención urgente, o si se produjo con una disminución en el estado de rendimiento de ECOG. Se administró KEYTRUDA por un máximo de 24 meses de tratamiento. Con el fin de evaluar la actividad antitumoral, en estos 5 ensayos, las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR según la evaluación realizada por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y DoR.

Cuadro 67: Pruebas MSI-H

Estudio	Diseño y población de paciente	Número De Pacientes	Prueba MSI-H/dMMR	Dosificación	Terapia Anterior
KEYNOTE-016 NCT01876511	<ul style="list-style-type: none"> prospectivo, iniciado por un investigador 6 sitios pacientes con CRC y otros tumores 	28 CRC 30 no-CRC	PCR local o IHC	10 mg/kg cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> CRC: ≥ 2 regímenes anteriores No-CRC: ≥ 1 régimen anterior
KEYNOTE-164 NCT02460198	<ul style="list-style-type: none"> prospectivo, internacional, multicéntrico CRC 	61	PCR local o IHC	200 mg cada 3 semanas	Fluoropirimidina previa, Oxaliplatino, e Irinotecan +/- mAb anti-VEGF /EGFR
KEYNOTE-012 NCT01848834	<ul style="list-style-type: none"> Identificaron de forma retrospectiva de pacientes con cáncer de mama, gástrico, vesical o triple negativo de PD-L1 positivo 	6	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥ 1 régimen anterior
KEYNOTE-028 NCT02054806	<ul style="list-style-type: none"> identificación de forma retrospectiva a los pacientes con esófago, bilis, mama, endometrio o CRC positivos para PD-L1 	5	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥ 1 régimen anterior
KEYNOTE-158 NCT02628067	<ul style="list-style-type: none"> prospectivo multicéntrico internacional de inscripción de pacientes con MSI-H / dMMR no CRC identificaron retrospectivamente a pacientes que estaban inscritos en cohortes de tumores raros no pertenecientes al CRC 	19	PCR local o IHC (PCR central para pacientes en cohortes tumorales no CRC)	200 mg cada 3 semanas	≥ 1 régimen anterior
Total		149			

CRC = cáncer colorrectal
 PCR = reacción en cadena de la polimerasa
 IHC = Inmunohistoquímica

Un total de 149 pacientes con cáncer MSI-H o dMMR fueron identificados a través de los cinco ensayos. De estos 149 pacientes, las características basales fueron: edad media de 55 años, 36% de 65 años o más; 56% de sexo masculino; 77% de raza blanca, 19% de raza asiática, y 2% de raza negra; y 36% de ECOG PS de 0 y 64% de ECOG PS de 1. Noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 2% tenían enfermedad localmente avanzada, no extirpable. El número medio de terapias anteriores para la enfermedad metastásica o no extirpable fue de dos. Ochenta y cuatro por ciento de los pacientes con CRC metastásico y 53% de los pacientes con otros tumores sólidos recibieron dos o más líneas previas de terapia.

La determinación del estado del tumor MSI-H o dMMR para la mayoría de los pacientes (135/149) se determinó prospectivamente utilizando pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) desarrolladas en laboratorio para la prueba MSI-H o inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Catorce de los 149 pacientes fueron identificados retrospectivamente mediante la prueba MSI-H en muestras tumorales de un total de 415 pacientes utilizando una prueba de PCR desarrollado en un laboratorio central. Cuarenta y siete pacientes tenían cáncer con dMMR identificado por IHC, 60 tenían MSI-H identificado por PCR, y 42 fueron identificados utilizando ambas pruebas.

Los resultados de eficacia se resumen en los Cuadros 68 y 69.

Cuadro 68: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer MSI-H/dMMR

Criterio de valoración	KEYTRUDA n= 149
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC del 95%)	39.6% (31.7, 47.9)
Tasa de respuesta completa	7.4%
Tasa de respuesta parcial	32.2%
Duración de respuesta	

Mediana en meses (rango)	NR (1.6+, 22.7+)
% con duración ≥6 meses	78%

NR = no se alcanzó

Cuadro 69: Respuesta por tipo de tumor

	N	Tasa de Respuesta Objetivo n (%) IC del 95%		Rango de Duración de Respuesta (meses)
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 de la unión gástrica o GE	9	5 (56%)	(21%, 86%)	(5.8+, 22.1+)
Cáncer de páncreas	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 evaluada

11.8 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-177 (NCT02563002), un estudio multicéntrico, randomizado, de etiqueta abierta, controlado con activo que enroló 307 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico sin tratamiento previo. El estado del tumor MSI o MMR fue determinado localmente utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg intravenosamente cada 3 semanas o la elección del investigador de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados intravenosamente 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 en el Día 1, luego FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, luego 250 mg/m² semanalmente.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorina, y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (o levoleucovorina 200 mg/m²), y FU 400 mg/m² en bolo en el Día 1, luego FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, luego 250 mg/m² semanalmente.

El tratamiento con KEYTRUDA o la quimioterapia continuaron hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por el investigador o la presencia de toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes randomizados para quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento de la progresión de la enfermedad. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron PFS (tal cual se evalúa mediante BICR según RECIST 1.1 modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un

máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) y OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR y DoR.

Un total de 307 pacientes fueron enrolados y randomizados a KEYTRUDA (n=153) o la quimioterapia (n=154). Las características basales de estos 307 pacientes fueron: edad media de 63 años (rango: 24 a 93), 47% de 65 años o mayores; 50% hombres; 75% raza blanca y 16% asiáticos, 52% tuvieron ECOG PS de 0 y 48% tuvieron ECOG PS de 1; y 27% recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa. Entre los 154 pacientes randomizados para recibir la quimioterapia, 143 recibieron la quimioterapia según el protocolo. De los 143 pacientes, 56% recibieron mFOLFOX6, 44% recibieron FOLFIRI, 70% recibieron bevacizumab más mFOLFOX6 o FOLFIRI y 11% recibieron cetuximab más mFOLFOX6 o FOLFIRI.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes randomizados a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis OS final. Sesenta por ciento de los pacientes que han sido aleatorizados para recibir quimioterapia se han cruzado para recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1 incluyendo KEYTRUDA. El tiempo de seguimiento medio en el análisis final fue 38.1 meses (rango: 0.2 a 58.7 meses). El Cuadro 70 y la Figura 15 resumen las medidas de eficacia clave para el KEYNOTE-177.

Cuadro 70: Resultados de eficacia en los pacientes con CRC MSI-H o dMMR en el 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 del 95%)	16.5 (5.4,32.4)	8.2 (6.1,10.2)
Proporción de riesgo*(IC del 95%)	0.60 (0.45, 0.80)	
Valor p [†]	0.0004	
OS[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Proporción de riesgo*(IC del 95%)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor p [§]	0.0718	
Tasa de Respuesta Objetivo[¶]		
ORR(IC del 95%)	44% (35.8,52.0)	33% (25.8,41.1)
Tasa de respuesta completa	11%	4%
Tasa de respuesta parcial	33%	29%
Duración de la Respuesta^{¶#}		
Mediana en meses (rango)	NR (2.3+,41.4+)	10.6(2.8,37.5+)
% con duración ≥ 12 meses [ⓑ]	75%	37%
% con duración ≥ 24 meses [ⓑ]	43%	18%

* En base al modelo de regresión de Cox

† Valor p bilateral en base a la prueba de rango logarítmico (en comparación con un nivel de significancia de 0.0234)

‡ Análisis OS final

§ Valor p bilateral en base a la prueba de rango logarítmico (en comparación con un nivel de significancia de 0.0492)

¶ En base a la respuesta confirmada mediante la revisión de BICR

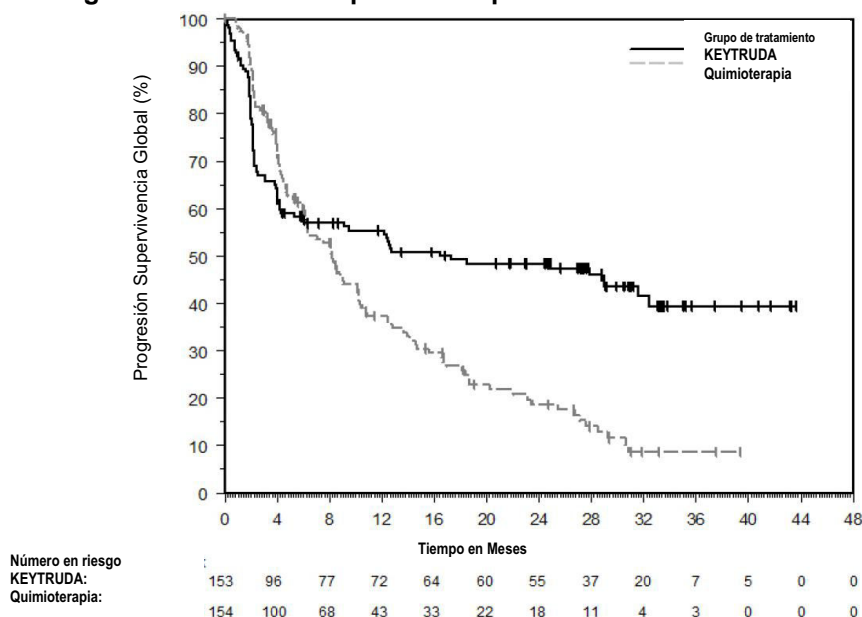
En base a n= 67 pacientes con una respuesta en el brazo de KEYTRUDA y n=51 pacientes con una respuesta en el brazo de quimioterapia

ⓑ En base a la duración de respuesta observada

+ Denota una respuesta en curso

NR = no alcanzado

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para PFS en el KEYNOTE-177



11.9 Cáncer Gástrico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en el estudio KEYNOTE-811 (NCT03615326), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que fue diseñado para enrolar a 692 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2 positivo avanzado que no hayan recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirieran terapia sistémica en el lapso de 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o CPS < 1), el régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]), y región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia, o resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento.

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

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

Al momento del análisis provisional, la ORR y la DoR se evaluaron 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% de raza blanca, 31% de raza asiática, y 0.8% de raza negra; 47% con ECOG PS de 0 y 53% con ECOG PS de 1. El 97% de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 3% tenía enfermedad no extirpable localmente avanzada. El 87% tenía tumores con expresión de PD-L1 con un CPS ≥ 1 . El 91% (n=240)

tenía tumores que no eran MSI-H, el 1% (n=2) tenía tumores que eran MSI-H, y en el 8% (n=22) no se conocía el estado. El 87% de los pacientes recibió 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 el Cuadro 71.

Cuadro 71: Resultados de eficacia para el KEYNOTE-811

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Quimioterapia con fluoropirimidina y platino n=133	Placebo Trastuzumab Quimioterapia con fluoropirimidina y platino n=131
Tasa de respuesta objetivo		
ORR* (IC del 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 ≥ 6 meses	65%	53%

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

† Valor p basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado (en comparación con un límite alfa de 0.002).

11.10 Cáncer de Esófago

Tratamiento de primera línea de cáncer de esófago / unión gastroesofágica localmente avanzado no extirpable o metastásico

KEYNOTE-590

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-590 (NCT03189719), un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo que enroló a 749 pacientes con carcinoma de esófago o unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no eran candidatos para una extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva. 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. Pacientes con enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requirió inmunosupresión, o quienes recibieron terapia sistémica previa en el entorno localmente avanzado o metastásico no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por histología del tumor (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (Asia frente a ex Asia) y estado funcional ECOG (0 vs. 1).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante perfusión 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 hasta 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.
- 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 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 la progresión de la enfermedad. Los pacientes podrían ser tratados con KEYTRUDA hasta por 24 meses en ausencia de progresión de la enfermedad. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron OS y la PFS según la evaluación del investigador de acuerdo con RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano). Los análisis preespecificados del estudio de OS y PFS basados en la histología de células escamosas, CPS ≥10, y en todos los pacientes. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1 modificado, según lo evaluado por el investigador.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 63 años (rango: 27 a 94), 43% de 65 años o más; 83% hombres; 37% de raza blanca, 53% raza asiática y 1% raza negra; el 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 60% tenía un ECOG PS de 1. El 91% tenía enfermedad M1 y el 9% tenía enfermedad M0. El 73% tenía una histología tumoral de carcinoma de células escamosas, y el 27% tenía adenocarcinoma.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia.

El Cuadro 72 y la Figura 16 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-590 en todos los pacientes.

Cuadro 72: Resultados de eficacia en pacientes con Cáncer de Esófago localmente avanzado no extirpable o Metastásico en el 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 del 95%)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
Índice de riesgo* (IC del 95%)	0.73 (0.62, 0.86)	
Valor p [†]	<0.0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	297 (80)	333 (89)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
Índice de riesgo* (IC del 95%)	0.65 (0.55, 0.76)	
Valor p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR, % [‡] (IC del 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 respuesta		
Mediana en meses (rango)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)

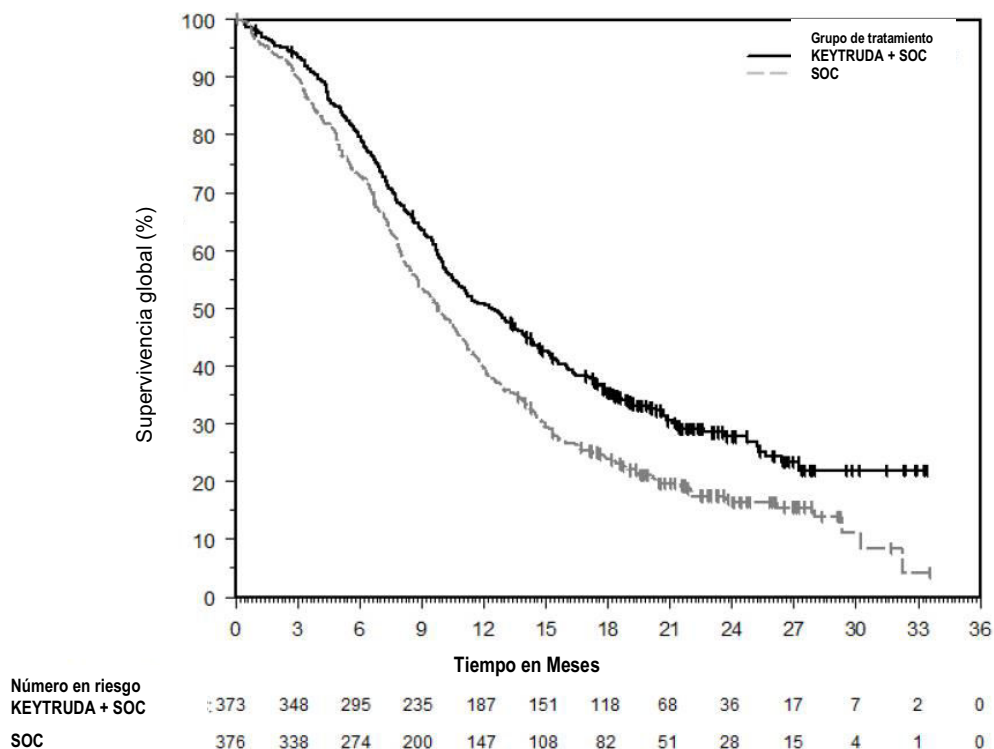
* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en una prueba de log-rank estratificado

‡ Respuesta completa confirmada o respuesta parcial

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en el 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 de placebo, con un RH de 0,62 (IC del 95%: 0,49, 0,78; valor $p < 0,0001$). 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 RH de 0,86 (IC del 95%: 0,68, 1,10).

Cáncer de esófago recurrente localmente avanzado o metastásico tratado previamente

KEYNOTE-181

La eficacia de KEYTRUDA fue investigada en KEYNOTE-181 (NCT02564263), un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de control activo que enrolo a 628 pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico quienes progresaron o después de una línea previa de tratamiento sistémico para enfermedad avanzada. Se requirió que los pacientes con cáncer de esófago 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. No fueron elegibles los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requirió inmunosupresión.

Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg 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 ciclo de 4 semanas, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, o irinotecán 180 mg/m² cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas esofágicas [ESCC, por sus siglas en inglés] versus adenocarcinoma esofágico [EAC, por sus siglas en inglés]/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. Se les permitió a los pacientes seleccionados aleatoriamente a KEYTRUDA 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 es clínicamente estable hasta que se confirme la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad 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. La principal medida de resultado 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 seleccionados aleatoriamente. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la 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 seleccionados aleatoriamente 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 seleccionados aleatoriamente a KEYTRUDA y 82 pacientes al tratamiento de elección del investigador [paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecán (n = 13)]. Las características basales de estos 167 pacientes fueron: edad media de 65 años (rango: 33 a 80), 51% de 65 años o más; 84% de sexo masculino; 32% de raza blanca y 68% de raza asiática; 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 del enrolamiento, el 99% de los pacientes habían recibido tratamiento con platino y el 84% también habían recibido tratamiento con fluoropirimidina. El treinta y tres por ciento de los pacientes recibieron tratamiento previo con un taxano.

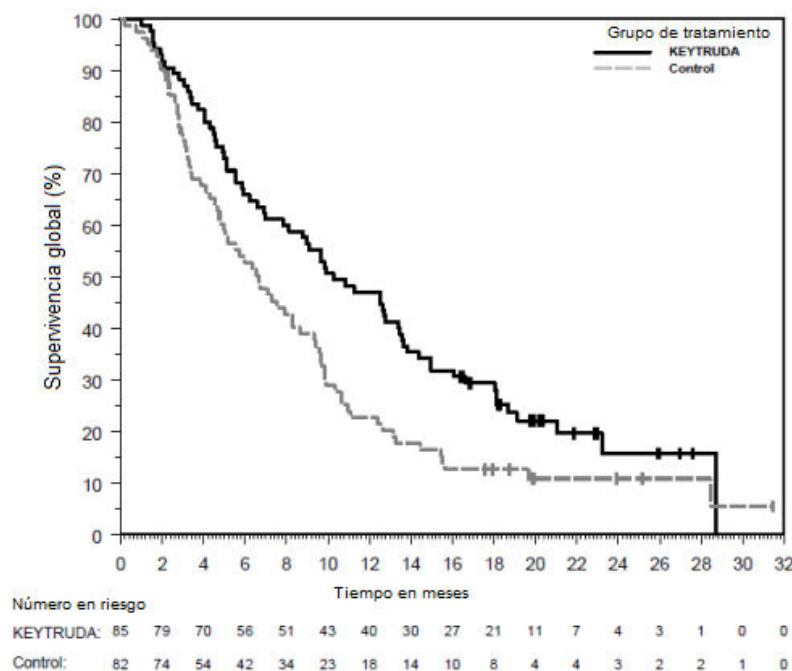
El índice de riesgo de OS observada fue de 0.77 (IC del 95%: 0.63, 0.96) en pacientes con ESCC, 0.70 (IC del 95%: 0.52, 0.94) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 10 , y 0.89 (IC del 95%: 0.75, 1.05) en todos los pacientes seleccionados aleatoriamente. En un examen adicional en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 (CPS ≥ 10), se observó una mejora en la OS entre los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. El cuadro 73 y la Figura 17 resumen las medidas clave de eficacia para KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC CPS ≥ 10 .

Cuadro 73: Resultados de eficacia en pacientes con Carcinoma de Células Escamosas del Esófago Recurrente o Metastásico (CPS ≥ 10) en el KEYNOTE-181

Criterios 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 del 95%)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
Índice de riesgo* (IC del 95%)	0.64 (0.46, 0.90)	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	76 (89%)	76 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
Índice de riesgo* (IC del 95%)	0.66 (0.48, 0.92)	
Tasa de Respuesta Objetiva (OOR)		
ORR (IC del 95%)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Número (%) de respuestas completas	4 (5)	1 (1)
Número (%) de respuestas parciales	15 (18)	5 (6)
Mediana de duración de respuesta en meses (rango)	9.3 (2.1+, 18.8+)	7.7 (4.3, 16.8+)

* Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado por la región geográfica (Asia vs. ex-Asia)

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en el KEYNOTE-181 (CPS de ESCC ≥10)



KEYNOTE-180

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

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

Entre los 121 pacientes enrolados, el 29% (n=35) tenían ESCC que expresó PD-L1 CPS ≥10. Las características basales de estos 35 pacientes fueron: edad media de 65 años (rango: 47 a 81), 51% de 65 años o más; 71% de sexo masculino; 26% de raza blanca y 69% de raza asiática; el 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 60% tenía un ECOG PS de 1. El cien por ciento tenía enfermedad M1.

La ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaron PD-L1 fue del 20% (IC del 95%: 8, 37). Entre los 7 pacientes que respondieron, la 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.

11.11 Cáncer Cervical

Cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en el KEYNOTE-826 (NCT03635567), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incorporó a 617 pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico de primera línea que no habían recibido tratamiento con quimioterapia excepto cuando se utilizó de manera concurrente como un agente radiosensibilizante. Los pacientes fueron incorporados independientemente del estado de expresión de PD-L1 tumoral. Los pacientes con enfermedad autoinmune que necesitaban terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento o que tenían una condición médica que necesitaba inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por estado metastásico en el diagnóstico inicial, la decisión del investigador de utilizar bevacizumab y el estado de PD-L1 (CPS <1 frente a CPS 1 a <10 frente a CPS ≥10). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para integrar 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 aleatorización:

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 + carboplatino AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 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. Cisplatino se podía administrar 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. Se permitió la administración de KEYTRUDA después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que recibiría un beneficio clínico a criterio del investigador. Se realizó la evaluación del estado del tumor cada 9 semanas durante el primer año, seguida de cada 12 semanas posteriormente. Los criterios de valoración de eficacia principales fueron OS y PFS según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1, modificados para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1, según lo evaluado por el investigador.

De los 617 pacientes incorporados, 548 pacientes (89%) tuvieron tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥ 1 . Entre estos 548 pacientes incorporados con tumores que expresaban PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Sesenta y tres por ciento de los 548 pacientes recibieron bevacizumab como parte del tratamiento de estudio. Las características en la basal de los 548 pacientes fueron: mediana de la edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16% de 65 años de edad o mayores; 59% de raza blanca, 18% de raza asiática, 6% indígenas americanos o nativos de Alaska y 1% de raza negra; 37% hispanos o latinos; 56% con estado funcional de ECOG 0 y 43% con estado funcional de ECOG 1. Setenta y cinco por ciento tenían carcinoma de células escamosas, 21% adenocarcinoma y 5% histología adenoescamosa, y 32% de los pacientes tenían enfermedad metastásica en el diagnóstico. En el ingreso al estudio, 21% de los pacientes tenían únicamente enfermedad metastásica y 79% tenían enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis distante, de los cuales 39% había recibido únicamente quimioterapia previa y 17% había recibido quimioterapia previa más cirugía.

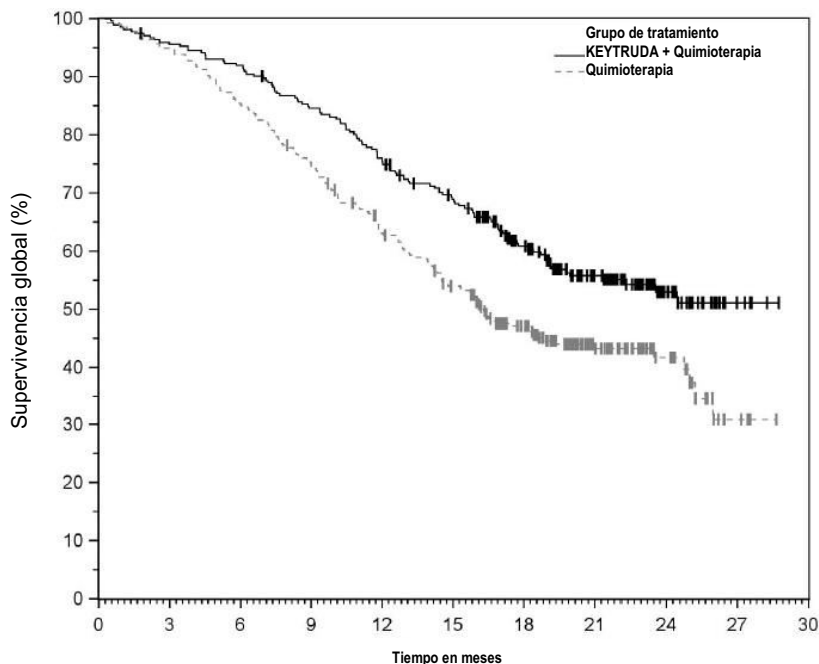
En el Cuadro 74 y en la Figura 18 se resumen los criterios de valoración de eficacia principales para el KEYNOTE-826 para los pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1).

Cuadro 74: Resultados de la eficacia en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en el 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 del 95%)	NR (19.8, NR)	16.3 (14.5, 19.4)
Índice de riesgos [†] (IC del 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 del 95%)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor p [§]	< 0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (IC del 95%)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Índice de respuesta completa	23%	13%
Índice de respuesta parcial	45%	37%
Duración de Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)

- * Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)
- † Con base en el modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox
- ‡ El valor p (unilateral) se compara con alfa asignado de 0.0055 para este análisis interino (con 72% del número proyectado de eventos para el análisis final)
- § El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0014 para este análisis interino (con 82% del número proyectado de eventos para el análisis final)
- ¶ Respuesta: mejor respuesta objetiva según lo confirmado por la respuesta completa o la respuesta parcial
- + Denota respuesta en curso
- NR = no alcanzado

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el KEYNOTE-826 (CPS ≥1)*



Número de pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
KEYTRUDA + Quimioterapia:	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Quimioterapia:	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

*Los grupos de tratamiento incluyen KEYTRUDA más quimioterapia, con o sin bevacizumab, frente a placebo más quimioterapia, con o sin bevacizumab.

Cáncer cervical recurrente o metastásico previamente tratado

La eficacia de KEYTRUDA fue investigada en 98 pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico enrolados en una cohorte única (Cohorte E) en el KEYNOTE-158 (NCT02628067), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de múltiples cohortes. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o con una afección médica que requería inmunosupresión. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad documentada. Los pacientes con progresión radiográfica de la enfermedad inicial podrían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente o se produjera con una disminución del estado de rendimiento. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas en adelante. Las medidas de resultado de eficacia principales fueron ORR de acuerdo a RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según se evaluó mediante BICR, y DoR.

Entre los 98 pacientes de la Cohorte E, 77 (79 %) tuvieron tumores que expresaron PD-L1 con un CPS ≥1 y recibieron por lo menos una línea de quimioterapia en el entorno metastásico. El estado PD-L1 se determinó mediante el Kit IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estos 77 pacientes fueron las siguientes: edad media de 45 años (rango: 27 a 75); el 81 % de raza blanca; el 14 % de raza asiática; y el 3 % de raza negra; 32% de ECOG PS de 0 y 68 % de ECOG PS de 1; 92 % presentó carcinoma celular escamoso, el 6 % adenocarcinoma y el 1 % histología adenoescamosa; el 95 %

presentó enfermedad M1 y el 5 % presentó enfermedad recurrente; y el 35 % tuvo una y el 65 % tuvo dos o más líneas previas de terapia en el entorno recurrente o metastásico.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tuvieron expresión de PD-L1 (CPS <1). Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 75 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥1).

Cuadro 75: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico (CPS ≥1) en el KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=77*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC del 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 una duración ≥6 meses	91%

* Tiempo de seguimiento de la media de 11.7 meses (rango 0.6 a 22.7 meses)

[†] Basado en pacientes (n=11) con una respuesta mediante revisión independiente

+ Denota respuesta en curso

NR = no se alcanzó

11.12 Carcinoma Hepatocelular

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el KEYNOTE-224 (NCT02702414), un estudio multicéntrico y de brazo único realizado en 104 pacientes con HCC que tuvieron progresión de la enfermedad cuando recibían sorafenib o después de dicha administración, o fueron intolerantes a sorafenib; tuvieron enfermedad medible y trastorno hepático clase A de Child-Pugh. Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa, mayor de una etiología de hepatitis, una condición médica que requirió inmunosupresión, o evidencia clínica de ascitis mediante examen físico fueron inelegibles para el estudio. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad confirmada por el investigador (con base en las imágenes repetidas por lo menos 4 semanas desde la imagen inicial que mostró progresión), o culminación de 24 meses de administración de KEYTRUDA. Se evaluó el estado del tumor cada 9 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR y DoR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por BICR.

Las características de la población de estudio fueron: la edad media de 68 años, 67% de 65 años o más; 83% de sexo masculino; 81% de raza blanca; y 14% de raza asiática; y 61% de ECOG PS de 0 y 39% de ECOG PS de 1. La clase y la puntuación de Child-Pugh fueron A5 para 72%, A6 para 22%, B7 para 5% y B8 para 1% de los pacientes. Veintiún por ciento de los pacientes fueron HBV seropositivos y 25% HCV seropositivos. Hubo 9 pacientes (9%) que fueron seropositivos para HBV y HCV. Para estos 9 pacientes, todos los casos de HBV y tres de los casos de HCV fueron inactivos. Sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes tuvieron enfermedad extrahepática, 17% tuvieron invasión vascular y 9% tuvieron ambos. Treinta y ocho (38%) de pacientes tuvieron niveles de alfa-fetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) ≥400 mcg/L. Todos los pacientes recibieron previamente sorafenib, de los cuales 20% no pudieron tolerar sorafenib. Ningún paciente recibió más de una terapia sistémica previa (sorafenib).

Los resultados de la eficacia se resumen en el Cuadro 76.

Cuadro 76: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-224

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=104
Tasa de respuesta objetiva evaluada mediante BICR (RECIST v1.1)	
ORR (IC del 95%) [*]	17% (11, 26)
Tasa de respuesta completa	1%
Tasa de respuesta parcial	16%
Duración de la respuesta evaluada mediante BICR	
% con duración ≥ 6 meses	89%
% con duración ≥ 12 meses	56%

* Basado en los pacientes (n=18) con una respuesta confirmada por la revisión independiente

11.13 Carcinoma de Célula Merkel

La eficacia de KEYTRUDA fue investigada en el KEYNOTE-017 (NCT02267603), un ensayo abierto, multicentro, no randomizado que enroló a 50 pacientes con MCC recurrente localizado avanzado o metastásico que no ha recibido anteriormente terapia sistémica para su enfermedad avanzada. Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa o condición médica que requiere inmunosupresión fueron inelegibles.

Los pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, que requería intervención urgente, con un declive del estado de rendimiento, o que fuera confirmada al menos 4 semanas después con imágenes repetidas. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. La evaluación del estado del tumor fue realizada a las 13 semanas, seguido por cada 9 semanas para el primer año y cada 12 semanas después de eso. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron ORR y DoR según lo evaluado mediante BICR utilizando RECIST v1.1.

Las características de la población de estudio fueron: edad media de 71 años (rango: 46 a 91), 80% de 65 años o más; 68% de sexo masculino; 90% de raza blanca; y 48% de ECOG PS de 0 y 52% de ECOG PS de 1. Catorce por ciento tuvo enfermedad de estadio IIIB y 86% tuvo estadio IV. Ochenta y cuatro por ciento de pacientes tuvo cirugía previa y 70% tuvo terapia de radiación previa.

Los resultados de la eficacia están resumidos en el Cuadro 77.

Cuadro 77: Resultados de la Eficacia en el KEYNOTE-017

Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=50
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC del 95%)	56% (41, 70)
Tasa de respuesta completa (IC del 95%)	24% (13, 38)
Tasa de respuesta parcial (IC del 95%)	32% (20, 47)
Duración de la respuesta	
Rango en meses*	5.9-34.5+
Pacientes con duración ≥ 6 meses, n (%)	27 (96%)
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	15 (54%)

* La duración media de la respuesta no fue alcanzada.

+ Denota respuesta en curso

11.14 Carcinoma de Células Renales

Tratamiento de primera línea con axitinib

KEYNOTE-426

En el KEYNOTE-426 (NCT02853331) se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto realizado en 861 pacientes que no habían recibido terapia sistémica para RCC avanzado. Los pacientes fueron enrolados independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirió inmunosupresión sistémica dentro de los 2 últimos años fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó según las categorías de riesgo del Consorcio Internacional de Bases de Datos de RCC Metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (favorable frente a intermedio frente a bajo) y la región geográfica (Norteamérica frente a Europa Occidental frente al “resto del mundo”).

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

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas hasta por 24 meses en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraban 5 mg de axitinib dos veces al día durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas) podían aumentar la dosis a 7 mg y posteriormente a 10 mg dos veces al día. Se podía interrumpir o reducir la administración de axitinib a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

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

El tratamiento con KEYTRUDA y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de KEYTRUDA y axitinib después 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. La evaluación del estado del tumor se efectuó en la basal, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas a partir de entonces hasta la Semana 54, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media de 62 años (rango: 26 a 90), 38% de 65 años o más; 73% de sexo masculino; 79% de raza blanca y 16% de raza asiática; el 20% y 80% de los pacientes tenía un KPS basal de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; y la distribución de paciente mediante las categorías de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio, y 13% bajo.

Las principales medidas de los resultados de eficacia fueron OS y PFS según se evaluó mediante BICR de acuerdo con los RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas de los resultados de la eficacia adicionales incluyeron ORR, según se evaluó mediante BICR. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en OS en el primer análisis provisional previamente especificado en pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con axitinib, comparado con sunitinib. El estudio también demostró mejoras estadísticamente significativas en PFS y ORR. Un análisis OS actualizado fue conducido cuando 418 muertes fueron observadas basadas en el número de muertes planeadas para el análisis final previamente especificado. El Cuadro 78 y la Figura 19 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-426.

Cuadro 78: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-426

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas y Axitinib n=432	Sunitinib N=429
OS		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Índice de riesgos* (IC del 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 del 95%)	45.7 (43.6, NR)	40.1 (34.3, 44.2)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.73 (0.60, 0.88)	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor p [†]	0.0001 [§]	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (IC del 95%)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
Índice de respuesta completa	6%	2%
Índice de respuesta parcial	53%	34%
Valor p [#]	<0.0001	

* Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

[†] Con base en la prueba estratificada del orden logarítmico.

[‡] El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0001 para este análisis provisional (con el 39% del número planificado de eventos para el análisis final).

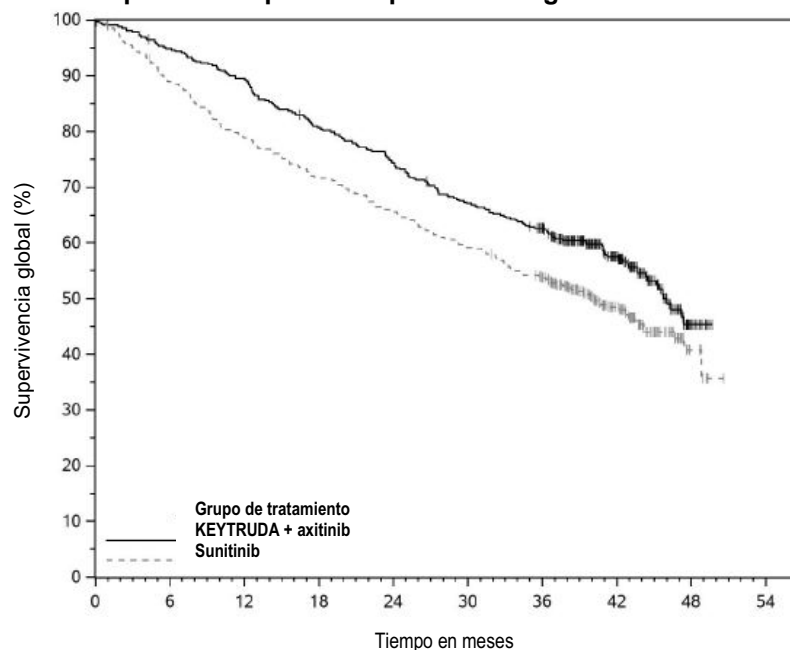
[§] El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0013 para este análisis provisional (con el 81% del número planificado de eventos para el análisis final).

[¶] Respuesta: Mejor respuesta objetivo como respuesta parcial o respuesta completa confirmada.

[#] Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por el grupo de riesgo según IMDC y región geográfica

NR = No se alcanzó

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global actualizada en el KEYNOTE-426



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

En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de OS en pacientes con riesgo IMDC favorable, intermedio, bajo/intermedio, y bajo demostró un HR de 1.17 (IC del 95%; 0.76, 1.80), 0.67 (IC del 95%; 0.52, 0.86), 0.64 (IC del 95%; 0.52, 0.80), y 0.51 (IC del 95%; 0.32, 0.81), respectivamente.

Tratamiento de primera línea con lenvatinib

KEYNOTE-581

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en el estudio KEYNOTE-581 (NCT02811861), un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado que se llevó a cabo en 1069 pacientes con RCC avanzado en el entorno de primera línea. Los pacientes se enrolaron independientemente del estado de expresión del tumor de PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requirió inmunosupresión fueron inelegibles. La aleatorización fue estratificada por región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus “Resto del Mundo”) y grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, por sus siglas en inglés) (favorable versus intermedio versus riesgo bajo).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses en combinación con lenvatinib de 20 mg por vía oral una vez al día.
- Lenvatinib de 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con everolimus de 5 mg por vía oral una vez al día.
- Sunitinib de 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego fuera del tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta que se produjera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La administración de KEYTRUDA con lenvatinib se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida según RECIST si el paciente era clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba derivando un beneficio clínico. KEYTRUDA continuó administrándose durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podría continuarse más allá de los 24 meses. La mediana de la dosis promedio diaria para lenvatinib fue de 14 mg. La mediana de la duración de la exposición a lenvatinib fue de 16.1 meses. La evaluación del estado del tumor se efectuó en la basal y posteriormente cada 8 semanas.

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de la edad, 62 años (rango: 29 a 88 años), 42% de 65 años o más; 75% de sexo masculino; 74% de raza blanca, 21% de raza asiática, 1% de raza negra y 2% de otras razas; 18% y 82% de los pacientes tuvieron un KPS en la basal de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente; la distribución de los pacientes por las categorías de riesgo de MSKCC fue 27% favorable, 64% intermedia y 9% mala. Los sitios de metástasis comunes en los pacientes fueron el pulmón (68%), ganglio linfático (45%) y el hueso (25%).

Las medidas principales de resultados de la eficacia fueron PFS, evaluada por una revisión radiológica independiente (IRC, por sus siglas en inglés) de acuerdo con RECIST v1.1 y OS. Las medidas adicionales de los resultados de la eficacia incluyeron ORR confirmada, evaluada por IRC. KEYTRUDA en combinación con lenvatinib demostró mejoras significativas estadísticamente en PFS, OS y ORR en comparación con sunitinib. El Cuadro 79 y las Figuras 20 y 21 resumen los resultados de la eficacia para el estudio KEYNOTE-581.

Cuadro 79: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-581

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
Supervivencia sin progresión (PFS)		
Número de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Enfermedad progresiva	145 (41%)	196 (55%)
Muerte	15 (4%)	9 (3%)
Mediana de PFS en meses (IC del 95 %)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Índice de riesgo* (IC del 95 %)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor p [†]	<0.0001	
Supervivencia global (OS)		
Número de eventos, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de OS en meses (IC del 95 %)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
Índice de riesgo* (IC del 95 %)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor p [†]	0.0049	
Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)		
ORR, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(IC del 95%)	(66, 76)	(31, 41)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor p [‡]	<0.0001	

Las evaluaciones del tumor se efectuaron de acuerdo con RECIST 1.1; solo se incluyen las respuestas confirmadas para ORR.

Fecha de cierre de la base de datos= 28 de agosto de 2020

IC = Intervalo de Confianza; NE= No puede estimarse; NR= No se alcanzó

* El índice de riesgo se basa en un Modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado por región geográfica y grupos de pronóstico de MSKCC.

† Valor p bilateral basado en la prueba de rango logístico estratificado.

‡ Valor p bilateral basado en la prueba de CMH.

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para PFS en el KEYNOTE-581

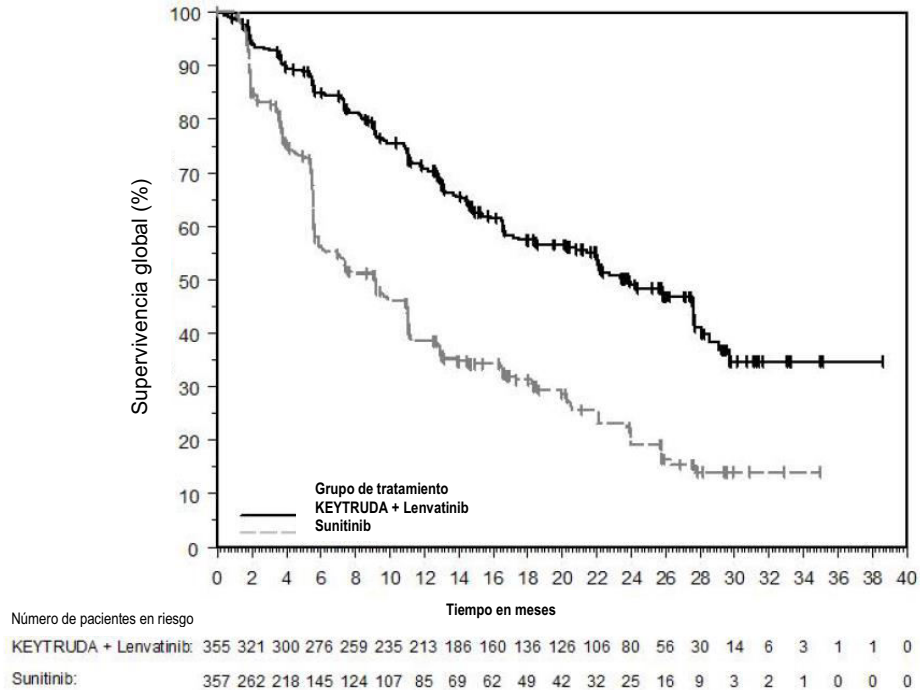
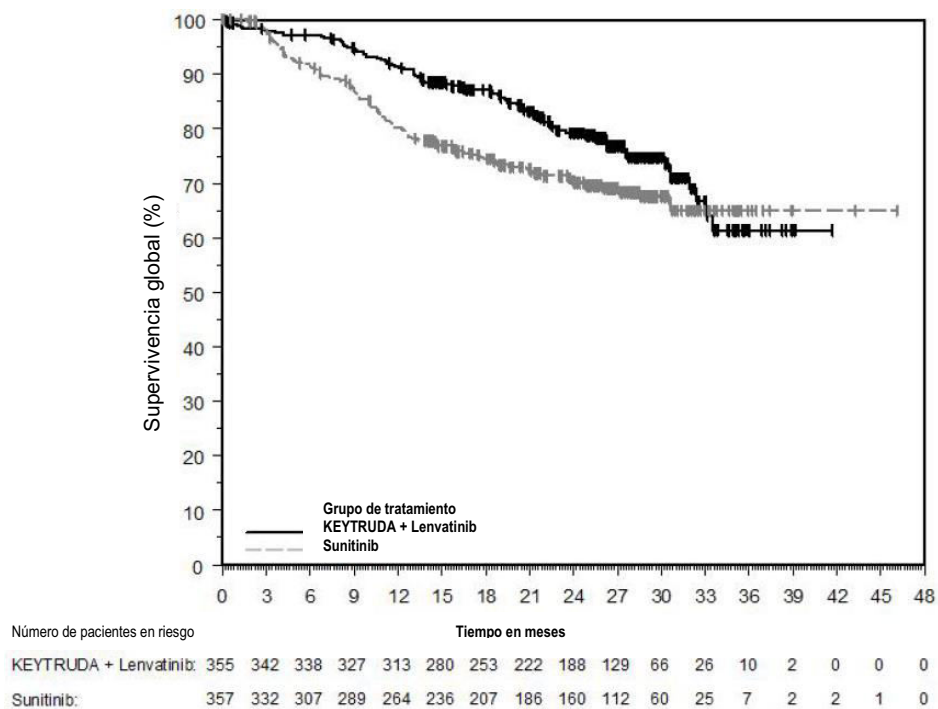


Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia global en el KEYNOTE-581



Tratamiento adyuvante del RCC (KEYNOTE-564)

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA como terapia adyuvante para el RCC en el KEYNOTE-564 (NCT03142334), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 994 pacientes con riesgo de recurrencia intermedio-alto o riesgo alto de RCC, o sin evidencia de enfermedad (NED, por sus siglas en inglés) M1. La categoría de riesgo intermedio-alto incluyó: pT2 con Grado 4 o características sarcomatoides; pT3, cualquier Grado sin compromiso ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier Grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier Grado con compromiso ganglionar y M0. La categoría de NED M1 incluyó a los pacientes con enfermedad metastásica que habían sido sometidos a extirpación completa de las lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes deben haber sido sometidos a nefrectomía

completa radical o nefroprotectora parcial (y extirpación completa de lesión(es) metastásica(s) del tejido blando sólida(s) y aislada(s) en participantes con NED M1) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del momento de la selección. Se excluyeron del ensayo a los pacientes que habían recibido terapia sistémica previa para RCC avanzado. Tampoco fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una condición médica que necesitó tratamiento de inmunosupresión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg que se administró por vía intravenosa cada 3 semanas o placebo durante 1 año hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por el estado de la metástasis (M0, NED M1); el grupo de M0 se estratificó también por ECOG PS (0,1) y región geográfica (EE. UU. y fuera de EE. UU.).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de la edad de 60 años (intervalo: 25 a 84), 33% de 65 años o mayores; 71% de sexo masculino; 75% de raza blanca, 14% de raza asiática, 9% desconocido, 1% de raza negra o afroamericana, 1% nativos estadounidenses o nativos de Alaska, 1% multirracial; 13% hispanoamericano o latino, 78% no hispanoamericano o latino, 8% desconocido; y 85% con ECOG PS de 0 y 15% con ECOG PS de 1. El 94% de los pacientes enrolados tenía enfermedad N0; 11% tenía características sarcomatoides; 86% tenían riesgo intermedio-alto; 8% tenían alto riesgo; y 6% tenían NED M1. El 92% de los pacientes tenía nefrectomía radical y el 8% tenía nefrectomía parcial.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la supervivencia sin enfermedad (DFS) determinada por el investigador, que se definió como el tiempo para la recurrencia, la metástasis o la muerte. Un criterio de valoración adicional fue la OS. Se observó una mejora estadísticamente significativa en la DFS en el análisis provisional previamente especificado en los pacientes aleatorizados para integrar el brazo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. En el momento del análisis de la DFS, los datos de la OS no estaban consolidados y hubo 5% de muertes en la población en general. Los resultados de la eficacia se resumen en el Cuadro 80 y en la Figura 22.

Cuadro 80: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-564

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
Índice de riesgo* (IC del 95%)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor p [†]	0.0010 [‡]	
Índice de DFS de 24 meses (95% CI)	77% (73, 81)	68% (64, 72)

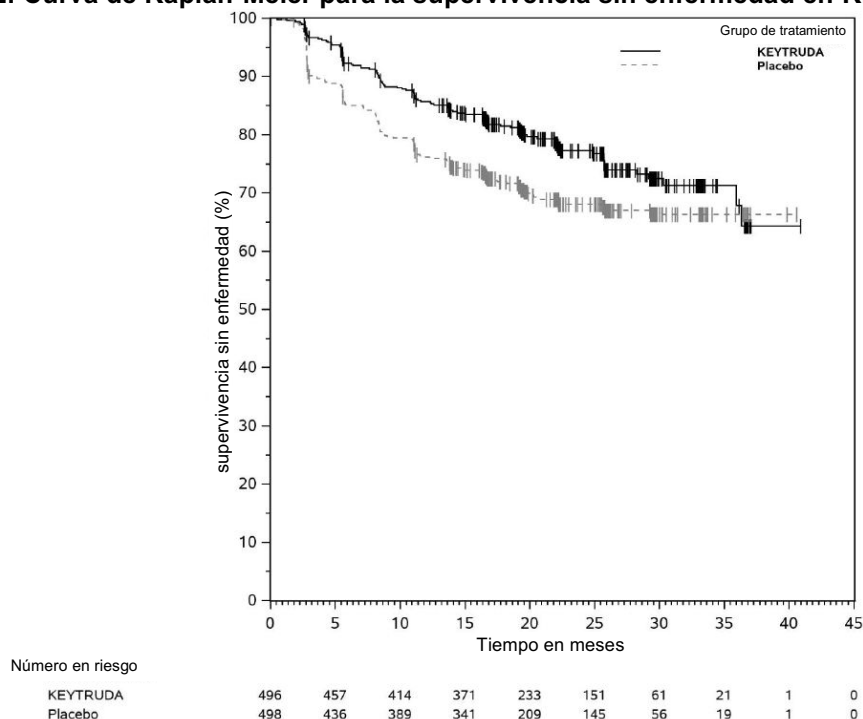
* Con base en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Con base en la prueba estratificada de orden logarítmico

‡ El valor p (unilateral) se compara con un límite de 0.0114.

NR = no alcanzado

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin enfermedad en KEYNOTE-564



11.15 Carcinoma Endometrial

En combinación con lenvatinib para el tratamiento de Carcinoma endometrial avanzado que es pMMR o no es MSI-H

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en el estudio KEYNOTE-775 (NCT03517449), un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado, controlado de manera activa que enroló a 827 pacientes con carcinoma endometrial avanzado que se habían tratado anteriormente al menos con un régimen previo de quimioterapia a base de platino en cualquier entorno, incluidos los entornos neoadyuvante y adyuvante. Los pacientes con sarcoma endometrial, incluido el carcinosarcoma, o los pacientes que tenían enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requirió inmunosupresión fueron inelegibles. Los pacientes con carcinoma endometrial que eran pMMR (utilizando la prueba de Panel VENTANA MMR RxDx) o no MSI-H se estratificaron de acuerdo con el estado de desempeño según ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib de 20 mg por vía oral una vez al día.
- Elección del investigador, consistente en doxorubicina de 60 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel de 80 mg/m² administrados en forma semanal, 3 semanas sí/1 semana no.

El tratamiento con KEYTRUDA y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida según RECIST v1.1, verificada mediante BICR, toxicidad inaceptable o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. El tratamiento se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida según RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que el paciente estaba derivando un beneficio clínico y el tratamiento se toleraba. La evaluación del estado del tumor se efectuaba cada 8 semanas. Las medidas principales del resultado de eficacia fueron OS y PFS, evaluadas por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas adicionales de los resultados de la eficacia incluyeron ORR y DoR, evaluadas por BICR.

Entre los 697 pacientes pMMR, 346 pacientes se aleatorizaron a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 351 pacientes se aleatorizaron a la terapia de elección del investigador entre doxorubicina (n=254) o paclitaxel (n=97). Las características de la población pMMR fueron las siguientes: mediana de la edad 65 años (rango: 30 a 86), 52% de 65 años o más; 62% de raza blanca, 22% de raza asiática

y 3% de raza negra; 60% ECOG PS de 0 y 40% ECOG PS de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (55%), seroso (30%), carcinoma de células transparentes (7%), mixto (4%), y otros (3%). Los 697 de estos pacientes recibieron una terapia sistémica previa para carcinoma endometrial: el 67% tuvo uno, el 30% tuvo dos y el 3% tuvo tres o más terapias sistémicas previas. El 37% de pacientes solo recibieron una terapia previa neoadyuvante o adyuvante.

Los resultados de la eficacia para los pacientes pMMR o no MSI-H se resumen en el Cuadro 81 y las Figuras 23 y 24.

Cuadro 81: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-775

Criterio de valoración	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib n=346	Doxorubicina o Paclitaxel n=351
OS		
Número (%) de pacientes con evento	165 (48%)	203 (58%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
Indice de riesgo* (IC del 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 del 95%)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
Indice de riesgo* (IC del 95%)	0.60 (0.50, 0.72)	
Valor p†	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR‡ (IC del 95%)	30% (26, 36)	15% (12, 19)
Tasa de respuesta completa	5%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	13%
Valor p§	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	n=105 9.2 (1.6+, 23.7+)	n=53 5.7 (0.0+, 24.2+)

* Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logístico estratificado

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

§ Basada en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de desempeño según ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica

Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia global en el KEYNOTE-775 (pMMR o No MSI-H)

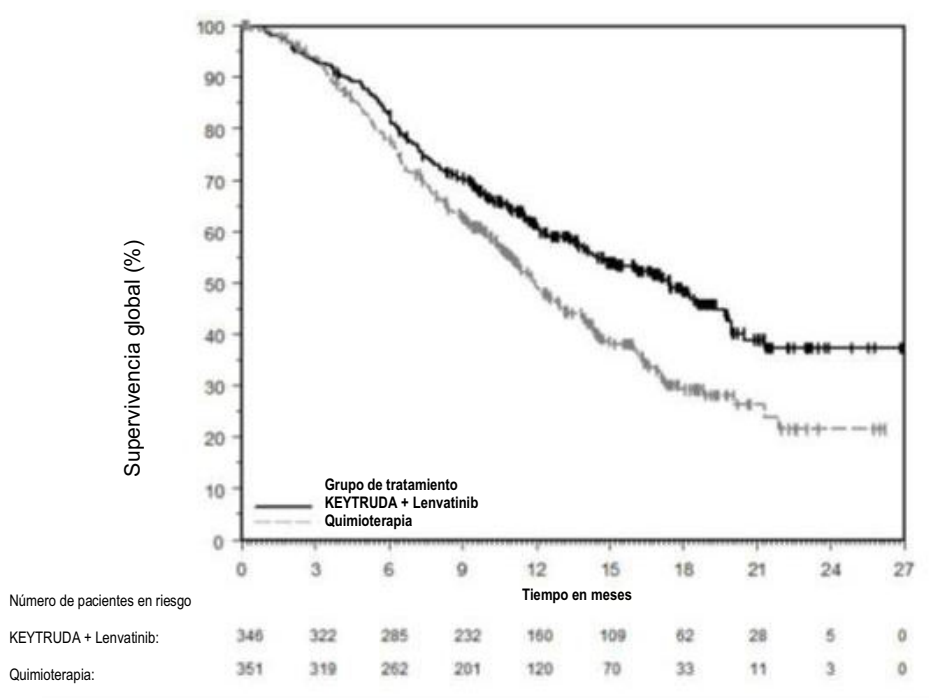
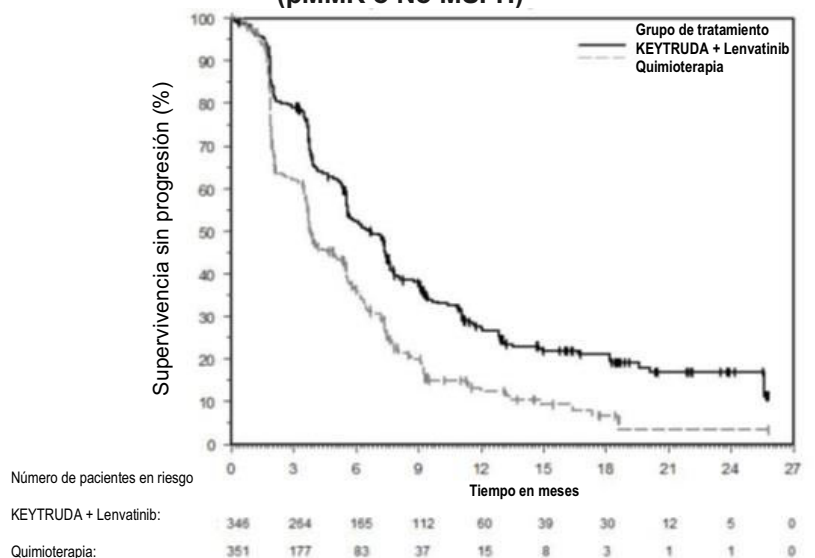


Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin progresión en el KEYNOTE-775 (pMMR o No MSI-H)



Como monoterapia para el tratamiento de Carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR avanzado

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-158 (NCT02628067), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de múltiples cohortes. El ensayo enroló a 90 pacientes con carcinoma endometrial MSI-H o dMMR no extirpable o metastásico en las Cohortes D y K que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA. El estado del tumor MSI o MMR se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. Los pacientes con enfermedades autoinmunes o una condición médica que requería inmunosupresión no eran elegibles. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad. 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 durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR y DoR evaluadas por BICR según RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Entre los 90 pacientes evaluados, las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 42 a 86); 83% blancos, 8% asiáticos y 3% negros; 12% hispano o latino; 39% ECOG PS de 0 y 61% ECOG PS de 1; el 96 % tenía enfermedad M1 y el 4 % tenía enfermedad M0 al ingresar al estudio; y el 51% tenía una y el 48% tenía dos o más líneas de terapia previa. Nueve pacientes recibieron solo terapia adyuvante y un paciente recibió solo terapia neoadyuvante y adyuvante antes de participar en el estudio.

Los resultados de eficacia son resumidos en el Cuadro 82.

Cuadro 82: Resultados de eficacia en pacientes con Carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR avanzado en el KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA N=90*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC del 95%)	46% (35, 56)
Tasa de respuesta completa	12%
Tasa de respuesta parcial	33%
Duración de la respuesta	n=41
Mediana en meses (rango)	NR (2.9, 55.7+)
% con duración ≥ 12 meses	68%
% con duración ≥ 24 meses	44%

* Mediana del tiempo de seguimiento de 16.0 meses (rango 0.5 a 62.1 meses)

+ Denota una respuesta en curso

NR = no se alcanzó

11.16 Cáncer con Alta Carga Mutacional Tumoral

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en un análisis retrospectivo, planificado de manera prospectiva, de 10 cohortes (A la J) de pacientes con diversos tumores sólidos no extirpables o metastásicos, tratados previamente, con una alta carga mutacional tumoral (TMB-H), que fueron enrolados en un ensayo multicéntrico, no randomizado, de etiqueta abierta, KEYNOTE-158 (NCT02628067). El ensayo excluyó a pacientes que recibieron previamente un anticuerpo anti-PD-1 u otro anticuerpo monoclonal inmunomodulador, o que tuvieron una enfermedad autoinmune, o una afección médica que requirió inmunosupresión. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta alcanzar una toxicidad inaceptable o 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 la prueba FoundationOne CDx como punto de corte para evaluar la TMB. La evaluación de la TMB estuvo en ciego con respecto a los resultados clínicos. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron ORR y DoR en pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA, según la evaluación del BICR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para realizar el seguimiento de un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

En el KEYNOTE-158, 1050 pacientes fueron incluidos en la población de análisis de eficacia. La TMB se analizó en el subgrupo de 790 pacientes con tejido suficiente para la evaluación, con base en los requisitos de evaluación especificados en el protocolo. De los 790 pacientes, 102 (13 %) tenían tumores identificados como TMB-H, que se define como TMB ≥ 10 mutaciones por megabase. Entre los 102 pacientes con tumores sólidos avanzados con TMB-H, las características de la población de estudio fueron: edad media de 61 años (rango: 27 a 80), 34 % con 65 años o mayores; 34 % de sexo masculino, 81 % de raza blanca, y 41 % con un ECOG PS de 0 y 58 % con un ECOG PS de 1. El 56 % de los pacientes tuvo al menos dos líneas de terapia previas.

Los resultados de eficacia se resumen en los Cuadros 83 y 84.

Cuadro 83: Resultados de la eficacia para pacientes con cáncer con TMB-H en el KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	TMB ≥ 10 mut/Mb n=102*	TMB ≥ 13 mut/Mb n=70
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (IC del 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 ≥ 12 meses	57%	58%
% con duración ≥ 24 meses	50%	50%

* Mediana del tiempo de seguimiento de 11.1 meses

[†] Del método producto-límite (Kaplan Meier) para datos censurados

+ Denota una respuesta en curso

NR = no se alcanzó

Cuadro 84: Respuesta por tipo de tumor (TMB ≥ 10 mut/Mb)

	N	Tasa de respuesta objetiva		Duración del rango de respuesta (meses)
		n (%)	CI de 95 %	
General*	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 endometrial	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8.4+, 33.9+)
Cáncer anal	14	1 (7%)	(0.2%, 34%)	18.8+
Cáncer vulvar	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8.8, 11.0)
Cáncer neuroendocrino	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2.2+, 32.6+)
Cáncer de la glándula salival	3		PR, SD, PD	31.3+
Cáncer de tiroides	2		CR, CR	(8.2, 33.2+)
Cáncer de mesotelioma	1		PD	

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

CR = respuesta completa

PR = respuesta parcial

SD = enfermedad estable

PD = progresión de la enfermedad

En un análisis exploratorio realizado en 32 pacientes enrolados en el KEYNOTE-158 cuyo cáncer tuvo TMB \geq 10 mut/Mb y $<$ 13 mut/Mb, la ORR fue 13% (IC del 95%: 4%, 29%), incluidas dos respuestas completas y dos respuestas parciales.

11.17 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado enrolados en el KEYNOTE-629 (NCT03284424), un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, no randomizado, de etiqueta abierta. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad documentada, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses. Los pacientes con progresión radiográfica inicial de la enfermedad podían recibir dosis adicionales de KEYTRUDA durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, de rápida progresión, o que requiera una intervención urgente, o que ocurra con una reducción 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. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron ORR y DoR, según la evaluación del BICR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para el seguimiento de un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre los 105 pacientes tratados con cSCC recurrente o metastásico, las características de la población del estudio fueron: edad media de 72 años (rango: 29 a 95), 71% con 65 años o mayores; 76% de sexo masculino, 71% de raza blanca, 25% de raza desconocida, 34% con un PS del ECOG de 0 y 66% con un PS del ECOG de 1. El 45% de los pacientes tuvo cSCC solo localmente recurrente, el 24% tuvo cSCC solo metastásico, y el 31% tuvo cSCC localmente recurrente y metastásico. El 87% 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 la edad de 76 años (rango: 35 a 95), 80% de 65 años de edad o más; 72% hombres; 83% de raza blanca, 13% de raza desconocida; 41% con ECOG PS de 0 y 59% con ECOG PS de 1. El 22% de los pacientes recibió una o más líneas de terapia previas; el 63% recibió terapia previa con radiación.

Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 85.

Cuadro 85: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-629

Criterio de valoración	KEYTRUDA cSCC recurrente o metastásico n=105	KEYTRUDA cSCC localmente avanzado n=54
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC del 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 \geq 6 meses	76%	81%
% con duración \geq 12 meses	68%	37%

* Mediana del tiempo de seguimiento: cSCC recurrente o metastásico: 23.8 meses; cSCC localmente avanzado: 13.4 meses

+ Denota una respuesta en curso

11.18 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 continuado con KEYTRUDA como monoterapia se investigó en KEYNOTE-522 (NCT03036488), un estudio aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo efectuado en 1174 pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo, recientemente diagnosticado, sin tratamiento previo (tamaño del tumor $>$ 1 cm pero \leq 2 cm de diámetro con complicación nodal o tamaño del tumor $>$ 2 cm de diámetro independientemente de la complicación nodal). Los pacientes se enrolaron independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor. Los

pacientes con enfermedad autoinmune activa que requerían terapia sistémica dentro de dos años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión fueron inelegibles. La aleatorización fue estratificada por estado nodal (positivo versus negativo), tamaño del tumor (T1/T2 versus T3/T4) y elección de carboplatino (administrado cada 3 semanas versus en forma semanal).

Los pacientes se aleatorizaron (2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento siguientes; todos los medicamentos del estudio se administraron por vía intravenosa:

- **Brazo 1:**

- Cuatro ciclos de KEYTRUDA de 200 mg preoperatorio cada 3 semanas en 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 de 80 mg/m² cada semana en los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
- Seguimiento de 4 ciclos adicionales de KEYTRUDA de 200 mg preoperatorio cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorubicina de 60 mg/m² -o- epirubicina de 90 mg/m² cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida de 600 mg/m² cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
- Después de la cirugía, se administraron nueve ciclos de KEYTRUDA de 200 mg cada 3 semanas.

- **Brazo 2:**

- Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas en 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 de 80 mg/m² cada semana en 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:
 - Doxorubicina de 60 mg/m² -o- epirubicina de 90 mg/m² cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-

- Ciclofosfamida de 600 mg/m² cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
- Después de la cirugía, se administraron nueve ciclos de placebo cada 3 semanas.

Los resultados principales de la eficacia fueron la tasa de respuesta completa patológica (pCR, por sus siglas en inglés) y la supervivencia sin eventos (EFS, por sus siglas en inglés). pCR se definió como la ausencia de cáncer invasivo de mama y ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) y la evaluación estuvo a cargo del patólogo local en ciego al momento de la cirugía definitiva. EFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera incidencia de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, recurrencia local o distante, segunda enfermedad maligna primaria o muerte por cualquier causa. Un resultado de la eficacia adicional fue la supervivencia global (OS).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de la edad 49 años (rango: 22 a 80), 11% de 65 años o más; 99.9 % de sexo femenino; 64% de raza blanca, 20% de raza asiática, 4,5% de raza negra y 1,8 % de raza indioamericana o nativa de Alaska; 87 % con ECOG PS de 0 y 13% con ECOG PS de 1; el 56 % tenían estado premenopáusico y el 44 % tenían estado posmenopáusico; el 7 % fueron Tumor primario 1 (T1), en 68 % T2, en 19 % T3 y el 7% T4; el 49% tenían complicación nodal 0 (N0), el 40% N1, el 11% N2 y el 0,2% N3; el 75% de los pacientes tenían estadio global II y el 25% tenían estadio III.

El Cuadro 86 y la Figura 25 resumen los resultados de la eficacia para el estudio KEYNOTE-522. En el análisis provisional preespecificado en el protocolo IA4 de OS, los datos de OS no estuvieron maduros, con un 45% de los eventos requeridos para el análisis final.

Cuadro 86: Resultados de la eficacia en el 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 de pCR (%), (IC del 95%)	63.0 (59.5, 66.4)	55.6 (50.6, 60.6)
Diferencia estimada del tratamiento (%) (IC del 95%) ^{†, ‡}	7.5 (1.6, 13.4)	
EFS		
Número de pacientes con evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Índice de riesgo (IC del 95%) [§]	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor p ^{¶, #}	0.00031	

* Basado en la población total con intención de tratar n=1174 pacientes

† Basado en un análisis provisional preespecificado de pCR en n=602 pacientes, la diferencia de la tasa de pCR fue significativa desde el punto de vista estadístico (p=0,00055 en comparación con un nivel de significancia de 0,003).

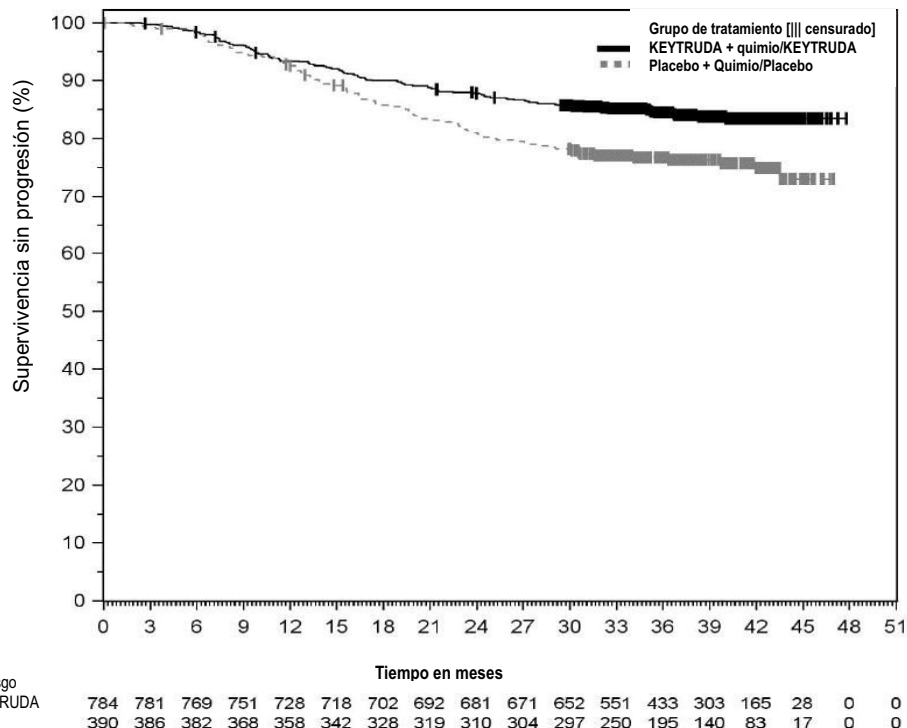
‡ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado nodal, tamaño del tumor y elección de carboplatino

§ Basado en el modelo de regresión estratificado de Cox

¶ Basado en un análisis provisional de EFS preespecificado (comparado con un nivel de significancia de 0,0052)

Basado en la prueba de rango logístico estratificada por estado nodal, tamaño del tumor y elección de carboplatino

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin eventos en el KEYNOTE-522



TNBC inoperable o metastásico localmente recurrente

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel enlazado a proteína, o gemcitabina y carboplatino se investigó en el estudio KEYNOTE-355 (NCT02819518), un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que se efectuó en 847 pacientes con TNBC no extirpable o metastásico localmente recurrente, independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor, que no se habían tratado previamente con quimioterapia en el entorno metastásico. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión se consideraron inelegibles. La aleatorización se estratificó por tratamiento con quimioterapia (paclitaxel o paclitaxel enlazado a proteína frente a gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 del tumor (CPS ≥ 1 frente a CPS < 1) de acuerdo con el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y el tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí o no).

Los pacientes se aleatorizaron (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron a través de una perfusión intravenosa:

- KEYTRUDA 200 mg en el Día 1 cada 3 semanas, en combinación con paclitaxel enlazado a proteína de 100 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, paclitaxel de 90 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina de 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2 mg/mL/minuto en los Días 1 y 8 cada 21 días.
- Placebo en el Día 1 cada 3 semanas en combinación con paclitaxel enlazado a proteína de 100 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días; paclitaxel de 90 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días; o gemcitabina de 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2 mg/mL/minuto en los Días 1 y 8 cada 21 días.

La evaluación del estado del tumor se efectuó en las Semanas 8, 16 y 24, posteriormente, cada 9 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas en lo sucesivo. Las medidas principales del resultado de eficacia fueron OS y PFS evaluado mediante BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, probado en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 10 . Las medidas adicionales del resultado de la eficacia fueron ORR y DoR, evaluadas mediante BICR.

Las características de la población del estudio fueron de la siguiente manera: mediana de la edad, 53 años (rango: 22 a 85), 21% de 65 años o más; 100% de sexo femenino; 68% de raza blanca, 21% de

raza asiática, y 4% de raza negra; 60% ECOG PS de 0 y 40% ECOG PS de 1; y el 68% tenían estado posmenopáusico. El 75 por ciento de pacientes tenía CPS de expresión de PD-L1 del tumor ≥ 1 y el 38% tenía CPS de expresión de PD-L1 del tumor ≥ 10 .

El Cuadro 87 y las Figuras 26 y 27 resumen los resultados de la eficacia del estudio KEYNOTE-355.

Cuadro 87: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas con quimioterapia n=220	Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n=103
OS*		
Número de pacientes con evento (%)	155 (70%)	84 (82%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Índice de riesgo [†] (IC del 95%)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor p [‡]	0.0093	
PFS[§]		
Número de pacientes con evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana en meses (IC del 95%)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Índice de riesgo [†] (IC del 95%)	0.65 (0.49, 0.86)	
Valor p [¶]	0.0012	
Tasa de Respuesta Objetivo (Confirmado)*		
ORR (IC del 95%)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Índice de respuesta completa	17%	14%
Índice de respuesta parcial	35%	27%
Duración de la Respuesta*		
Mediana en meses (IC del 95%)	n=116 12.8 (9.9, 25.9)	n=42 7.3 (5.5, 15.4)

* Basado en el análisis previamente especificado final

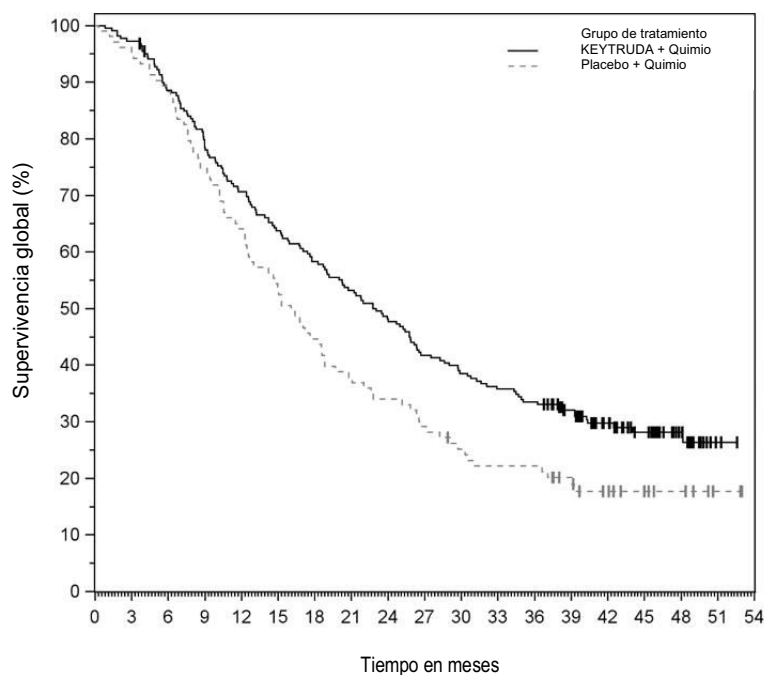
† Con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor p unilateral basado en la prueba estratificada de rango logarítmico (comparado a un nivel de significancia de 0.0113)

§ Basado en el análisis previamente especificado interino

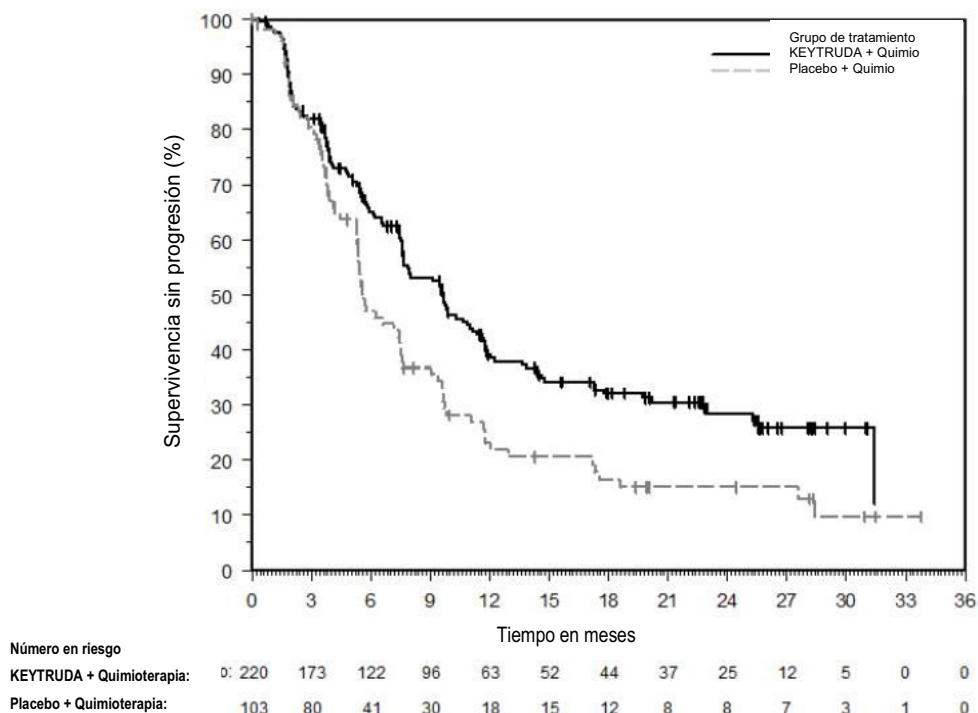
¶ Valor p unilateral basado en la prueba estratificada de rango logarítmico (comparado a un nivel de significancia de 0.00411)

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en el KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



Número en riesgo	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
KEYTRUDA + Quimioterapia:	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Quimioterapia:	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin progresión en el KEYNOTE-355 (CPS ≥10)



11.19 Linfoma de Hodgkin clásico en adultos y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Dosificación Adicional de 400 mg cada 6 semanas

La eficacia y seguridad de KEYTRUDA con una dosis de 400 mg cada 6 semanas para el linfoma de Hodgkin clásico en adultos y linfoma mediastínico primario de células B grandes en indicaciones para adultos se basó principalmente en la eficacia de la dosis / exposición y las relaciones de seguridad y datos farmacocinéticos observados en pacientes con melanoma [ver sección *Farmacología Clínica* (9.2)].

12. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

12.1 LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidrato
Polisorbato 80
Sacarosa
Agua para inyección.

12.2 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto luego de la fecha de expira impresa en el envase.

12.3 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 4mL.

12.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar el vial en refrigeración a temperatura entre 2°C y 8°C. Mantener en su caja original para protegerlo de la luz.

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

A temperaturas en o por debajo de 25°C durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la solución para perfusión que se encuentra en la bolsa intravenosa y la duración de la perfusión.

Bajo refrigeración entre 2°C y 8°C durante no más de 96 horas desde el momento de la dilución. Si se refrigera, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

12.5 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida

12.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

De acuerdo a las regulaciones locales.

13. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indicar a los pacientes que lean el inserto para el paciente (Guía de Medicación).

Reacciones Adversas mediadas por el Sistema Inmune

- Informar a los pacientes sobre el riesgo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune que pueden ser severas o fatales, que pueden producirse después de la discontinuación del tratamiento y que pueden requerir tratamiento con corticosteroides e interrupción o discontinuación del uso de KEYTRUDA. Estas reacciones pueden incluir:
 - Neumonitis: Aconsejar a los pacientes que se contacten con su profesional de la salud de inmediato en caso de episodios nuevos o empeoramiento de la tos, dolor torácico o falta de aire [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Colitis: Aconsejar a los pacientes que se contacten con su profesional de la salud de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal severo [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Hepatitis: Aconsejar a los pacientes que se contacten con su profesional de la salud de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, o propensión a desarrollar hematomas o sangrado [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Endocrinopatías: Aconsejar a los pacientes que se contacten de inmediato con su profesional de la salud en caso se presenten signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, o diabetes mellitus tipo 1 [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Nefritis: Aconsejar a los pacientes que se contacten con su profesional de la salud de inmediato en caso de que se presenten signos o síntomas de nefritis [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Reacciones graves en la piel: Aconsejar a los pacientes que se contacten inmediatamente con su profesional de la salud en caso de signos o síntomas relacionados con reacciones graves en la piel, SJS o TEN [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmune:
 - Informar a los pacientes que pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por el sistema inmune que pueden involucrar cualquier sistema de órganos, y que se contacten inmediatamente con su profesional de la salud en caso de cualquier signo o síntoma nuevo o que empeora [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].
 - Informar a los pacientes acerca del riesgo de rechazo de trasplante de órgano sólido y que se contacten inmediatamente con su profesional de la salud en caso de signos o síntomas relacionados con el rechazo de trasplante de órgano [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)].

Reacciones relacionadas con la perfusión

- Aconsejar a los pacientes que se contacten inmediatamente con su profesional de la salud en caso de signos o síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección Advertencias y Precauciones (5.2)].

Complicaciones de HSCT alogénico

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de complicaciones posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas [ver sección Advertencias y Precauciones (5.3)].

Toxicidad Embrio-Fetal

- Informar a las mujeres potencialmente fértiles del riesgo potencial para el feto y que informen a su profesional de la salud en caso de un embarazo sospechado o conocido. [ver sección *Advertencias y Precauciones (5.5); Uso en Poblaciones Específicas (7.1, 7.3)*].
- Aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis [ver sección *Advertencias y Precauciones (5.5); Uso en Poblaciones Específicas (7.1, 7.3)*].

Lactancia

- Aconsejar a las mujeres que no den de lactar durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis [ver sección *Uso en Poblaciones Específicas (7.2)*].

Pruebas de Laboratorio

- Informar a los pacientes sobre la importancia de mantener las citas programadas para los análisis de sangre y otras pruebas de laboratorio [ver sección *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 01/2023