

**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 Estadío 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:

- Estadío 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 validada para dichas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC extirpable (tumores  $\geq 4$  cm o ganglios positivos) en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante, y luego continuar como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

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

**1.3 Mesotelioma pleural maligno**

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM, por sus siglas en inglés) avanzado o metastásico irresecable.

**1.4 Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) resecable localmente avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] según lo determinado por una prueba validada [ver sección *Dosis y administración* (2.1)], como agente único como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia (RT) con o sin cisplatino y luego como agente único.

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)  $\geq 1$ ] 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 HNSCC metastático o recurrente con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino.

### 1.5 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.

### 1.6 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.

### 1.7 Cáncer Urotelial

KEYTRUDA, en combinación con enfortumab vedotina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastático.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastático 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, como monoterapia, 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.

### 1.8 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 metastáticos, 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)].

### 1.9 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 metastático, según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección *Dosis y Administración* (2.1)].

### 1.10 Cáncer gástrico

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) HER2 positivo, metastático o no extirpable localmente avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) según lo determinado mediante una prueba validada [ver sección *Dosis y Administración* (2.1)].

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2 negativo, metastásico o no extirpable localmente avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) según lo determinado por una prueba validada [ver sección Dosis y Administración (2.1)].

### 1.11 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 para pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) [ver sección Dosis y Administración (2.1)], 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)].

### 1.12 Cáncer Cervical

KEYTRUDA, en combinación con quimiorradioterapia (CRT, por sus siglas en inglés), está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cervical localmente avanzado que afecta el tercio inferior de la vagina, con o sin extensión a la pared pélvica lateral, o hidronefrosis/riñón no funcional, o propagación a los órganos pélvicos adyacentes (FIGO 2014 Estadio III-IVA).

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)].

### 1.13 Carcinoma Hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) a consecuencia de la hepatitis B, que han recibido tratamiento sistémico previo diferente a un régimen que contiene anti PD-1/PD-L1.

### 1.14 Cáncer del Tracto Biliar

KEYTRUDA, en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer del tracto biliar (BTC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado, no extirpable o metastásico.

### 1.15 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.

### 1.16 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 (11.16)].

### 1.17 Carcinoma Endometrial

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de KEYTRUDA como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente.

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma endometrial avanzado que es proficiente en la reparación de discrepancias (pMMR) o sin MSI-H 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)].

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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)].

### 1.18 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 (11.18)]. 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.

### 1.19 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.

### 1.20 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)].

## 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 (11.4)].
- cáncer de esófago metastásico o avanzado localmente recurrente tratado previamente [ver sección Estudios Clínicos (11.11)].
- cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia o después de esta [ver sección Estudios Clínicos (11.12)].

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 (11.8, 11.9)].

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 (11.18)].

Debido a las mutaciones subclonales de dMMR e inestabilidad de microsatélites que pueden surgir en gliomas de alto grado durante la terapia con temozolomida, se recomienda evaluar TMB-H, MSI-H y dMMR en las muestras del tumor primario obtenidas antes del inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

#### *Información Adicional de Selección de Pacientes para MSI-H o dMMR en pacientes con tumores sólidos sin CRC*

Debido a la discordancia entre las pruebas locales y las pruebas validadas, se recomienda la confirmación del estado de MSI-H o dMMR mediante una prueba validada en pacientes con tumores sólidos MSI-H o dMMR, si es factible. Si no se pueden realizar pruebas confirmatorias de MSI-H/dMMR, la presencia de TMB  $\geq 10$  mut/Mb, según lo determinado por una prueba validada, se puede usar para seleccionar pacientes para el tratamiento [ver sección Estudios Clínicos (11.8)].

#### Selección de Pacientes para la Terapia de Combinación

Para el uso de KEYTRUDA como agente único como tratamiento neoadyuvante, luego en combinación con radioterapia (RT) con o sin quimioterapia y luego continuada como agente único como tratamiento adyuvante, seleccione a los pacientes según la presencia de expresión positiva de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) en HNSCC localmente avanzado resecable [ver sección Estudios Clínicos (11.4)].

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, seleccionar pacientes basado en la presencia de la expresión de PD-L1 positiva (CPS  $\geq 1$ ) en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ), metastásico o no extirpable localmente avanzado, y carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica (GEJ) [ver sección Estudios clínicos (11.10), (11.11)].

- No se encuentra disponible una prueba validada para la detección de PD-L1 para la selección de pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) en carcinoma esofágico en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina.

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 (11.12)].

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 MMR o MSI en especímenes tumorales [ver sección Estudios Clínicos (11.17)].

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 (11.20)].

## 2.2 Dosis recomendada

Administre KEYTRUDA como perfusión intravenosa de 30 minutos. Las dosis recomendadas de KEYTRUDA se presentan en la Cuadro 1.

**Cuadro 1: Dosis Recomendada**

Indicación	Dosis Recomendada de KEYTRUDA	Duración / Tiempo de Tratamiento
<b>Monoterapia</b>		
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
<b>Terapia de Combinación*</b>		
Pacientes adultos con NSCLC extirpable	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administran el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impide cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia después cirugía durante 39 semanas o hasta que la enfermedad recurrencia o toxicidad inaceptable
Pacientes adultos con NSCLC, MPM, HNSCC, Cáncer Gástrico HER2 negativo, Cáncer de Esófago, o BTC	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administran el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA después de enfortumab vedotina cuando se administran el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes adultos con HNSCC localmente avanzado	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA antes del cisplatino cuando se administran el mismo día.	Neoadyuvante: • Administrar KEYTRUDA durante 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable.  Adyuvante: • Administrar KEYTRUDA en combinación con radioterapia (RT), con o sin cisplatino. • Continuar KEYTRUDA como monoterapia.  Continuar KEYTRUDA hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un año
Pacientes adultos con Cáncer Gástrico HER2 positivo	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 quimiorradioterapia o antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administran 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 o 400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día <sup>†</sup> o 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 Carcinoma Endometrial	200 mg cada 3 semanas o	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para

	400 mg cada 6 semanas Administrar KEYTRUDA antes de carboplatino y paclitaxel cuando se administren el mismo día. o Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.	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 administran 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 <sup>†</sup>
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 cuando se administran el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

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

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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
<b>Reacciones Adversas mediadas por el Sistema Inmune [ver sección Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>		
Neumonitis	Grado 2	Suspender <sup>†</sup>
	Grados 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grados 2 o 3	Suspender <sup>†</sup>
	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 <sup>†</sup>
Para las elevaciones enzimáticas del hígado en pacientes tratados con terapia de combinación con axitinib, ver el Cuadro 3.	Incrementos de AST o ALT hasta más de 8 veces el ULN o Incrementos de la bilirrubina total hasta 3 veces el ULN.	Descontinuar permanentemente
	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	Suspender <sup>†</sup>

Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>†</sup>	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	
	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 <sup>†</sup>
	Creatinina en sangre elevada de Grado 4	Descontinuar permanentemente
Enfermedades Dermatológicas Exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender <sup>†</sup>
	SJS, TEN o DRESS confirmadas	Descontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades Neurológicas	Grado 2	Suspender <sup>†</sup>
	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
<b>Otras Reacciones Adversas</b>		
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

<sup>†</sup> 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 <sup>†</sup>
		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 ≥ 10 veces el ULN	Descontinuar permanentemente KEYTRUDA y axitinib

\* Considerar una terapia con corticosteroides.

<sup>†</sup> 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

Al administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, modifique la dosis de uno o ambos fármacos. Suspenda o discontinue KEYTRUDA como se muestra en el cuadro 2. Consulte la información de prescripción de lenvatinib para obtener más información sobre la modificación de la dosis.

## 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 (temperaturas iguales o inferiores a 25°C) 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<sup>†</sup> c.s.p.

<sup>†</sup> 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 (KEYNOT.E-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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 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 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, linfocitopenia hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo a trasplantes de órganos sólidos, otro rechazo de trasplante (incluido el injerto de córnea)

## **5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión**

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la perfusión, las cuales se reportaron en el 0.2% de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Los siguientes términos representan un grupo de eventos relacionados que describen una condición médica en lugar de un solo evento: hipersensibilidad a medicamentos, reacción anafiláctica, reacción anafilatoide, hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión, síndrome de liberación de citocinas y enfermedad del suero. 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 discontinuar 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 teléfono 411-5100 Anexo 1, y/o al correo electrónico [aquimsd.peru@msd.com](mailto:aquimsd.peru@msd.com).

### 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  $\geq 6$  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 4 y 5 resumen las reacciones adversas seleccionadas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-006.

**Cuadro 4: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga	28	0.9	28	3.1
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>‡</sup>	24	0.2	23	1.2
Vitiligo <sup>§</sup>	13	0	2	0
<b>Musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	18	0.4	10	1.2
Dolor de espalda	12	0.9	7	0.8
<b>Respiratorio, torácico y del mediastino</b>				
Tos	17	0	7	0.4
Disnea	11	0.9	7	0.8
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	16	0.5	14	0.8
<b>Sistema nervioso</b>				
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 5: 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 <sup>†</sup>	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
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
<b>Hematología</b>				
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



*Clinicos (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  $\geq 6$  meses y 4% fueron expuestos por  $\geq 12$  meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, 41% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA por  $\geq 6$  meses y 6% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA por  $\geq 12$  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 6 y 7 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-002.

**Cuadro 6: 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 (%)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Prurito	28	0	8	0
Erupción§	24	0.6	8	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	22	0.3	20	2.3
Diarrea	20	0.8	20	2.3
Dolor abdominal	13	1.7	8	1.2
<b>Respiratorio, torácico y del mediastino</b>				
Tos	18	0	16	0
<b>Generales</b>				
Pirexia	14	0.3	9	0.6
Astenia	10	2.0	9	1.8
<b>Musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
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 7: Anormalidades de laboratorio seleccionadas\* que se agravaron respecto a la basal que ocurren en ≥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 %
<b>Bioquímica</b>				
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 ≥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 Estadío IIB o IIC*

Entre los 969 pacientes con melanoma de Estadío 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 Estadío IIB o IIC fueron similares a las que ocurrieron en 1011 pacientes con melanoma de Estadío III del KEYNOTE-054 o los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia.

#### *Tratamiento adyuvante para el melanoma extirpado de Estadío 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 Estadío 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 Estadío IIIA, el 46% Estadío IIIB, el 18% tenía Estadío IIIC (1-3 nódulos linfáticos positivos), y el 20% tenía Estadío 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 (≥ 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 (≥ 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 8 y 9 presentan un resumen de las reacciones

adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibían KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-054.

**Cuadro 8: Reacciones adversas seleccionadas\* que se produjeron en ≥ 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	28	1.2	26	1.2
Náuseas	17	0.2	15	0
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Prurito	19	0	12	0
Erupción	13	0.2	9	0
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	16	1.2	14	0
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo	15	0	2.8	0
Hipertiroidismo	10	0.2	1.2	0
<b>Respiratorias, torácicas y del mediastino</b>				
Tos	14	0	11	0
<b>Generales</b>				
Astenia	11	0.2	8	0
Enfermedades similares a la gripe	11	0	8	0
<b>Investigaciones</b>				
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 9: Anomalías de laboratorio seleccionadas\* que empeoraron con respecto a la basal y se produjeron en ≥20% de pacientes con melanoma, que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-054**

Prueba de laboratorio <sup>†</sup>	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
ALT elevada	25	2.4	15	0.2
AST elevada	22	1.8	14	0.4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	22	1	15	1.2

\* Anomalías 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: 502 a 505 pacientes) y placebo (rango: 491 a 497 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  $\geq 6$  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 10 y 11 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-189.

**Cuadro 10: 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 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
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
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	56	12	58	6
Pirexia	20	0.2	15	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.5	30	0.5
<b>Piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>‡</sup>	25	2.0	17	2.5
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

\* Clasificación según NCI CTCAE v4.03

<sup>†</sup> Incluye astenia y fatiga

<sup>‡</sup> 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 11: 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 <sup>†</sup> %	Grados 3 – 4 %	Todos los grados %	Grados 3 – 4 %
<b>Hematología</b>				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	65	22	64	25
Neutropenia	50	21	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8
<b>Bioquímica</b>				
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

Hipercalcemia	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  $\geq 6$  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 Estadío 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  $\geq 6$  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 (Estadío IV), 13% tenía

enfermedad en Estadío III (2% en Estadío IIIA y 11% en Estadío 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 anormalidades 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 12 y 13 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en el KEYNOTE-042.

**Cuadro 12: 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 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	25	3.1	33	3.9
Pirexia	10	0.3	8	0
<b>Metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	17	1.7	21	1.5
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>‡</sup>	15	1.3	8	0.2
<b>Gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	12	0	21	0.2
Diarrea	12	0.8	12	0.5
Náuseas	12	0.5	32	1.1
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0
<b>Infecciones</b>				
Neumonía	12	7	9	6
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	10	0.9	7	0.2

\* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

<sup>†</sup> Incluye fatiga y astenia

<sup>‡</sup> Incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.

**Cuadro 13: Anormalidades 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 <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
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
Hipofosfatemia	20	4.7	17	4.3
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	4.4	79	19
Linfopenia	30	7	42	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: 585 a 598 pacientes); aumento de protrombina INR: KEYTRUDA n=203 y quimioterapia n=173.

<sup>†</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 fueron inelegibles.

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 14 y 15 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-010.

**Cuadro 14: 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 <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	25	1.5	23	2.6
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Disnea	23	3.7	20	2.6
Tos	19	0.6	14	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	20	1.3	18	0.6
Estreñimiento	15	0.6	12	0.6
Vómitos	13	0.9	10	0.6
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>‡</sup>	17	0.4	8	0
Prurito	11	0	3	0.3
<b>Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
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

<sup>†</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

<sup>‡</sup> 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 15: Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas\* que empeoraron con respecto a la basal y ocurrieron en ≥20% de pacientes NSCLC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-010**

Prueba de laboratorio <sup>†</sup>	KEYTRUDA	Docetaxel
------------------------------------	----------	-----------

	2 o 10 mg/kg cada 3 semanas		75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	
	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
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
Hipocalcemia	20	0.9	20	1.8

\* 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: 271 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 (32% 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 neoadyuvante y adyuvante del NSCLC extirpable*

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante que contiene platino seguido por cirugía y continuado con el tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia después de la cirugía fue investigada en KEYNOTE-671, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con NSCLC en Estadío II, IIIA o IIIB (N2) extirpable y no tratado previamente por AJCC 8va edición [ver sección Estudios clínicos (11.2)]. Pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requirieron inmunosupresión fueron inelegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 10.9 meses (rango: 1 día a 18.6 meses). Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 26 a 83), 45% tiene 65 años o más, 7% tiene 75 años o más; 71% hombres; 61% raza blanca, 31% raza asiática, 2% raza negra, 4% raza no reportada; 9% hispano o latino.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con NSCLC extirpable que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino, administrada como tratamiento neoadyuvante y continuada con tratamiento adyuvante como monoterapia, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos entre tipos de tumores que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

### *Fase neoadyuvante de KEYNOTE-671*

Un total de 396 pacientes recibieron al menos 1 dosis de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contienen platino como tratamiento neoadyuvante y 399 pacientes recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía (4.8%), tromboembolismo venoso (3.3%) y anemia (2%). Las reacciones adversas fatales se produjeron en el 1.3% de los pacientes, incluida muerte por causa desconocida (0.8%), sepsis (0.3%) y enfermedad pulmonar inmunomediada (0.3%).

La interrupción permanente de cualquier medicamento del estudio debido a una reacción adversa se produjo en el 18% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que llevaron a la interrupción permanente de cualquier medicamento del estudio fueron lesión renal aguda (1.8%), enfermedad pulmonar intersticial (1.8%), anemia (1.5%), neutropenia (1.5%) y neumonía (1.3%).

De los 396 pacientes tratados con KEYTRUDA y 399 pacientes tratados con placebo que recibieron tratamiento neoadyuvante, el 6% (n=25) y el 4.3% (n=17), respectivamente, no recibieron cirugía debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que llevaron a la cancelación de la cirugía en el grupo de KEYTRUDA fueron enfermedad pulmonar intersticial (1%).



De los 325 pacientes tratados con KEYTRUDA que recibieron cirugía, el 3.1% (n=10) experimentó un retraso en la cirugía (cirugía después de 8 semanas desde el último tratamiento neoadyuvante si el paciente recibió menos de 4 ciclos de terapia neoadyuvante o más de 20 semanas después de la primera dosis de tratamiento neoadyuvante si el paciente recibió 4 ciclos de terapia neoadyuvante) debido a reacciones adversas. De los 317 pacientes tratados con placebo que recibieron cirugía, el 2.5% (n=8) experimentó un retraso en la cirugía debido a reacciones adversas.

De los 325 pacientes tratados con KEYTRUDA que recibieron cirugía, el 7% (n=22) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. De los 317 pacientes tratados con placebo que fueron sometidos a cirugía, el 3.2% (n=10) no recibieron tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas.

#### *Fase adyuvante de KEYNOTE-671*

Un total de 290 pacientes en el grupo de KEYTRUDA y 267 pacientes en el grupo de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron KEYTRUDA como monoterapia como tratamiento adyuvante, el 14% experimentó reacciones adversas graves; la reacción adversa grave más frecuente fue la neumonía (3.4%). Se produjo una reacción adversa fatal de hemorragia pulmonar. Ocurrió una interrupción permanente del adyuvante KEYTRUDA debido a una reacción adversa que se produjo en el 12% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que llevaron a la discontinuación permanente del adyuvante KEYTRUDA fueron diarrea (1.7%), enfermedad pulmonar intersticial (1.4%), aumento del AST (1%) y dolor musculoesquelético (1%).

#### *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 Estadío IB (T2a  $\geq 4$  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  $\geq 6$  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.

#### Mesotelioma pleural maligno (MPM)

##### *Tratamiento de primera línea del MPM avanzado o metastásico irresecable con pemetrexed y quimioterapia con platino*

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino (ya sea carboplatino o cisplatino) se investigó en KEYNOTE-483, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado con activo en pacientes con MPM avanzado o metastásico irresecable no tratado previamente [ver Estudios clínicos (11.3)]. Un total de 473 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante hasta 6 ciclos seguido de KEYTRUDA (n = 241) o quimioterapia con pemetrexed y platino cada 3 semanas durante hasta 6 ciclos (n = 232). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 3 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requirió inmunosupresión.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 6,9 meses (rango: 1 día a 25,2 meses). El 61 % de los pacientes del grupo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante  $\geq 6$  meses.

Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con MPM fueron, en general, similares a las de otros pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

## HNSCC

### Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del (HNSCC) localmente avanzado

La seguridad de KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante y adyuvante añadido a la terapia estándar de atención (SOC, por sus siglas en inglés) se evaluó en KEYNOTE-689, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto y con control activo en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) localmente avanzado resecable (Estadio III-IVA según la 8<sup>va</sup> edición del AJCC) [ver sección Estudios Clínicos (11.4)]. KEYTRUDA se administró como terapia neoadyuvante de agente único antes de la cirugía definitiva, durante la radioterapia (RT) adyuvante con o sin cisplatino concurrente y, posteriormente, como terapia adyuvante de agente único. Se añadió cisplatino concurrente a KEYTRUDA y a la RT adyuvante para la patología de enfermedad de alto riesgo. Un total de 361 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de KEYTRUDA y 315 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de terapia SOC.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA en la fase neoadyuvante fue de 3.1 semanas (rango: 1 día a 4.9 semanas). La duración media de la exposición a KEYTRUDA en la fase adyuvante fue de 42 semanas (rango: 1 día a 82 semanas).

La edad media de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fue de 60 años (rango: 29 a 82), 32% de 65 años o más, 6% de 75 años o más; 79% varones; 78% de raza blanca, 14% de raza asiática, 2.2% de raza negras o afroamericanos, 2% de otras razas, 2.7% de raza desconocida; y 15% hispanos o latinos.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de KEYTRUDA fueron estomatitis (48%), lesión cutánea por radiación (40%), pérdida de peso (36%), fatiga (33%), disfagia (29%), estreñimiento (27%), hipotiroidismo (26%), náuseas (24%), erupción cutánea (22%), sequedad bucal (22%), diarrea (22%) y dolor musculoesquelético (22%).

Los cuadros 16 y 17 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-689.

**Cuadro 16: Reacciones adversas en  $\geq 20\%$  de los pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE 689**

Adverse Reaction	KEYTRUDA Neoadyuvante y luego adyuvante comenzando con RT con o sin cisplatino n=361		Estándar de atención RT adyuvante con o sin cisplatino n=315	
	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
Estomatitis <sup>†</sup>	48	14	60	13
Disfagia	29	12	32	11
Estreñimiento	27	0.3	22	0.3
Náuseas	24	1.9	28	2.9
Boca seca	22	1.4	26	1.6
Diarrea <sup>‡</sup>	22	4.2	11	0.6
<b>Complicaciones por lesiones, intoxicaciones y procedimientos</b>				
Lesiones cutáneas por radiación	40	4.2	48	5.7
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	36	14	27	10
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>§</sup>	26	0	6	0
<b>General</b>				
Fatiga <sup>¶</sup>	33	2.2	27	1.6
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>#</sup>	22	1.9	10	1.9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>¶</sup>	22	1.9	16	0.6

<sup>†</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

- † Incluye inflamación faríngea, queilitis, eritema de la mucosa oral, inflamación de la mucosa, glositis, ulceración bucal, ulceración lingual
- ‡ Incluye colitis, enteritis, diarrea hemorrágica
- § Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre
- ¶ Incluye astenia
- # Incluye dermatitis, exfoliación de la piel, dermatitis acneiforme, eccema, erupción macular, erupción maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis urticarial, eccema asteatótico, erupción exfoliativa, erupción pruriginosa, erupción pustulosa
- ▷ Incluye dolor de cuello, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, artritis, dolor torácico no cardíaco, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelético, dolor espinal

**Cuadro 17: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (≥20%) que empeoraron con respecto al valor inicial en pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE 689**

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA Neoadyuvante y luego adyuvante comenzando con radiación con o sin cisplatino		Radiación con o sin cisplatino	
	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados† (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	76	50	86	55
Anemia	75	12	74	12
Neutropenia	32	13	35	19
Trombocitopenia	22	1.7	29	1.9
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	57	5.7	47	2.7
Hiponatremia	47	16	36	11
Aumento de ALT	42	6.2	37	2.0
Hipoalbuminemia	40	1.4	38	1.0
Aumento de AST	38	4.8	23	2.0
Hipomagnesemia	34	1.2	22	1.3
Hipopotasemia	29	6.8	20	7.4
Hiperpotasemia	29	3.4	24	2.3
Aumento de fosfatasa alcalina	27	2.5	19	0.0
Hipocalcemia	27	2.6	26	3.3
Hipofosfatemia	23	6.1	15	7.0
Aumento de creatinina	22	2.0	27	2.9
Hipercalcemia	21	2.0	14	1.3

\* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto una medición inicial como al menos una medición de laboratorio durante el estudio: KEYTRUDA + CRT/RT (rango: 342 a 357 pacientes) y CRT/RT (rango: 300 a 309 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

#### *Fase neoadyuvante de KEYNOTE 689*

De los 361 pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA como agente único como tratamiento neoadyuvante, el 11% de los pacientes experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en más de un paciente fueron neumonía (1.4%), hemorragia tumoral (0.8%), disfagia (0.6%), hepatitis inmunomediada (0.6%), celulitis (0.6%) y disnea (0.6%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.1% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA neoadyuvante, incluyendo insuficiencia respiratoria, infección por clostridium, choque séptico e infarto de miocardio (un paciente cada uno).

La interrupción permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 2.8% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante. La reacción adversa más frecuente que resultó en la interrupción permanente de KEYTRUDA neoadyuvante en más de un paciente fue artralgia (0.6%).

De los 361 pacientes que recibieron KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante, el 11% (n=38) no recibió cirugía. La cancelación quirúrgica en el grupo KEYTRUDA se debió a la progresión de la enfermedad en el 4% (n=15), decisión del paciente en el 3% (n=10), reacciones adversas en el 1.4% (n=5), decisión del médico en el 1.1% (n=4), tumor irreseccable en el 0.6% (n=2), pérdida de seguimiento en el 0.3% (n=1) y uso de terapia anticancerígena no estudiada en el 0.3% (n=1).

De los 351 pacientes aleatorizados al SOC, el 12% (n = 43) no recibió cirugía. La cancelación quirúrgica en el grupo SOC se debió a la decisión del paciente en el 7% (n=24), la decisión del médico en el 2.3% (n=8), la progresión de la enfermedad en el 1.7% (n=6) y las reacciones adversas en el 1.4% (n=5).

De los 323 pacientes tratados con KEYTRUDA que recibieron cirugía, el 1.2% (n=4) experimentó un retraso de la cirugía (definida como la cirugía en el estudio que ocurrió  $\geq 9$  semanas después del inicio de KEYTRUDA neoadyuvante) debido a reacciones adversas. De los 307 pacientes aleatorizados al grupo SOC que recibieron cirugía en el estudio, el 0.3% (n=1) experimentó un retraso de la cirugía (definida como la cirugía que ocurrió  $\geq 6$  semanas después de la aleatorización) debido a reacciones adversas.

Entre los pacientes tratados con KEYTRUDA que recibieron cirugía, el 2.8% (n=9) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. Entre los pacientes tratados con SOC que recibieron cirugía, el 3.6% (n=11) no recibió RT adyuvante ni quimiorradiación debido a reacciones adversas.

#### *Fase adyuvante de KEYNOTE 689*

Un total de 275 pacientes en el grupo de KEYTRUDA y 275 pacientes en el grupo de SOC comenzaron la fase adyuvante del tratamiento. En el grupo de KEYTRUDA, 100 pacientes recibieron KEYTRUDA y cisplatino con RT concurrente, 154 pacientes recibieron KEYTRUDA solo con RT concurrente, 7 pacientes recibieron cisplatino solo con RT concurrente y 13 pacientes recibieron solo RT. Un paciente recibió KEYTRUDA solo. En el grupo de SOC, 139 pacientes recibieron cisplatino con RT concurrente, mientras que 136 pacientes recibieron solo RT. Para el grupo de KEYTRUDA, un total de 222 pacientes recibieron KEYTRUDA como agente único después de la RT.

De los 255 pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA en la fase adyuvante, el 38% experimentó reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes, notificadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA, fueron neumonía (2.7%), pirexia (2.4%), estomatitis (2.4%), insuficiencia renal aguda (2.0%), neumonitis (1.6%), COVID-19 (1.2%), fallecimiento no especificado (1.2%), diarrea (1.2%), disfagia (1.2%), complicación en la zona de la sonda de gastrostomía (1.2%) y hepatitis inmunomediada (1.2%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5%, incluyendo muerte no especificada de otra manera (1.2%), insuficiencia renal aguda (0.4%), hipercalcemia (0.4%), hemorragia pulmonar (0.4%), disfagia/desnutrición (0.4%), trombosis mesentérica (0.4%), sepsis (0.4%), neumonía (0.4%), COVID-19 (0.4%), insuficiencia respiratoria (0.4%), trastorno cardiovascular (0.4%) y hemorragia gastrointestinal (0.4%).

La interrupción permanente de KEYTRUDA adyuvante debido a una reacción adversa ocurrió en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que llevaron a la interrupción permanente de KEYTRUDA adyuvante fueron neumonitis, colitis, hepatitis inmunomediada y muerte no especificada de otra manera.

De los 275 pacientes que recibieron SOC en la fase adyuvante, el 23% experimentó reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en  $>1\%$  de los pacientes tratados con SOC fueron neumonía (3.6%) y lesión renal aguda (3.3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.7%, incluyendo neumonía (0.7%), shock séptico (0.4%), muerte no especificada (0.4%), muerte súbita (0.4%), infarto de miocardio (0.4%), neoplasia pancreática (0.4%) y otras infecciones (2.9%).

#### *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 (11.4)]. 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 18 y 19 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

**Cuadro 18: 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 (%)
<b>General</b>						
Fatiga <sup>†</sup>	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
<b>Gastrointestinal</b>						
Estreñimiento	20	0.3	37	0	33	1.4
Náusea	17	0	51	6	51	6
Diarrea <sup>‡</sup>	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
<b>Piel</b>						
Exantema <sup>§</sup>	20	2.3	17	0.7	70	8
Prurito	11	0	8	0	10	0.3
<b>Respiratorio, Torácico y Mediastinal</b>						
Tos <sup>¶</sup>	18	0.3	22	0	15	0
Disnea <sup>#</sup>	14	2.0	10	1.8	8	1.0
<b>Endocrino</b>						
Hipotiroidismo	18	0	15	0	6	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>						
Apetito disminuido	15	1.0	29	4.7	30	3.5
Pérdida de peso	15	2	16	2.9	21	1.4
<b>Infecciones</b>						
Neumonía <sup>p</sup>	12	7	19	11	13	6
<b>Sistema Nervioso</b>						
Cefalea	12	0.3	11	0.7	8	0.3
Mareo	5	0.3	10	0.4	13	0.3
Neuropatía sensorial periférica <sup>β</sup>	1	0	14	1.1	7	1
<b>Musculoesquelético</b>						
Mialgia <sup>a</sup>	12	1.0	13	0.4	11	0.3
Dolor de cuello	6	0.7	10	1.1	7	0.7
<b>Psiquiátrico</b>						
Insomnio	7	0.7	10	0	8	0

\* Clasificado según NCI CTCAE v4.0

<sup>†</sup> Incluye fatiga, astenia

<sup>‡</sup> Incluye diarrea, colitis, diarrea hemorrágica, colitis microscópica

<sup>§</sup> 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

<sup>¶</sup> Incluye tos, tos productiva

# Incluye disnea, disnea de esfuerzo

ª Incluye neumonía, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, infección pulmonar por Pseudomona

º Incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, hipoestesia, disestesia

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

### Cuadro 19: 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 (%)
<b>Hematología</b>						
Linfopenia	54	25	70	35	75	46
Anemia	52	7	89	29	79	20
Trombocitopenia	12	3.8	73	18	76	18
Neutropenia	8	1.4	68	37	73	43
<b>Bioquímica</b>						
Hiper glucemia	47	3.8	54	6	65	4.7
Hiponatremia	46	18	55	20	59	20
Hipoalbuminemia	44	3.5	46	3.9	49	1.1
Aspartato aminotransferasa (AST) incrementada	28	3.1	25	1.9	37	3.6
Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada	25	2.1	22	1.5	38	1.8
Fosfatasa alcalina incrementada	25	2.1	26	1.1	33	1.1
Hipercalcemia	22	4.5	16	4.2	13	2.5
Hipocalcemia	22	1.0	32	3.8	58	6
Hipercalcemia	21	2.8	28	4.2	29	4.6
Hipofosfatemia	20	5	34	12	49	20
Hipocalcemia	19	5	33	12	47	15
Creatinina incrementada	17	1.0	36	2.3	27	2.1
Hipomagnesemia	15	0.4	40	1.7	76	9

\* 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: 240 a 267 pacientes), KEYTRUDA (rango: 245 a 292 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 (11.4)], 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 ≥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 (11.5)]. 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  $\leq 2.5$  veces el límite superior normal (ULN), bilirrubina  $\leq 1.5$  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 discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 14% de pacientes; el 7% de los pacientes discontinuó 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 20 resume las reacciones adversas en el estudio KEYNOTE-204.

**Cuadro 20: 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† (%)
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores‡	41	1.4	24	0
Infección de las vías urinarias	11	0	3	0.7
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético§	32	0	29	1.3
<b>Gastrointestinales</b>				
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
<b>Generales</b>				
Pirexia	20	0.7	13	0.7
Fatiga <sup>p</sup>	20	0	22	0.7
<b>Tejidos cutáneos y subcutáneos</b>				
Rash <sup>q</sup>	20	0	19	0.7
Prurito	18	0	12	0
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>a</sup>	20	0.7	14	0.7
Neumonitis <sup>c</sup>	11	5	3	1.3
Disnea <sup>b</sup>	11	0.7	7	0.7
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	19	0	3	0
<b>Sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>o</sup>	11	0.7	43	7
Cefalea <sup>v</sup>	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
- ▷ Incluye fatiga, astenia
- β Incluye dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis soriasiforme, eczema, rash, rash eritematoso, rash folicular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico, erupción cutánea tóxica
- α Incluye tos, tos productiva
- ε Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial
- δ Incluye disnea, disnea por ejercicio, respiración sibilante
- ρ Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía
- γ 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 21 resume las anormalidades de laboratorio en el estudio KEYNOTE-204.

**Cuadro 21: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3 – 4 (%)	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	45	4.1	36	2.0
Aumento de AST	38	4.7	38	2.0
Aumento de ALT	31	5	43	2.6
Hipofosfatemia	31	4.9	17	2.8
Aumento de la creatinina	26	3.4	13	2.6
Hipomagnesemia	23	0	13	0
Hiponatremia	24	4.1	20	3.3
Hipocalcemia	21	2.0	15	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	19	2.1	21	2.0
Hipoalbuminemia	16	0.7	18	0.7
Hiperbilirrubinemia	15	1.4	8	0.7
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	34	8	32	13
Trombocitopenia	32	9	24	4.0
Neutropenia	27	8	42	16
Anemia	22	4.1	32	7

\* 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: 145 a 152 pacientes); hipomagnesemia: KEYTRUDA n=52 y BV n=47.

<sup>†</sup> 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 (11.5)], 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 ≥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 22 y 23 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el KEYNOTE-087.



**Cuadro 22: Reacciones Adversas (≥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 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>†</sup>	26	1.0
Pirexia	24	1.0
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos <sup>‡</sup>	24	0.5
Disnea <sup>§</sup>	11	1.0
<b>Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>¶</sup>	21	1.0
Artralgia	10	0.5
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>#</sup>	20	1.4
Vómitos	15	0
Náuseas	13	0
<b>Piel y del tejido subcutáneo</b>		
Rash <sup>▷</sup>	20	0.5
Prurito	11	0
<b>Endocrinos</b>		
Hipotiroidismo	14	0.5
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	13	0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	11	0.5
Neuropatía periférica <sup>β</sup>	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

β 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 23: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas (≥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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>		
Hipertransaminasemia <sup>‡</sup>	35	2.4
Incremento de la fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de la creatinina	15	0.5
<b>Hematología</b>		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4.3
Neutropenia	25	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 (11.6)], 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 24 y 25 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el KEYNOTE-170.

**Cuadro 24: 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 (%)
<b>Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>†</sup>	30	0
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior <sup>‡</sup>	28	0
<b>Generales</b>		
Pirexia	28	0
Fatiga <sup>§</sup>	23	2
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos <sup>  </sup>	26	2
Disnea	21	11
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>#</sup>	13	2
Dolor abdominal <sup>▷</sup>	13	0
Náuseas	11	0
<b>Cardiacos</b>		
Arritmia <sup>β</sup>	11	4
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	11	0

\* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

<sup>†</sup> 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

<sup>‡</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinorrea, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

<sup>§</sup> Incluye fatiga, astenia

<sup>||</sup> Incluye tos alérgica, tos, tos productiva

<sup>#</sup> Incluye diarrea, gastroenteritis

<sup>▷</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal en la parte superior

<sup>β</sup> 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 25: Anormalidades de Laboratorio (≥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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>		
Anemia	23	0
Leucopenia	47	12
Linfopenia	27	10
Neutropenia	39	15
<b>Bioquímica</b>		
Hiperglucemia	33	2.2
Hipofosfatemia	24	11
Hipertransaminasemia <sup>‡</sup>	24	4.4
Hipoglucemia	20	0
Creatinina elevada	16	0

\* 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 41 a 45 pacientes)

<sup>†</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

<sup>‡</sup> Incluye la elevación de AST o ALT

## Cáncer Urotelial

### Pacientes con cáncer urotelial en combinación con enfortumab vedotina

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina se investigó en KEYNOTE-A39 en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado [ver sección Estudios Clínicos (11.7)]. Un total de 440 pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA el día 1 y enfortumab vedotina de 1.25 mg/kg los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días en comparación con 433 pacientes que recibieron gemcitabina los días 1 y 8 y la elección del investigador de cisplatino o carboplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días. Entre los pacientes que recibieron KEYTRUDA y enfortumab vedotina, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 8.5 meses (rango: 9 días a 28.5 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3.9% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina, incluidas insuficiencia respiratoria aguda (0.7%), neumonía (0.5%) y neumonitis/ILD (0.2%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina fueron erupción cutánea (6%), lesión renal aguda (5%), neumonitis/ILD (4.5%), infección del tracto urinario (3.6%), diarrea (3.2%), neumonía (2.3%), pirexia (2%) e hiperglucemia (2%).

La discontinuación permanente de KEYTRUDA ocurrió en el 27% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 2\%$ ) que dieron lugar a la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis/ILD (4.8%) y erupción cutánea (3.4%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA en el 61% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) que provocaron la interrupción de KEYTRUDA fueron erupción cutánea (17%), neuropatía periférica (7%), COVID-19 (5%), diarrea (4.3%), neumonitis/ILD (3.6%), neutropenia (3.4%), fatiga (3%), aumento de la alanina aminotransferasa (2.7%), hiperglucemia (2.5%), neumonía (2%) y prurito (2%).

Los cuadros 26 y 27 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en KEYNOTE-A39.

**Cuadro 26: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 20\%$  (todos los grados) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en el KEYNOTE-A39**

Reacción Adversa	KEYTRUDA en combinación con Enfortumab Vedotina n=440		Quimioterapia n=433	
	Todos los Grados* %	Grados 3-4 %	Todos los Grados* %	Grados 3-4 %
<b>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>†</sup>	68	15	15	0
Prurito	41	1.1	7	0
Alopecia	35	0.5	8	0.2
<b>Desórdenes generales y condiciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	51	6	57	7
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>†</sup>	67	8	14	0
Disgeusia	21	0	9	0
<b>Desórdenes del metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	33	1.8	26	1.8
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>				
Diarrea	38	4.5	16	1.4
Nausea	26	1.6	41	2.8
Estreñimiento	26	0	34	0.7
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	33	3.6	9	0.2
<b>Desórdenes oculares</b>				
Ojo seco <sup>†</sup>	24	0	2.1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías urinarias	21	5	19	8

\* Calificado según NCI CTCAE v4.03

<sup>†</sup> Incluye múltiples términos

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20%) incluyen pirexia (18%), piel seca (17%), vómitos (12%), neumonitis/ILD (10%), hipotiroidismo (10%), visión borrosa (6%), extravasación en el sitio de perfusión (2%) y miositis (0.5%).

**Cuadro 27: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron a partir de la Línea de base Ocurrendo en  $\geq 20\%$  de los pacientes en KEYNOTE-A39**

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Enfortumab Vedotina		Quimioterapia	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados† %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
Incremento de aspartato aminotransferasa	75	4.6	39	3.3
Incremento de creatinina	71	3.2	68	2.6
Hiperglicemia	66	14	54	4.7
Incremento de alanina aminotransferasa	59	5	49	3.3
Hiponatremia	46	13	47	13
Hipofosfatemia	44	9	36	9
Hipoalbuminemia	39	1.8	35	0.5
Hipocalemia	26	5	16	3.1
Hipercalcemia	24	1.4	36	4.0
Hipercalcemia	21	1.2	14	0.2
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	58	15	59	17
Anemia	53	7	89	33
Neutropenia	30	9	80	50

\* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 407 a 439 pacientes)

† Calificado según NCI CTCAE v4.03

#### *Pacientes con cáncer urotelial no elegibles para cisplatino en combinación con enfortumab vedotin*

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina se investigó en KEYNOTE-869 en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado y que no son elegibles para quimioterapia basada en cisplatino [ver sección Estudios Clínicos (11.7)]. Un total de 121 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg el día 1 y enfortumab vedotina 1.25 mg/kg los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango de 1 día a 29.6 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 5% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina, incluidas sepsis (1.6%), dermatitis ampollosa (0.8%), miastenia grave (0.8%) y neumonitis (0.8%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y enfortumab vedotina. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina fueron lesión renal aguda (7%), infección del tracto urinario (7%), urosepsis (5%), hematuria (3.3%), neumonía (3.3%), neumonitis (3.3%), sepsis (3.3%), anemia (2.5%), diarrea (2.5%), hipotensión (2.5%), miastenia grave (2.5%), miositis (2.5%) y retención urinaria (2.5%).

La discontinuación permanente de KEYTRUDA ocurrió en el 32% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 2\%$ ) que dieron lugar a la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (5%), neuropatía periférica (5%), erupción cutánea (3.3%) y miastenia grave (2.5%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA en el 69% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) que provocaron la interrupción de KEYTRUDA fueron neuropatía periférica (22%), erupción cutánea (17%), neutropenia (7%), fatiga (6%), diarrea (5%), aumento de la lipasa (5%), insuficiencia renal aguda (3.3%), ALT elevada (2.5%) y COVID-19 (2.5%).

Los cuadros 28 y 29 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en KEYNOTE-869.

**Cuadro 28: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en KEYNOTE869**

Reacción Adversa	KEYTRUDA en combinación con Enfortumab Vedotina n=121	
	Todos los Grados* %	Grado 3-4 %
<b>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción†	71	21
Alopecia	52	0
Prurito	40	3.3
Piel seca	21	0.8
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>		
Neuropatía periférica‡	65	3.3
Disgeusia	35	0
Mareo	23	0
<b>Desórdenes generales y condiciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	60	11
Edema periférico	26	0
<b>Investigaciones</b>		
Pérdida de peso	48	5
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		
Diarrea	45	7
Nausea	36	0.8
Estreñimiento	27	0
<b>Desórdenes del Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	38	0.8
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto urinario	30	12
<b>Desórdenes oculares</b>		
Ojo seco	25	0
<b>Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético</b>		
Artralgia	23	1.7

\* Calificado según NCI CTCAE v4.03

† Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, penfigoide, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, exfoliación de la piel y estomatitis

‡ Incluye: disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica y alteración de la marcha

Las reacciones adversas clínicamente relevantes ( $<20\%$ ) incluyen vómitos (19.8%), fiebre (18%), hipotiroidismo (11%), neumonitis/ILD (10%), miositis (3.3%), miastenia grave (2.5%) y extravasación en el sitio de perfusión (0.8%).

**Cuadro 29: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron a partir de la Línea de base Ocurriendo en  $\geq 20\%$  de los pacientes en KEYNOTE-869**

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Enfortumab Vedotina	
	Todos los Grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>		
Hiperglicemia	74	13
Incremento de aspartato aminotransferasa	73	9
Incremento de creatinina	69	3.3
Hiponatremia	60	19
Incremento de alanina aminotransferasa	60	7
Incremento de lipase	59	32
Hipoalbuminemia	59	4.2
Hipofosfatemia	51	15
Hipocalcemia	35	8
Incremento de potasio	27	1.7
Incremento de calcio	27	4.2
<b>Hematología</b>		
Anemia	69	15
Linfopenia	64	17
Neutropenia	32	12

\* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 114 a 121 pacientes)

<sup>†</sup> Calificado según NCI CTCAE v4.03

#### 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 requerían de corticosteroides sistémicos u otras medicaciones inmunosupresoras no fueron admitidos [ver sección Estudios Clínicos (11.7)]. 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  $\geq 40$  mg del equivalente a la prednisona oral.

El Cuadro 30 presenta un resumen de las reacciones adversas en los pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-052.

**Cuadro 30: 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 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>†</sup>	38	6
Pirexia	11	0.5
Pérdida de peso	10	0
<b>Musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>‡</sup>	24	4.9
Artralgia	10	1.1

<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	22	1.6
Hiponatremia	10	4.1
<b>Gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	21	1.1
Diarrea <sup>§</sup>	20	2.4
Náuseas	18	1.1
Dolor abdominal <sup>¶</sup>	18	2.7
LFT elevados <sup>#</sup>	13	3.5
Vómitos	12	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea <sup>▷</sup>	21	0.5
Prurito	19	0.3
Edema periférico <sup>β</sup>	14	1.1
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías urinarias	19	9
<b>Sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Anemia	17	7
<b>Respiratorio, torácico y del mediastino</b>		
Tos	14	0
Disnea	11	0.5
<b>Renales y urinarios</b>		
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 (11.7)]. 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 31 y 32 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-045.

**Cuadro 31: 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 <sup>†</sup>	Grados 3-4	Todos los grados <sup>†</sup>	Grados 3-4

	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	38	4.5	56	11
Pirexia	14	0.8	13	1.2
<b>Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>§</sup>	32	3.0	27	2.0
<b>Piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito	23	0	6	0.4
Erupción <sup>¶</sup>	20	0.4	13	0.4
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	21	1.1	29	1.6
Estreñimiento	19	1.1	32	3.1
Diarrea <sup>#</sup>	18	2.3	19	1.6
Vómitos	15	0.4	13	0.4
Dolor abdominal	13	1.1	13	2.7
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	21	3.8	21	1.2
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías urinarias	15	4.9	14	4.3
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>‡</sup>	15	0.4	9	0
Disnea <sup>§</sup>	14	1.9	12	1.2
<b>Renales y urinarios</b>				
Hematuria <sup>à</sup>	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 32: 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 <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglicemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	55	26
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 33 y 34 se detallan las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-057.

**Cuadro 33: 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 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>†</sup>	29	0.7
Edema periférico <sup>‡</sup>	11	0
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>§</sup>	24	2.0
Náusea	13	0
Estreñimiento	12	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>¶</sup>	24	0.7
Prurito	19	0.7
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>#</sup>	19	0
Artralgia	14	1.4
<b>Renales y urinarios</b>		
Hematuria	19	1.4
<b>Sistema respiratorio, torácico y mediastinal</b>		
Tos <sup>Ⓟ</sup>	19	0
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto urinario	12	2.0
Nasofaringitis	10	0
<b>Endocrinas</b>		
Hipotiroidismo	11	0

\* Grados según NCI CTCAE v4.03

<sup>†</sup> Incluye astenia, fatiga, malestar general

<sup>‡</sup> Incluye edema periférico, inflamación periférica

<sup>§</sup> Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis

<sup>¶</sup> Incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, eritema, eccema, eccema asteatósico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis

<sup>#</sup> Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor en el cuello

<sup>Ⓟ</sup> Incluye tos, tos productiva

**Cuadro 34: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>		
Hiper glucemia	59	7
Aumento de ALT	25	2.7
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	1.4
Hipercalcemia	23	1.4
Hipocalcemia	22	0.7
Aumento de AST	20	2.7
Aumento de creatinina	20	0.7
<b>Hematología</b>		
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 con Inestabilidad Microsatelital Alta o Deficiencia en la Reparación de Discrepancias

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en 504 pacientes con cáncer MSI-H o dMMR inscritos en KEYNOTE 158, KEYNOTE 164 y KEYNOTE 051 [ver sección Estudios Clínicos (11.8)]. La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.2 meses (rango: 1 día a 53.5 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer MSI-H o dMMR fueron similares a las que ocurrieron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como monoterapia.

### 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 (11.9)] 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 aquellas que ocurren en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia.

### Cáncer gástrico

*Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo, metastásico o no extirpable localmente avanzado*

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 696 pacientes con cáncer gástrico o GEJ HER2 positivo enrolados en el KEYNOTE-811, el cual incluyó a 350 pacientes tratados con KEYTRUDA de 200 mg, trastuzumab, y CAPOX (n=297) o FP (n=53) cada 3 semanas, en comparación con 346 pacientes tratados con placebo, trastuzumab, y CAPOX (n=298) o FP (n=48) cada 3 semanas [ver sección Estudios Clínicos (11.10)].

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue 9.2 meses (rango: 1 día a 33.6 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 3 pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y CAPOX o FP e incluyeron neumonitis en 2 pacientes y hepatitis en 1 paciente.

Se discontinuó la administración de KEYTRUDA debido a reacciones adversas en el 13% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA en ≥1% de los pacientes fueron neumonitis (2.0%) y neumonía (1.1%).

Las reacciones adversas que conllevaron a la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 71% de los pacientes; las reacciones adversas o anormalidades de laboratorio más comunes que conllevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2%) fueron neutropenia (21%), trombocitopenia (13%), diarrea (7%), neumonía (5%), anemia (4.9%), COVID-19 (3.1%), hipocalcemia (3.1%), fatiga/astenia (4.9%), disminución del apetito (4%), aumento de la AST (3.7%), aumento de la bilirrubina en sangre (4.6%), aumento de la ALT (2.9%), vómitos (2.6%), neumonitis (2.3%), pirexia (2.3%), aumento de creatinina en sangre (2%), y colitis (2%).

En el grupo de KEYTRUDA frente a placebo, hubo una diferencia de ≥ 5% en la incidencia entre pacientes tratados con KEYTRUDA frente al estándar de atención para diarrea (53% vs. 47%), erupción cutánea (35% frente a 28%), hipotiroidismo (11% frente a 5%), y neumonía (11% frente a 5%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los grupos.

Hubo una diferencia de ≥ 5% en la incidencia entre pacientes tratados con KEYTRUDA frente al estándar de atención para la disminución de leucocitos (60% frente a 54%), disminución del calcio (56% frente a 46%), disminución de linfocitos (59% frente a 51%), disminución del potasio (41% frente a 36%), aumento de la bilirrubina (33% frente a 25%), aumento de la creatinina (28% frente a 18%), y disminución de la glucosa (17% frente a 11%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los grupos.

*Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 negativo, metastásico o no extirpable localmente avanzado*

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 1572 pacientes con cáncer GEJ o gástrico HER2 negativo enrolados en el KEYNOTE-859, el cual incluyó a 785 pacientes tratados con KEYTRUDA de 200 mg y FP (n=106) o CAPOX (n=674) cada 3 semanas, en comparación con 787 pacientes que recibieron placebo y FP (n=107) o CAPOX (n=679) cada 3 semanas [ver sección Estudios Clínicos (11.10)].

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue 6.2 meses (rango: 1 día a 33.7 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas graves en >2% de los pacientes incluyeron neumonía (4.1%), diarrea (3.9%), hemorragia (3.9%) y vómitos (2.4%). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 8% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas infección (2.3 %) y tromboembolismo (1.3 %).

La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a reacciones adversas se produjo en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA en ≥1% fueron infecciones (1.8%) y diarrea (1.0%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 65% de los pacientes. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥2%) fueron neutropenia (21%), trombocitopenia (13%), diarrea (5.5%), fatiga (4.8%), infección (4.8%), anemia (4.5%), aumento de la AST (4.3%), aumento de la ALT (3.8%), aumento de la bilirrubina en sangre (3.3%), disminución del recuento de glóbulos blancos (2.2%), náuseas (2%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (2%) y vómitos (2%).

Los Cuadros 35 y 36 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-859, respectivamente.

**Cuadro 35: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-859**

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=785		Placebo y FP o CAPOX n=787	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Sistema Nervioso</b>				
Neuropatía periférica †	47	5	48	6
<b>Gastrointestinal</b>				
Náusea	46	3.7	46	4.4
Diarrea	36	6	32	5
Vómito	34	5	27	5
Dolor Abdominal‡	26	2.8	24	2.9
Constipación	22	0.5	21	0.8
<b>General</b>				
Fatiga§	40	8	39	9
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	29	3.3	29	2.5
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	25	3.1	22	1.8
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	20	2.8	19	2.7

\* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía

‡ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal a la palpación, dolor abdominal superior, malestar epigástrico, dolor gastrointestinal

§ Incluye astenia, fatiga

**Cuadro 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la basal y se presentaron en el ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-859**

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX		Placebo y FP o CAPOX	
	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Hematología</b>				
Anemia	65	15	69	13
Trombocitopenia	64	12	62	10
Neutropenia	63	25	58	20
Leucopenia	59	7	56	6
Linfopenia	57	20	51	16
<b>Bioquímica</b>				
Aumento del AST	57	4.7	48	3.6
Hipoalbuminemia	55	4.1	52	2.9
Hiperglicemia	53	6	52	4.6
Hipocalcemia	49	3.6	45	3.3
Aumento de la fosfatasa alcalina	48	6	41	5
Hiponatremia	40	13	40	12
Aumento del ALT	40	4.2	29	2.9
Hipocalcemia	35	10	27	9
Aumento de la bilirrubina	32	5	30	5
Hipofosfatemia	30	10	27	8
Hipomagnesemia	29	0.3	22	0.7
Aumento de creatinina	21	3.5	18	1.7
Hipercalcemia	20	3.7	18	2.9
INR aumentado	20	1.4	22	0

\* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una en el estudio: KEYTRUDA/FP o CAPOX (rango: 210 a 766 pacientes) y placebo/FP o CAPOX (rango: 190 a 762 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

## 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 (11.11)]. 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 discontinuado debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la discontinuación 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 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-590, respectivamente.

**Cuadro 37: 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† (%)
<b>Gastrointestinal</b>				
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
<b>Generales</b>				
Fatiga‡	57	12	46	9
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	44	4.1	38	5
<b>Investigaciones</b>				
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 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la basal y se presentaron en el ≥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 %
<b>Hematología</b>				
Anemia	84	21	87	25
Neutropenia	77	44	73	41
Leucopenia	73	21	73	17
Linfopenia	57	23	53	18
Trombocitopenia	43	5	46	8
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	56	7	55	6
Hiponatremia	53	19	53	19
Hipoalbuminemia	53	2.8	52	2.3
Aumento de creatinina	45	2.5	42	2.5
Hipocalcemia	44	3.9	37	2
Hipofosfatemia	37	9	31	10
Hipocalemia	30	12	34	15
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	1.9	29	1.7
Hipercalemia	28	3.6	28	2.5
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: 353 a 365 pacientes) y placebo / cisplatino / FU (rango: 347 a 359 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 (11.11)] 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 en Estadío III-IVA según la FIGO 2014 con Quimiorradioterapia**

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con CRT (cisplatino más terapia de radiación por haz externo [EBRT, según sus siglas en inglés] seguido por braquiterapia [BT, por sus siglas en inglés] en el KEYNOTE-A18, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1),

controlado con placebo en 597 pacientes con cáncer cervical en Estadío III-IVA según la FIGO 2014 [consulte la sección Estudios Clínicos (11.12)]. Doscientos noventa y cuatro pacientes recibieron KEYTRUDA en combinación con quimiorradioterapia y 303 pacientes recibieron placebo en combinación con quimiorradioterapia.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 20 meses (rango: 1 día a 32 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.4% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimiorradioterapia, incluidos 1 caso de cada uno (0.3%) de los siguientes eventos: perforación del intestino grueso, urosepsis, sepsis y hemorragia vaginal.

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 34% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimiorradioterapia. Ocurrieron reacciones adversas graves en  $\geq 1\%$  de los pacientes, incluida infección de las vías urinarias (3.1%), urosepsis (1.4%), y sepsis (1%).

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 9% de los pacientes. La reacción adversa más común ( $\geq 1\%$ ) que resultó en la discontinuación permanente fue diarrea (1%).

Las reacciones adversas que originaron la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 47% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que originaron la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron anemia (7%), COVID-19 (7%), positivo a la prueba de SARS-CoV-2 (4.8%), diarrea (4.1%), aumento de ALT (4.1%), aumento de AST (3.4%), disminución del recuento de neutrófilos (3.1%), e infección de las vías urinarias (2.7%).

En el Cuadro 39 y el Cuadro 40 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-A18.

**Cuadro 39: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cáncer cervical en Estadío III-IVA según la FIGO 2014 que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-A18**

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con quimiorradioterapia n=294		Placebo y quimiorradioterapia n=303	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinal</b>				
Náuseas	56	0	62	2.3
Diarrea	51	4.4	50	4.3
Vómitos	34	1.0	35	1.7
Estreñimiento	20	0	19	0.7
Dolor abdominal	13	1.0	14	1.7
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías urinarias†	35	4.8	34	5
COVID-19	10	0	7	1.0
<b>General</b>				
Fatiga‡	28	1.0	28	1.3
Pirexia	14	0.7	15	0
<b>Endocrino</b>				
Hipotiroidismo§	23	0.7	8	0
Hipertiroidismo	13	0.3	3.3	0
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	19	2.4	19	1.0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	18	0.7	17	0.3
<b>Renal y urinario</b>				
Disuria	12	0.3	12	0
<b>Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea¶	12	1.0	8	0.3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	11	0.7	11	0.7
<b>Sistema reproductivo</b>				
Dolor pélvico	11	1.0	14	1.7

\* Grados asignados según NCI CTCAE v5.0

† Incluye infección de las vías urinarias por pseudomonas, pielonefritis aguda, cistitis, infección de las vías urinarias por Escherichia

‡ Incluye fatiga, astenia

§ Incluye hipotiroidismo, hipotiroidismo autoinmune

¶ Incluye eritema multiforme, dermatitis, erupción medicamentosa, eccema, erupción cutánea, exfoliación cutánea, dermatitis bullosa, erupción cutánea máculo-papular, liquen plano, eccema dishidrótico, dermatitis acneiforme

**Cuadro 40: Anomalías de laboratorio que se agravaron con respecto a la basal y que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con cáncer cervical en Estadio III-IVA según la FIGO 2014 que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-A18**

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con quimiorradioterapia		Placebo con quimiorradioterapia	
	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	99	96	99	92
Leucopenia	96	48	94	49
Anemia	87	33	82	27
Neutropenia	76	33	76	33
Trombocitopenia	64	9	62	7
<b>Bioquímica</b>				
Hipomagnesemia	61	4.2	63	3.7
Hiponatremia	56	4.8	50	4.7
Aumento de AST	50	1.7	44	2.3
Aumento de ALT	49	3.1	46	1
Hipocalcemia	45	5	43	5
Hipocalcemia	44	15	41	11
Aumento de creatinina	44	7	46	6
Hipoalbuminemia	38	2.4	37	2.3
Aumento de fosfatasa alcalina	38	0.3	35	0.3
Hipercalemia	21	2.0	16	1

\* El porcentaje de anomalía de laboratorio está en función de la cantidad de pacientes que tuvieron tanto una medición de laboratorio basal y al menos una posbasal para cada parámetro: KEYTRUDA + quimiorradioterapia (rango: 288 a 293 pacientes) y placebo + quimiorradioterapia (rango: 299 a 301 pacientes)

<sup>†</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v5.0

#### *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 (11.12)]. 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 cardíaco, 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 41 y el Cuadro 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-826.

**Cuadro 41: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>‡</sup>	58	4.2	57	6
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	56	0	58	0
Erupción cutánea <sup>§</sup>	22	3.6	15	0.3
<b>General</b>				
Fatiga <sup>¶</sup>	47	7	46	6
<b>Gastrointestinal</b>				
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
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Artralgia	27	0.7	26	1.3
<b>Vascular</b>				
Hipertensión	24	9	23	11
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías urinarias	24	9	26	8

\* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

<sup>†</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

<sup>‡</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, parestesia

<sup>§</sup> Incluye erupción cutánea, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular

<sup>¶</sup> Incluye fatiga, astenia

**Cuadro 42: 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 <sup>†</sup> con o sin bevacizumab n=307		Placebo y quimioterapia <sup>†</sup> con o sin bevacizumab n=309	
	Todos los Grados <sup>‡</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados <sup>‡</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	80	35	77	33
Leucopenia	76	27	69	19
Neutropenia	73	43	62	32
Linfopenia	64	35	59	35
Trombocitopenia	57	19	53	15
<b>Bioquímica</b>				
Hiper glucemia	51	4.7	46	2.3
Hipoalbuminemia	46	1.4	37	5
Hiponatremia	39	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	4.1	31	5
Aumento de creatinina*	34	5	32	6
Hipocalcemia	29	7	26	7
Hipercalcemia	23	3.7	27	4.7



Hipercalcemia	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: 296 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 (11.12)], 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 %), fístula (4.1 %), hemorragia (4.1 %), e infecciones [excepto las infecciones del tracto urinario (UTI, por sus siglas en inglés) (4.1 %)]. Los Cuadros 43 y 44 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes de KEYTRUDA en el KEYNOTE-158.

### Cuadro 43: 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 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga†	43	5
Dolor‡	22	2.0
Pirexia	19	1.0
Edema periférico§	15	2.0
<b>Musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético¶	27	5
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea#	23	2.0
Dolor abdominal <sup>p</sup>	22	3.1
Náuseas	19	0
Vómitos	19	1.0
Estreñimiento	14	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	21	0
<b>Vasculares</b>		
Hemorragia <sup>β</sup>	19	5
<b>Infecciones</b>		
UTI <sup>α</sup>	18	6
Infección (excepto la UTI) <sup>α</sup>	16	4.1
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea <sup>δ</sup>	17	2.0
<b>Endocrinos</b>		
Hipotiroidismo	11	0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	11	2.0
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
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

<sup>p</sup> Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal en la parte inferior, dolor abdominal en la parte superior

<sup>β</sup> Incluye epistaxis, hematuria, hemoptisis, metrorragia, hemorragia rectal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal

<sup>α</sup> Incluye pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por pseudomonas, urosepsis

- <sup>e</sup> 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
- <sup>o</sup> Incluye dermatitis, erupción por medicamentos, eccema, eritema, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción máculo-papular.

**Cuadro 44: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>		
Anemia	54	24
Linfopenia	45	9
<b>Bioquímica</b>		
Hipoalbuminemia	44	5
Fosfatasa alcalina elevada	40	1.3
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
Hipocalemia	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)

<sup>†</sup> 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 (17% 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 (10% 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

### HCC previamente tratado

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en el KEYNOTE-394, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que incluyó pacientes con HCC previamente tratado. Se aleatorizó a los pacientes (2:1) y recibieron 200 mg de KEYTRUDA (n=299) o placebo (n=153) por vía intravenosa cada 3 semanas durante hasta 35 ciclos [consulte la sección Estudios Clínicos (11.13)].

La mediana de la duración de la exposición fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 27.3 meses) en el grupo de KEYTRUDA y 2.2 meses (rango: 1 día a 15.5 meses) en el brazo de placebo. KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 13% de los pacientes. La reacción adversa más común que resultó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue ascitis (2.3%). Las reacciones adversas que originaron la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 26% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que originaron la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron aumento de la bilirrubina en sangre (9%), aumento de AST (5%) y aumento de ALT (2%).

El Cuadro 45 y el Cuadro 46 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que reciben KEYTRUDA en el KEYNOTE-394.

**Cuadro 45: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-394**

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=299		Placebo n=153	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)
<b>General</b>				
Pirexia	18	0.7	14	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción†	18	0.7	7	0
Prurito	12	0	4	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea	16	1.7	9	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	15	0.3	9	0
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores	11	1.0	7	0.7
<b>Respiratorio, Torácico y Mediastinal</b>				
Tos	11	0	9	0
<b>Endocrino</b>				
Hipotiroidismo	10	0	7	0

\* Clasificado según NCI CTCAE v4.03

† Incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción pustular y ampollas.

**Cuadro 46: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-394**

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA		Placebo	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados† %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de AST	54	14	44	12
Aumento de bilirrubina	47	11	36	7
Aumento de ALT	47	7	32	4.6
Aumento de gamma-glutamyl transferasa (GGT)	40	20	39	15
Hipoalbuminemia	40	0.7	20	0.7
Aumento de fosfatasa alcalina	39	4.1	34	4
Hiperglicemia	36	3.3	26	1.4
Hiponatremia	36	11	28	5
Hipofosfatemia	30	6	17	4
Hipocalcemia	24	1.4	15	0.7
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	44	11	34	4.6
Anemia	36	7	30	3.3
Disminución de plaquetas	32	4.7	29	2
Leucopenia	30	1.3	21	0.7
Neutropenia	25	4.4	21	2

\* 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: 223 a 297 pacientes) y placebo (rango: 144 a 151 pacientes).

† Clasificado según NCI CTCAE v4.03

## BTC

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con gemcitabina y cisplatino se investigó en el KEYNOTE-966, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con BTC local avanzado, no extirpable o metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa en el entorno de la enfermedad avanzada [ver sección Estudios Clínicos (11.14)]. Un total de 1063 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg más quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (n=529) o placebo más quimioterapia con gemcitabina y con cisplatino (n=534) cada 3 semanas.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 6 meses (rango: 1 día a 28 meses).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más común que resultó en la interrupción permanente de KEYTRUDA ( $\geq 1\%$ ) fue neumonitis (1.3%).

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA en el 55% de los pacientes. La reacción adversa más común o anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron disminución del recuento de neutrófilos (18%), disminución del recuento de plaquetas (10%), anemia (6%), disminución del recuento de glóbulos blancos (4%), pirexia (3.8%), fatiga (3.0%), colangitis (2.8%), aumento de ALT (2.6%), aumento de AST (2.5%) y obstrucción biliar (2.3%).

En los grupos de KEYTRUDA más quimioterapia versus placebo más quimioterapia, hubo una diferencia de incidencia  $\geq 5\%$  de reacciones adversas entre pacientes tratados con KEYTRUDA versus placebo para la pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (21% frente a 13%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2.6%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los grupos.

Hubo una diferencia de  $\geq 5\%$  de incidencia en anomalías de laboratorio entre los pacientes tratados con KEYTRUDA más quimioterapia versus placebo más quimioterapia para la disminución de linfocitos (69% frente a 61%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los grupos.

### MCC

Entre los 105 pacientes con MCC enrolados en el KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913 [ver sección Estudios Clínicos (11.15)], la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue 6.3 meses (intervalo: 1 día a 28 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 incluyó incremento de lipasa (17%).

### 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 (11.16)]. 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  $\geq 40$  mg una vez al día para una reacción adversa mediada por el sistema inmune.

Los Cuadros 47 y 48 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib en el KEYNOTE-426.

**Cuadro 47: 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 <sup>*</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>†</sup>	56	11	45	5
Náuseas	28	0.9	32	0.9
Estreñimiento	21	0	15	0.2
<b>Generales</b>				
Fatiga/astenia	52	5	51	10
<b>Vasculares</b>				
Hipertensión <sup>‡</sup>	48	24	48	20
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatotoxicidad <sup>§</sup>	39	20	25	4.9
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	35	0.2	32	0.2
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	30	2.8	29	0.7
<b>Piel y del tejido subcutáneo</b>				
Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	28	5	40	3.8
Estomatitis/inflamación de la mucosa	27	1.6	41	4
Erupción <sup>¶</sup>	25	1.4	21	0.7
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
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 48: Anormalidades de Laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y que ocurrieron en  $\geq 20\%$  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 <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
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
Hipercalcemia	27	0.7	15	1.9
Hipofosfatemia	26	6	49	17
Fosfatasa alcalina elevada	26	1.7	30	2.7
Hipocalcemia <sup>‡</sup>	22	0.2	29	0.7
Aumento de bilirrubina en la sangre	22	2.1	21	1.9
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado <sup>§</sup>	22	1.2	14	0
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	33	11	47	9
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 421 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 (11.16)]. 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  $\geq 40$  mg diarios, por una reacción adversa mediada por el sistema inmune.

Los cuadros 49 y 50 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

**Cuadro 49: 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 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga*	63	9	56	8
<b>Gastrointestinales</b>				
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
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Trastornos musculoesqueléticos ¶	58	4	41	3
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo #	57	1	32	0
<b>Vasculares</b>				
Hipertensión ¢	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos <sup>§</sup>	27	5	26	4
<b>Metabolismo</b>				
Disminución del apetito <sup>§</sup>	41	4	31	1
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Erupción <sup>§</sup>	37	5	17	1
Síndrome de eritrodistsia palmoplantar <sup>§</sup>	29	4	38	4
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	30	8	9	0.3
<b>Respiratorias, Torácicas y del mediastino</b>				
Disfonía	30	0	4	0
<b>Renales y urinarias</b>				
Proteinuria <sup>§</sup>	30	8	13	3
Lesión renal aguda ¶	21	5	16	2
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatotoxicidad <sup>§</sup>	25	9	21	5
<b>Sistema nervioso</b>				
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

<sup>a</sup> Incluye disminución del apetito, saciedad temprana

<sup>b</sup> Incluye erupción genital, erupción en el sitio de la perfusión, erupción del pene, erupción perineal, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular

<sup>c</sup> Incluye eritema palmar, síndrome de eritrodistesia palmoplantar, eritema plantar

<sup>d</sup> Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, proteinuria

<sup>e</sup> 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

<sup>f</sup> 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-glutamyl 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 50: 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 %†
<b>Bioquímica</b>				
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
Albumina 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
Hipercalcemia	21	1	11	1
<b>Hematología</b>				
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 posbasal 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 perfusión intravenosa cada 3 semanas (n=488) o placebo (n=496) hasta por un año [ver sección Estudios Clínicos (11.16)]. 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 51 y 52 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 51: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>‡</sup>	41	1.2	36	0.6
<b>General</b>				
Fatiga <sup>§</sup>	40	1.2	31	0.2
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Erupción <sup>¶</sup>	30	1.4	15	0.4
Prurito	23	0.2	13	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea <sup>#</sup>	27	2.7	23	0.2
Náuseas	16	0.4	10	0
Dolor abdominal <sup>‡</sup>	11	0.4	13	0.2
<b>Endocrina</b>				
Hipotiroidismo	21	0.2	3.6	0
Hipertiroidismo	12	0.2	0.2	0
<b>Respiratoria, torácica y mediastínica</b>				
Tos <sup>§</sup>	17	0	12	0
<b>Sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>‡</sup>	15	0.2	13	0
<b>Hepatobiliar</b>				
Hepatotoxicidad <sup>¶</sup>	14	3.7	7	0.6
<b>Renal y urinaria</b>				
Lesión renal aguda <sup>¶</sup>	13	1.2	10	0.2

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

<sup>†</sup> Grados según los CTCAE de NCI, versión 4.0

<sup>‡</sup> 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

<sup>§</sup> Incluye astenia, fatiga

<sup>¶</sup> 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 asteatósico, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

<sup>#</sup> Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, movimientos intestinales frecuentes, enteritis

<sup>‡</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal

<sup>§</sup> Incluye síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos productiva, tos

<sup>‡</sup> Incluye cefalea tensional, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, migraña con aura

<sup>¶</sup> 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, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, aumento en la prueba de la función hepática, aumento de las transaminasas, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de la bilirrubina conjugada

<sup>¶</sup> 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 52: Anomalías de laboratorio seleccionadas\* que se agravaron con respecto a la basal y que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en el KEYNOTE-564**

Prueba de laboratorio <sup>†</sup>	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglicemia	48	8	45	4.5
Aumento de la creatinina	39	1.1	28	0.2
Aumento de INR	29	1.0	20	0.9
Hiponatremia	21	3.3	13	1.9
Aumento de ALT	20	3.6	11	0.2
<b>Hematología</b>				
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=199 y placebo n=224.

‡ Grados según los CTCAE de NCI, versión 4.03

## Carcinoma endometrial

### *Carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente*

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel y carboplatino) se investigó en KEYNOTE 868, un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que inscribió pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente [consulte Estudios clínicos (11.17)]. Un total de 759 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos (n=382) o placebo y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de placebo hasta 14 ciclos. (n=377). La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 24,0 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con el 19 % de los pacientes que recibieron placebo en combinación con quimioterapia.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,6 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluido COVID-19 (0,5 %) y paro cardíaco (0,3 %).

KEYTRUDA se suspendió por una reacción adversa en el 14% de los pacientes. Se requirió una reducción de la dosis de quimioterapia en el 29 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con el 23 % de los pacientes que recibieron placebo en combinación con quimioterapia. No hubo diferencias clínicamente significativas en las interrupciones o discontinuaciones de la quimioterapia entre los brazos.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia fueron generalmente similares a las observadas con KEYTRUDA solo o quimioterapia sola, con la excepción de erupción cutánea (33% de todos los grados; 2,9% de los grados 3-4).

*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 (11.17)]. 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 53 y 54 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 53: 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 (%)
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>†</sup>	67	0.9	0.9	0
<b>Vasculares</b>				
Hipertensión <sup>‡</sup>	67	39	6	2.5
Eventos hemorrágicos <sup>§</sup>	25	2.6	15	0.9
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>¶</sup>	58	11	54	6
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>#</sup>	55	8	20	2.8
Náuseas	49	2.9	47	1.5
Vómitos	37	2.3	21	2.2
Estomatitis <sup>‡</sup>	35	2.6	26	1.2
Dolor abdominal <sup>‡</sup>	34	2.6	21	1.2
Estreñimiento	27	0	25	0.6
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Trastornos musculoesqueléticos <sup>‡</sup>	53	5	27	0.6
<b>Metabolismo</b>				
Disminución del apetito <sup>‡</sup>	44	7	21	0
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	34	10	6	0.3
<b>Renales y urinarias</b>				
Proteinuria <sup>‡</sup>	29	6	3.4	0.3
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías urinarias <sup>‡</sup>	31	5	13	1.2
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	26	0.6	9	0.3
<b>Respiratorias, torácicas y del mediastino</b>				
Disfonía	22	0	0.6	0
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Eritrodermia palmoplantar <sup>‡</sup>	23	2.9	0.9	0
Erupción <sup>‡</sup>	20	2.3	4.9	0

\* Grados según NCI CTCAE v4.03

<sup>†</sup> Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante de la tiroides en sangre elevada, tiroiditis, hipotiroidismo secundario

<sup>‡</sup> Incluye hipertensión, presión arterial elevada, hipertensión secundaria, presión arterial anormal, encefalopatía hipertensiva, fluctuación de la presión arterial

<sup>§</sup> 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

<sup>¶</sup> 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
- β Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, blandura abdominal, malestar epigástrico
- à 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
- è Incluye disminución del apetito, saciedad temprana
- ó Incluye proteinuria, proteína presente en la orina, hemoglobinuria
- º Incluye infección de las vías urinarias, cistitis, pielonefritis
- ŷ Incluye síndrome de eritrodístesia 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 54: 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 <sup>†</sup>	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)			
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib		Doxorubicina o Paclitaxel	
	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Bioquímica</b>				
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	46	0	27	1.3
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
Hipercalcemia	23	2.4	12	1.2
Creatinina quinasa elevada	19	3.7	7	0
Bilirrubina elevada	18	3.6	6	1.6
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	51	18	66	23
Trombocitopenia	50	8	30	4.7
Anemia	49	8	84	14
Leucopenia	43	3.5	83	43
Neutropenia	34	8	80	60

\* Con un incremento de al menos un grado con respecto a la basal

<sup>†</sup> El porcentaje de anormalidades 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).

<sup>‡</sup> 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 (11.17)] 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 (11.18)]. 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 (11.19)], 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 (11.20)].

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 55 y 56 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-522.

**Cuadro 55: 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 <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados <sup>†</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	70	8	66	3.9
Pirexia	28	1.3	19	0.3
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	67	3.7	66	1.8
Estreñimiento	42	0	39	0.3
Diarrea	41	3.2	34	1.8

Estomatitis <sup>§</sup>	34	2.7	29	1
Vómitos	31	2.7	28	1.5
Dolor abdominal <sup>¶</sup>	24	0.5	23	0.8
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Alopecia	61	0	58	0
Erupción <sup>#</sup>	52	5	41	0.5
<b>Sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>p</sup>	41	3.3	42	2.3
Cefalea	30	0.5	29	1
<b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>				
Artralgia	29	0.5	31	0.3
Mialgia	20	0.5	19	0
<b>Respiratorias, torácicas y del mediastino</b>				
Tos <sup>§</sup>	26	0.1	24	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	23	0.9	17	0.3
<b>Psiquiátricos</b>				
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 bullosa, 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

<sup>p</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica

<sup>§</sup> Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

**Cuadro 56: 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 <sup>†</sup> /KEYTRUDA		Placebo con quimioterapia <sup>†</sup> /Placebo	
	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>‡</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Hematología</b>				
Anemia	97	22	96	19
Leucopenia	93	41	91	32
Neutropenia	88	62	89	62
Linfopenia	79	28	74	22
Trombocitopenia	57	10	56	8
<b>Bioquímica</b>				
ALT elevada	70	9	67	3.9
AST elevada	65	6	56	1.5
Hiperglucemia	63	4.3	61	2.8
Fosfatasa alcalina elevada	37	1	35	0.5
Hiponatremia	35	9	25	4.6
Hipoalbuminemia	34	1.0	30	1.3
Hipocalcemia	31	2.2	28	3.1
Hipocalemia	31	6	22	2.8
Hipofosfatemia	20	6	15	4.2

\* 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: 762 a 777 pacientes) y placebo en combinación con quimioterapia seguido de placebo (rango: 381 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 (11.20)]. 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 57 y 58 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-355.

**Cuadro 57: 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 <sup>*</sup> (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados <sup>*</sup> (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	48	5	49	4.3
<b>Gastrointestinales</b>				
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
<b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>				
Alopecia	34	0.8	35	1.1
Rash <sup>‡</sup>	26	2	16	0
<b>Respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>§</sup>	23	0	20	0.4
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	21	0.8	14	0.4
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea <sup>¶</sup>	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 58: Anormalidades de Laboratorio que empeoraron con respecto a la basal y se produjeron en  $\geq 20\%$  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 <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %	Todos los grados <sup>†</sup> %	Grados 3-4 %
<b>Hematología</b>				
Anemia	90	20	85	19
Leucopenia	85	39	86	39
Neutropenia	78	50	79	53
Linfopenia	73	28	71	19
Trombocitopenia	54	19	53	21
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de ALT	60	11	58	8
Aumento de AST	57	9	55	6
Hiperglicemia	52	4.4	51	2.2

Hipoalbuminemia	36	2.0	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
Hipocalemia	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 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.

*Gastrointestinal: Insuficiencia pancreática exocrina*

*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* (11.1), (11.5), (11.6), (11.8), (11.15), (11.18)].

En el KEYNOTE-051, 173 pacientes pediátricos (65 pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años y 108 pacientes pediátricos de 12 a 17 años) con linfoma melanoma avanzado o tumores sólidos positivos a PD-L1 o MSI-H 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 25 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron con una tasa mayor de  $\geq 10\%$  en pacientes pediátricos en comparación con adultos incluyeron pirexia (33%), vómitos (29%), cefalea (25%), dolor abdominal (23 %), disminución del recuento de linfocitos (13 %) y disminución del recuento de glóbulos blancos (11 %). 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 (28%), trombocitopenia (22%), y anemia 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 Estadío IB (T2a  $\geq 4$  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.

De los 564 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina, el 44% (n=247) tenía entre 65 y 74 años y el 26% (n=144)

tenía 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o en la eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes. Los pacientes de 75 años o más tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina experimentaron una incidencia más alta de reacciones adversas fatales que los pacientes más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas fatales fue de 4% en pacientes más jóvenes que de 75 años y 7% en pacientes de 75 años o más.

De los 432 pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con axitinib en el ensayo KEYNOTE-426, el 40% tenían 65 años o más. No se informó ninguna diferencia general en seguridad o eficacia entre pacientes  $\geq$  65 años y menores.

De los 294 pacientes adultos con cáncer cervical en Estadío III-IVA según la FIGO 2014 que fueron tratados con KEYTRUDA en combinación con CRT en el KEYNOTE-A18, 42 (14%) tuvieron 65 años o más. No se observó diferencia general en la seguridad entre pacientes  $\geq$  65 años de edad y 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.

En modelos de tumores de ratón singénicos, el tratamiento combinado de un anticuerpo bloqueador de PD-1 y el inhibidor quinasa de lenvatinib disminuyó los macrófagos asociados a tumores, aumentó las células T citotóxicas activadas, y redujo crecimiento tumoral en comparación con cualquiera de los tratamientos solos.

### 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 y 400 mg cada 6 semanas, independientemente del tipo de cáncer según los datos observados en pacientes adultos con melanoma, cHL y PMBCL.

### 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 ( $C_{\text{máx.}}$ ), concentración mínima ( $C_{\text{min.}}$ ) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estable ( $AUC_{\text{ss}}$ ) 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 m<sup>2</sup>), insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total  $\leq 3$  veces el ULN y cualquier AST), o carga tumoral. El impacto de la insuficiencia hepática severa (bilirrubina total  $>3$  veces el ULN y cualquier AST) 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.

## **9.4 INMUNOGENICIDAD**

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas (ADA, por sus siglas en inglés) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos en esta sección con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos los de KEYTRUDA o de otros productos de pembrolizumab.

Los niveles mínimos de pembrolizumab interfieren con los resultados del ensayo electroquimioluminiscente (ECL, por sus siglas en inglés); por lo tanto, se realizó un análisis de subgrupos en los pacientes tratados con KEYTRUDA con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de ADA. En estudios clínicos en pacientes tratados con KEYTRUDA a una dosificación 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 dieron positivo para el tratamiento anticuerpos antipembrolizumab emergentes, de los cuales 6 (0.5%) pacientes tenían anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No se han identificado efectos clínicamente significativos de ADA sobre la farmacocinética de pembrolizumab o sobre el riesgo de reacciones de perfusión. Debido a la baja incidencia de ADA, el efecto de estos ADA sobre la efectividad de KEYTRUDA es desconocido.

## **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).

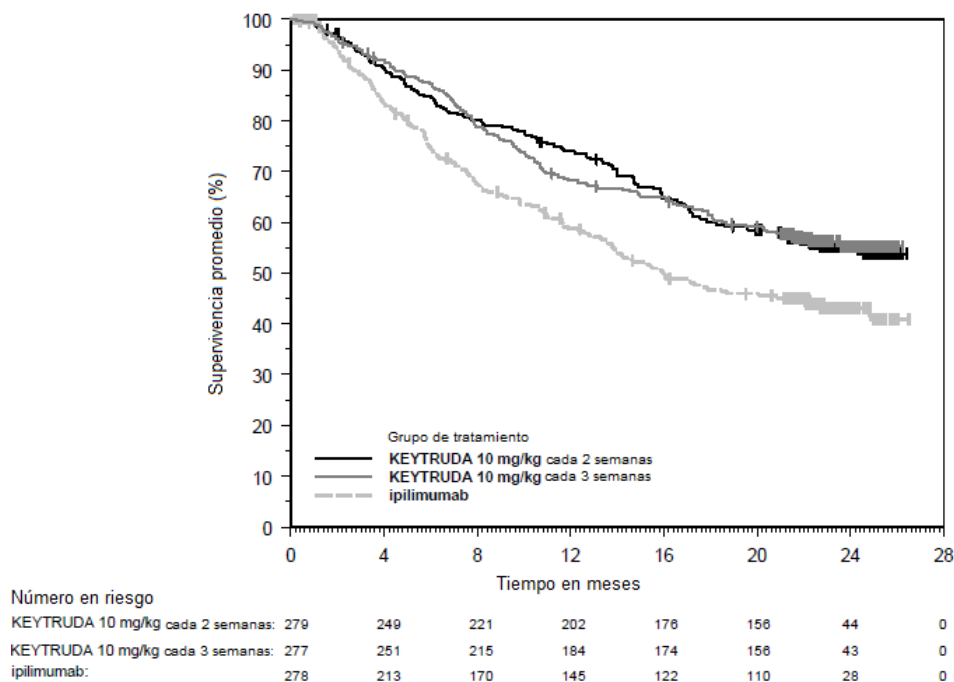
Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 18 a 89); 60% de sexo masculino; 98% de raza blanca; 66% no tenían terapia sistémica previa para enfermedad metastásica; 69% de ECOG PS de 0; 80% tenían melanoma positivo a PD-L1, 18% tenían melanoma negativo a PD-L1, 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 59 y en la Figura 1.

**Cuadro 59: 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
<b>OS</b>			
Muertes (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.004	<0.001	---
<b>PFS según BICR</b>			
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
Valor p (rango logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
<b>Mejor respuesta objetiva según BICR</b>			
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%

\* Cociente de riesgos instantáneos (HR) (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\***

\* 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/m<sup>2</sup> de dacarbazina intravenosa cada 3 semanas (26%), 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de paclitaxel intravenoso cada 3 semanas por cuatro ciclos luego carboplatino con AUC de 5 mg/mL/min más 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m<sup>2</sup> 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 [ $\geq 110\%$  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 60 y en la Figura 2.

**Cuadro 60: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-002**

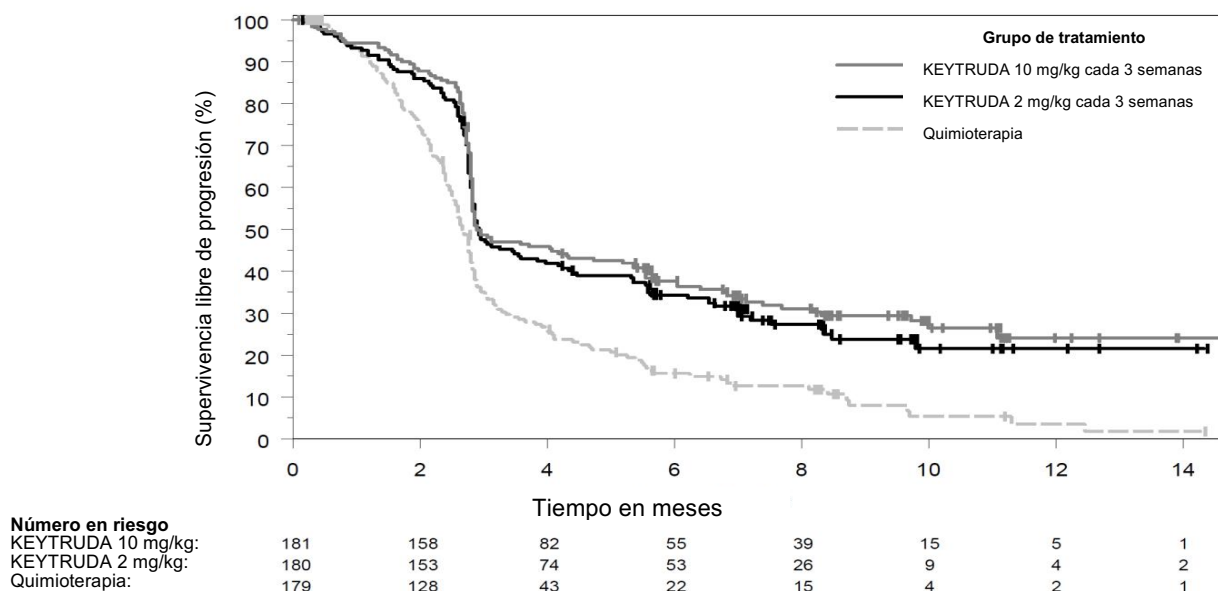
Criterio de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
<b>PFS</b>			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC del 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	---
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
<b>OS†</b>			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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)
<b>Tasa de respuesta objetivo</b>			
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%

\* Cociente de riesgos instantáneos (HR) (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**



### 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 ( $\geq 12$  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. La supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS, por sus siglas en inglés), definida como la diseminación del tumor a órganos distantes o ganglios linfáticos distantes, fue una medida de resultado de eficacia adicional. 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 y DMFS de los pacientes aleatorizados para el brazo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de la eficacia se resumen en el Cuadro 61 y en la Figura 3.

**Cuadro 61: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-716**

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas n=487	Placebo n=489
<b>RFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*† (IC del 95%)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor p†	0.0132‡	
<b>DMFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	63 (13%)	95 (19%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*† (IC del 95%)	0.64 (0.47, 0.88)	
Valor p†	0.0058§	

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

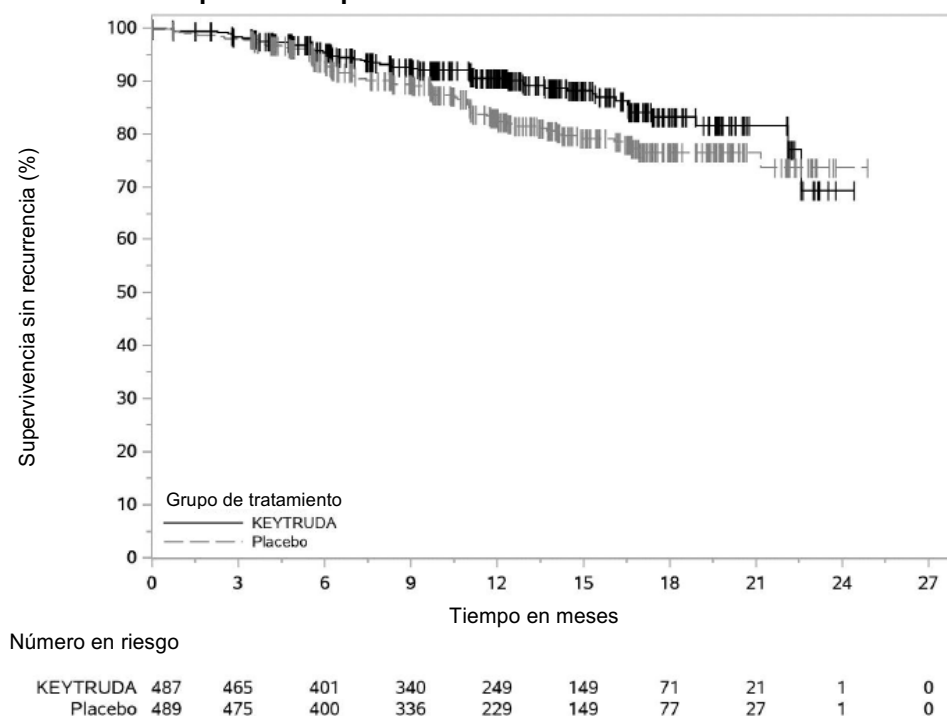
† Con base en una prueba estratificada de orden logarítmico según los estadios del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), 8<sup>va</sup> edición

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

§ El valor p se compara con 0.0256 del alfa asignado para este análisis provisional.

NR = No se alcanzó

**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, 7<sup>a</sup>. 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. El DMFS en toda la población y en la población con tumores positivos para PD-L1 fueron medidas de resultado de eficacia adicionales. DMFS se definió como una diseminación del tumor a órganos distantes o ganglios linfáticos distantes. 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 y DMFS para los pacientes aleatorizados al grupo de KEYTRUDA en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 62 y en la Figura 4.

**Cuadro 62: Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-054**

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	20.4 (16.2, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*† (IC del 95%)	0.57 (0.46, 0.70)	
Valor p† (registro-rango)	<0.001‡	
<b>DMFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.6, NR)	40.0 (27.7, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*† (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor p† (registro-rango)	<0.0001§	

\* En función del modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

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

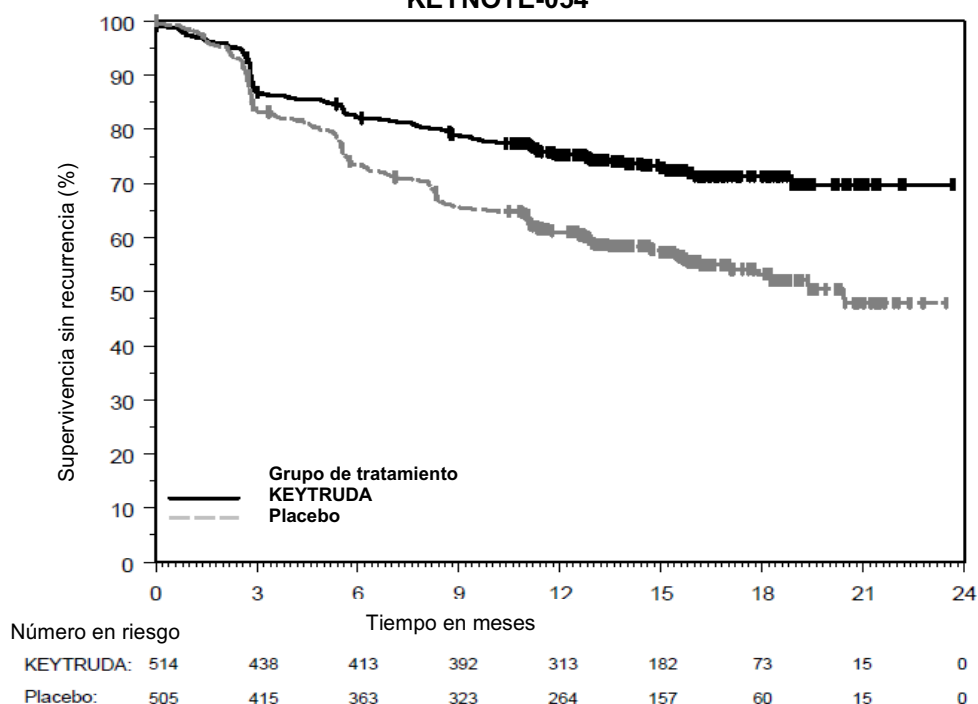
‡ El valor p se compara con 0.016 del alfa asignado para este análisis provisional

§ El valor p se compara con 0.028 del alfa asignado para este análisis

NR = No se alcanzó

Para los pacientes con tumores positivos a PD-L1, el RFS HR fue de 0.54 (IC del 95 %: 0.42, 0.69);  $p < 0.0001$ . Para pacientes con tumores positivos a PD-L1, el DMFS HR fue 0.61 (IC del 95 %: 0.49, 0.76);  $p < 0.0001$ . El beneficio RFS y DMFS 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/m<sup>2</sup> y la elección del investigador entre el cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y la opción elegida por el investigador entre cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 63 y en la Figura 5 se presenta el resumen de los resultados de la eficacia para KEYNOTE-189.

**Cuadro 63: 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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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

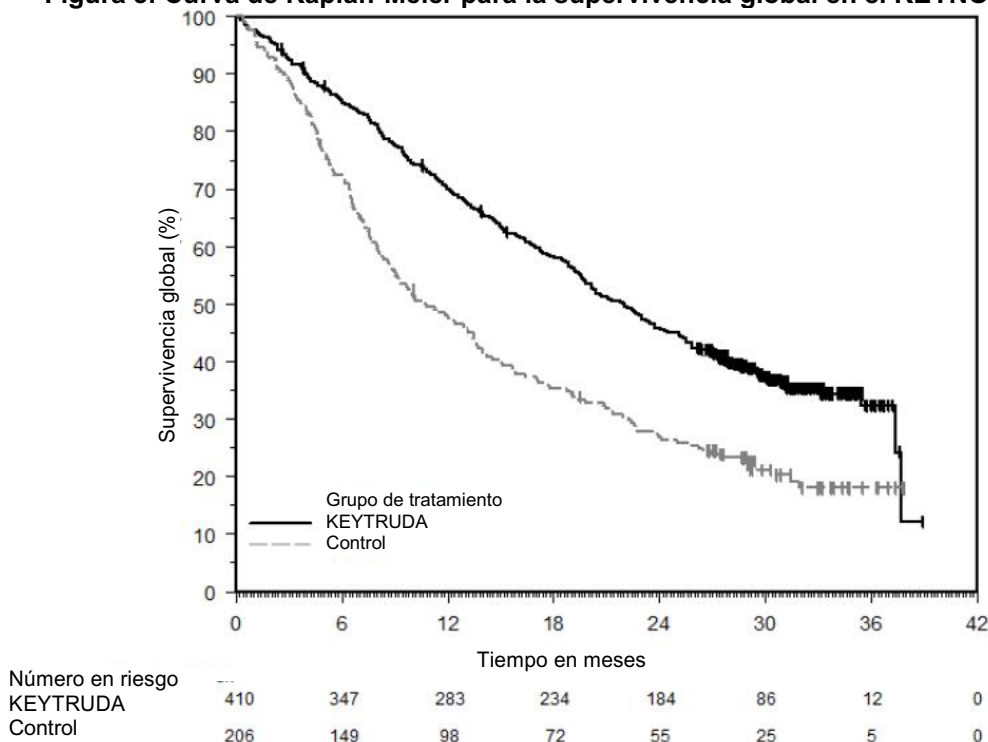
‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva según se confirme como respuesta completa o respuesta parcial

§ 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 se alcanzó

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/m<sup>2</sup> el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m<sup>2</sup> 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 64 y en la Figura 6 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-407.

**Cuadro 64: 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
<b>OS</b>		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor p†	0.0017	
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor p†	<0.0001	
	<b>n=101</b>	<b>n=103</b>
<b>Tasa de Respuesta Objetiva ‡</b>		
ORR (IC del 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (IC del 95%)	23.6% (9.9, 36.4)	
Valor p§	0.0008	
<b>Duración de la respuesta ‡</b>		
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

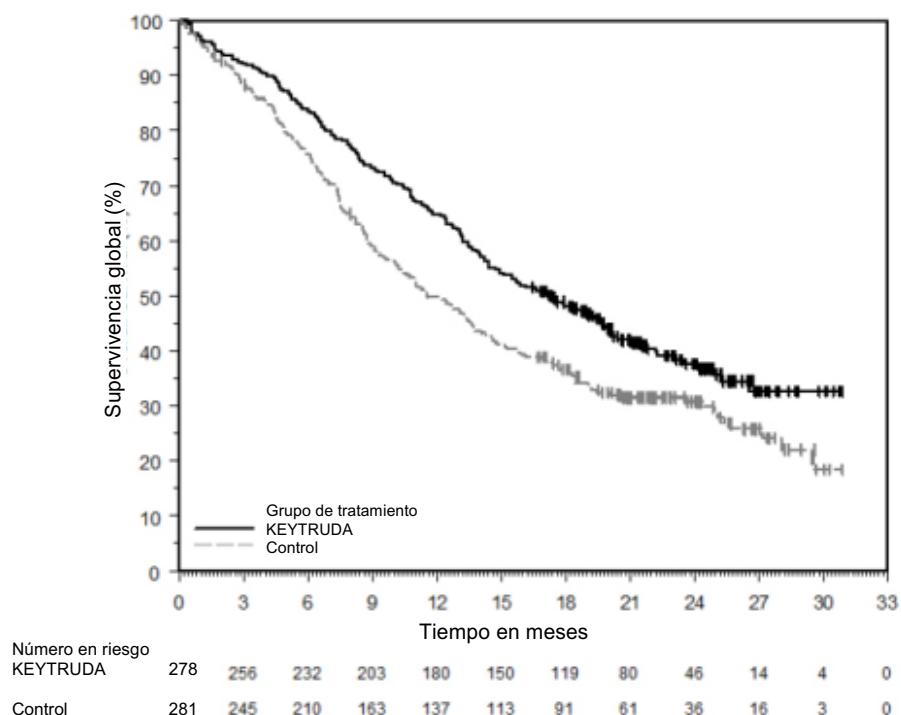
‡ Se realizó el análisis primario de ORR y el análisis de DoR con los primeros 204 pacientes enrolados

§ 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).

**Figura 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 con expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) 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 Estadío 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 65 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 65: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS  $\geq 1\%$  y TPS  $\geq 50\%$ ) en el KEYNOTE-042**

(TPS $\geq 1\%$ y TPS $\geq 50\%$ ) en el RETROTE-042				
	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
Criterio de valoración				
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.81 (0.71, 0.93)		0.69 (0.56, 0.85)	
Valor p <sup>†</sup>	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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*,‡ (IC del 95%)	1.07 (0.94, 1.21)		0.82 (0.68, 0.99)	
Valor p <sup>†</sup>	.‡		NS <sup>§</sup>	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR <sup>‡</sup> (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 $\geq 12$ meses <sup>¶</sup>	47%	16%	42%	17%
% con duración $\geq 18$ meses <sup>¶</sup>	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

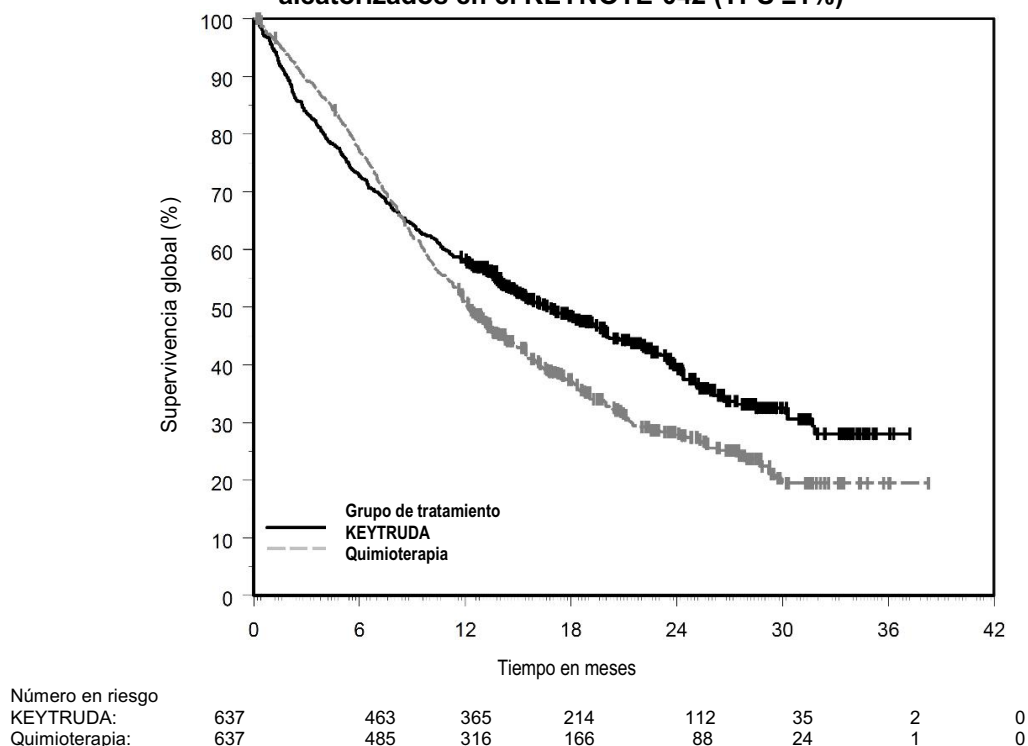
§ No significativo en comparación con un límite de valor p de 0.0291

¶ 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 Cociente de riesgos instantáneos (HR) 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%)**



#### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed cada 3 semanas y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 1250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en los días 1 y 8, y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos;
- 1250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 66 y la Figura 8 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-024.

**Cuadro 66: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0.001	
<b>OS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	0.005‡	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
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+)

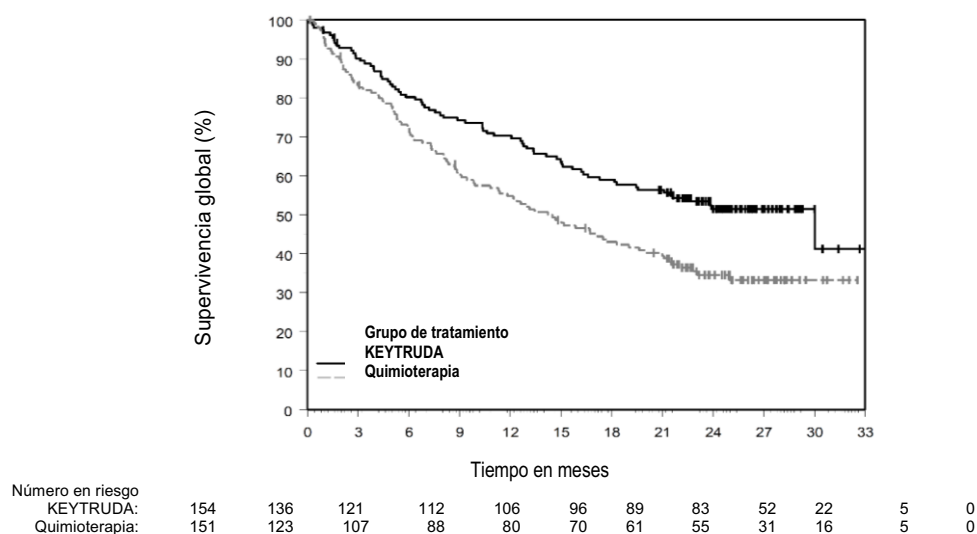
\* Basado en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado para el análisis provisional

† 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\***



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

#### NSCLC con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1%) previamente tratado

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 requiriera 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/m<sup>2</sup> 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 67 y 68 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 67: 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 <sup>2</sup> cada 3 semanas n=152
<b>OS</b>			
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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	---
<b>PFS</b>			
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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	---
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>			
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+)

\* Cociente de riesgos instantáneos (HR) (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 68: Resultados de la eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS  $\geq$  1%) en el KEYNOTE-010**

Criterio de valoración	KEYTRUDA	KEYTRUDA	DOCETAXEL 75 mg/m <sup>2</sup> cada
------------------------	----------	----------	--

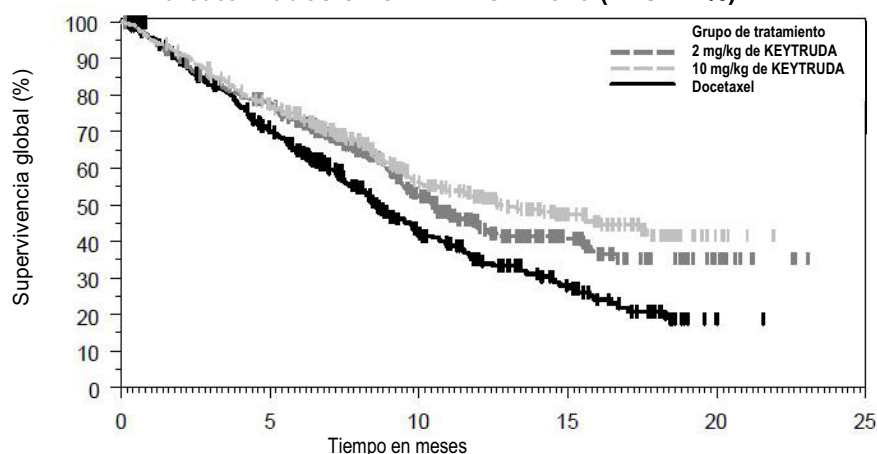
	2 mg/kg cada 3 semanas n=344	10 mg/kg cada 3 semanas n=346	3 semanas n=343
<b>OS</b>			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0.001	<0.001	---
<b>PFS</b>			
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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	---
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>			
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+)

\* Cociente de riesgos instantáneos (HR) (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						
2 mg/kg de KEYTRUDA:	344	259	115	49	12	0
10 mg/kg de KEYTRUDA:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

#### Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del NSCLC extirpable

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y continuada con tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia fue investigado en el KEYNOTE-671 (NCT03425643), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 797 pacientes con NSCLC en Estadio II, IIIA o IIIB (N2) extirpable y no tratado previamente por AJCC 8<sup>va</sup> edición. Los pacientes fueron enrolados independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento, una condición médica que requirió inmunosupresión, o antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis que requirió esteroides fueron inelegible. La aleatorización se estratificó por estadio (II vs. III), expresión de PD-L1 del tumor (TPS ≥50% o <50%), histología (escamosa vs. no escamosa) y región geográfica (Asia oriental vs. Asia no oriental).

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

- Grupo de tratamiento A: KEYTRUDA neoadyuvante 200 mg el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 o gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8 de cada ciclo

de 21 días para hasta 4 ciclos. Dentro de las 4 a 12 semanas posteriores a la cirugía, KEYTRUDA 200 mg fue administrado cada 3 semanas por hasta 13 ciclos.

- Grupo de tratamiento B: placebo neoadyuvante el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 o gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Dentro de las 4 a 12 semanas posteriores a la cirugía, se administró placebo cada 3 semanas por hasta 13 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante perfusión intravenosa. Tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta completar el tratamiento (17 ciclos), la progresión de la enfermedad que impidió la cirugía, recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante, progresión de la enfermedad para aquellos que no se sometieron a cirugía o tuvo resección incompleta y entró en fase adyuvante, o toxicidad inaceptable.

La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio, en la Semana 7 y en la Semana 13 en la fase neoadyuvante y dentro de las 4 semanas previas al inicio de la fase adyuvante. Tras el inicio de la fase adyuvante, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 16 semanas hasta el final del Año 3, y luego cada 6 meses después.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de KEYTRUDA en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la OS y la supervivencia libre de eventos (EFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la tasa de respuesta patológica principal (mPR) según la evaluación de una revisión patológica independiente y ciega.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 26 a 83); 45% de 65 años o más y el 7% tiene 75 años o más; 71% hombres; 61% raza blanca, 31% raza asiática, 2% raza negra, 4% raza no informada; 9% hispanos o latinos; 63% ECOG PS de 0 y 37% ECOG PS de 1. Treinta por ciento tenía Etapa II y 70% tenía enfermedad en Etapa III; el 33% tenía TPS ≥50% y el 67% tenía TPS <50%; el 43% tenía tumores con histología escamosa y el 57% tenían tumores con histología no escamosa; el 31% eran de la región de Asia Oriental.

Ochenta y uno por ciento de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino recibieron cirugía definitiva en comparación con el 76% de los pacientes en el grupo de placebo en combinación con quimioterapia que contiene platino.

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la OS y la EFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino seguida de KEYTRUDA como monoterapia en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia que contienen platino seguida de placebo solo.

El Cuadro 69 y la Figura 10 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-671.

**Cuadro 69: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-671**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg/kg cada 3 semanas com quimioterapia/ KEYTRUDA n=397	Placebo com quimioterapia/ Placebo n=400
<b>OS</b>		
Número de pacientes con evento (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valor p <sup>‡§</sup>	0.0103	
<b>EFS</b>		
Número de pacientes con evento (%)	139 (35%)	205 (51%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NR (34.1, NR)	17.0 (14.3, 22.0)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.58 (0.46, 0.72)	
Valor p <sup>‡§</sup>	<0.0001	

\* Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

<sup>†</sup> Basado en el modelo de regresión de Cox con tratamiento como un covariante estratificado por etapas, expresión tumor PD-L1, histología y región geográfica.

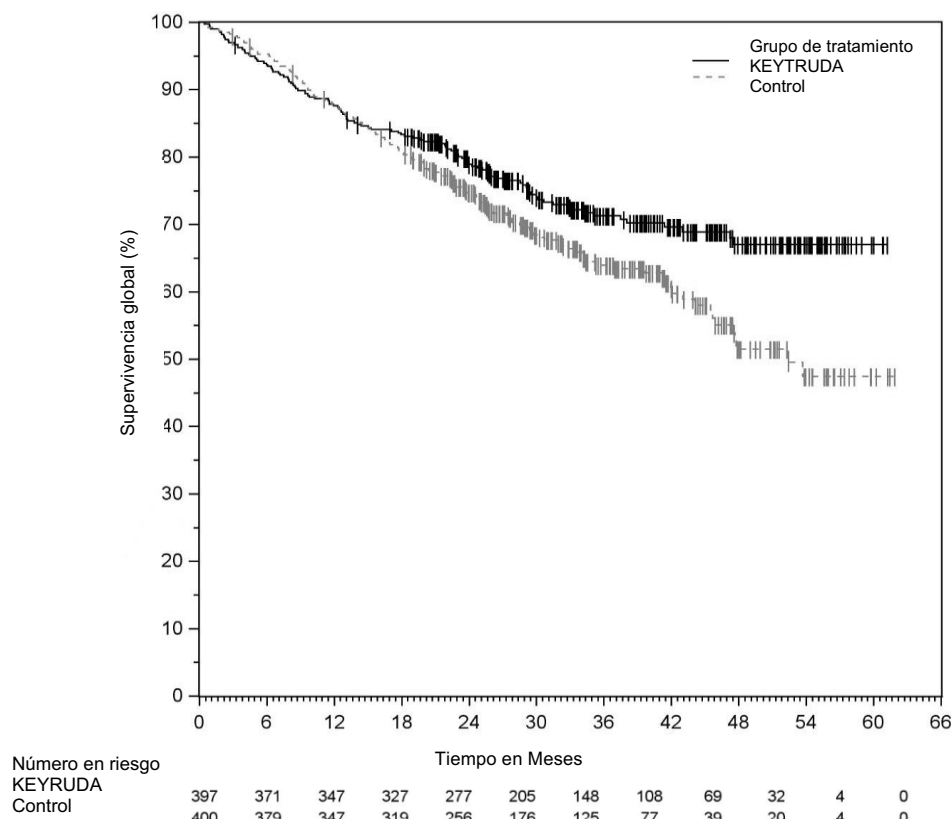
<sup>‡</sup> Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado.

§ Comparado a un límite de Valor-p bilateral de 0.0109

¶ Comparado a un límite de Valor-p bilateral de 0.0092

NR = No se alcanzó

**Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia general en el KEYNOTE-671**



El ensayo demostró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de pCR (18.1% vs. 4.0%;  $p < 0.0001$ ) y tasa de mPR (30.2% vs. 11.0%;  $p < 0.0001$ ).

#### 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  $\geq 4$  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  $\geq 50$ %) 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.

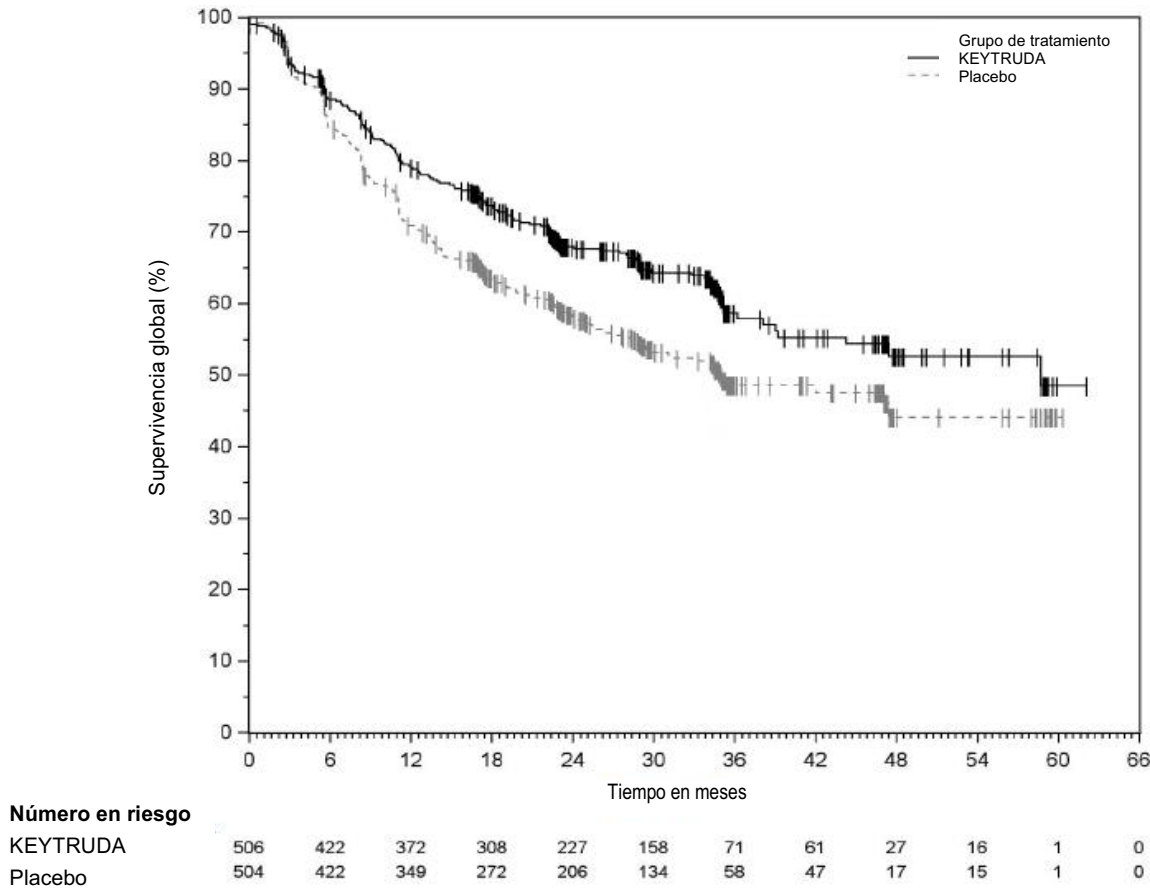
En el Cuadro 70 y la Figura 11 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-091 en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

**Cuadro 70: 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
<b>DFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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 11: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin enfermedad en el KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante**



### 11.3 Mesotelioma pleural maligno

#### Tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable con pemetrexed y quimioterapia con platino

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-483 (NCT02784171), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de control activo que incluyó a 440 pacientes con MPM avanzado o metastásico irresecable y sin terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada/metastásica. Los pacientes fueron incluidos independientemente de la expresión de PD-L1 tumoral. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requerían terapia sistémica dentro de los 3 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requería inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por subtipo histológico (epitelioide vs. no epitelioide). 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 con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino con AUC 5 a 6 mg/mL/min en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia en el Día 1.
- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino con AUC 5 a 6 mg/mL/min en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad según lo determinado por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1 modificado para mesotelioma (mRECIST), toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas durante 18 semanas, seguida de cada 12 semanas a partir de entonces. La principal medida de resultado de eficacia fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, según lo evaluado por BICR según mRECIST.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 70 años (77% de 65 años o más); 76% hombres; 79% blancos, 21% raza no informada o desconocida; 2% hispanos o latinos; y 53% estado funcional ECOG de 1. El setenta y ocho por ciento tenía histología epitelioide y el 22% tenía histología no epitelioide; el 60 % tenía tumores con PD-L1 CPS ≥1 y el 30 % tenía tumores con PD-L1 CPS <1.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comparada con los pacientes aleatorizados a quimioterapia sola. El cuadro 71 y la Figura 12 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-483.

#### **Cuadro 71: Resultados de eficacia en KEYNOTE-483**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia con platino (n=222)	Pemetrexed Quimioterapia con platino (n=218)
<b>OS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	167 (75%)	175 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17.3 (14.4, 21.3)	16.1 (13.1, 18.2)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.79 (0.64, 0.98)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0162	
<b>PFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	190 (86%)	166 (76%)
Mediana en meses (IC del 95%)	7.1 (6.9, 8.1)	7.1 (6.8, 7.7)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.80 (0.65, 0.99)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0194	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
ORR % (IC del 95 %)	52% (45.5, 59.0)	29% (23.0, 35.4)
Respuestas completas	1 (0.5%)	0 (0%)
Respuestas parciales	115 (52%)	63 (29%)
Valor p <sup>‡</sup>	<0.00001	
<b>Respuesta de la duración<sup>§</sup></b>		
Mediana en meses (IC del 95%)	6.9 (5.8, 8.3)	6.8 (5.5, 8.5)

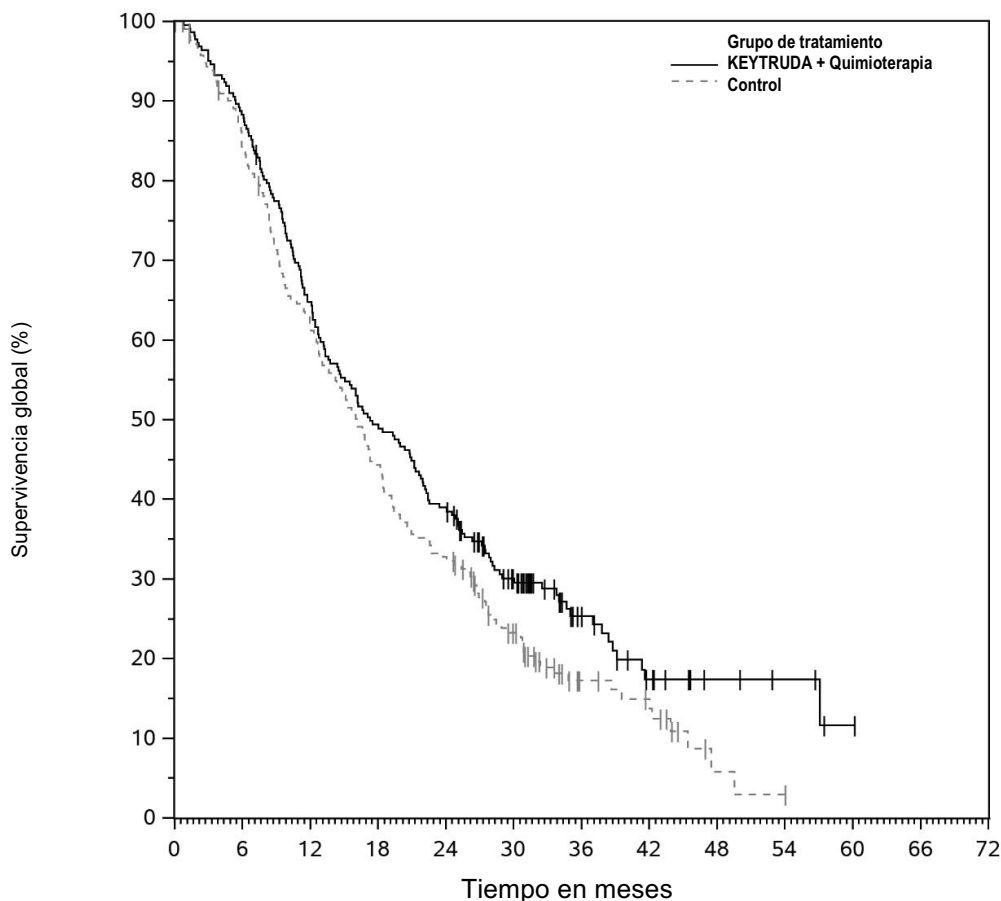
\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de log-rank estratificada

‡ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por subtipo histológico en la aleatorización (epitelioide vs. no epitelioide)

§ Basado en pacientes con una mejor respuesta general como respuesta completa o parcial confirmada; n = 116 para pacientes en el grupo de combinación de KEYTRUDA; n = 63 para pacientes en el grupo de quimioterapia

**Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en KEYNOTE-483**

**Número en riesgo**

KEYTRUDA + Quimioterapia	222	196	143	109	86	54	25	13	6	4	1	0	0
Control	218	176	128	92	68	40	16	12	2	1	0	0	0

En un análisis exploratorio preespecificado basado en la histología, en el subgrupo de pacientes con histología epitelioide ( $n = 345$ ), el cociente de riesgos instantáneos (HR) para la OS fue de 0.89 (IC del 95 %: 0.70, 1.13), con una mediana de OS de 19.8 meses en KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y 18.2 meses en quimioterapia sola. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelioide ( $n = 95$ ), el HR para la OS fue de 0.57 (IC del 95 %: 0.36, 0.89), con una mediana de OS de 12.3 meses en KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y 8.2 meses en quimioterapia sola.

#### 11.4 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

##### Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del HNSCC localmente avanzado para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq 1$ )

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE 689 (NCT02358031), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo realizado en 714 pacientes con HNSCC localmente avanzado resecable (Estadio III-IVA) [AJCC, 8<sup>va</sup> edición]. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera terapia sistémica dentro de los dos años posteriores al tratamiento o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el sitio del tumor primario (orofaringe/cavidad oral frente a laringe frente a hipofaringe), el estadio del tumor (III frente a IVA) y el estado de PD-L1 (TPS  $\geq 50$  % frente a TPS  $<50$  %) según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

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

- KEYTRUDA neoadyuvante de 200 mg durante 2 ciclos antes de la resección quirúrgica. Dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía, 3 ciclos de KEYTRUDA adyuvante de 200 mg cada 3 semanas en combinación con radioterapia (RT) con o sin 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. A esto le siguió KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas durante un máximo de 12 ciclos.
- sin tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía. Dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía, RT adyuvante con o sin 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> concurrente cada 3 semanas.



En ambos grupos de tratamiento, los pacientes recibieron cisplatino con RT adyuvante si las características patológicas de alto riesgo (es decir, márgenes positivos <1 mm o extensión extranodal) estaban presentes en la cirugía.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 por BICR durante la fase neoadyuvante que impidió la cirugía, la recurrencia local o metastásica durante la fase adyuvante, la finalización del tratamiento o la toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó antes de la cirugía en la semana 6 en la fase neoadyuvante. Después del inicio de la fase adyuvante, la evaluación del estado del tumor se realizó 12 semanas después del final de la RT con o sin tratamiento con cisplatino y luego cada 3 meses hasta el final del año 3; luego cada 6 meses a partir de entonces hasta el final del año 5.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de KEYTRUDA en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia libre de eventos (EFS) por BICR definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, progresión o recurrencia de la enfermedad local o distante, o muerte por cualquier causa. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la respuesta patológica mayor (mPR) evaluada por BIPR y la supervivencia general (OS).

Las características demográficas y basales en los 682 pacientes con expresión de PD-L1 de CPS  $\geq 1$  fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 22 a 87), 33% de 65 años o más; 79% varones; 78% de raza blanca, 13% de raza asiática y 2.5% de raza negra o afroamericanos, 14% eran hispanos o latinos; 43% tenía ECOG PS de 1, y 79% eran fumadores actuales o exfumadores. El cuatro por ciento de los tumores de los pacientes eran VPH positivos, y el 26% tenía enfermedad en estadio III, 74% tenía enfermedad en estadio IVA. Sesenta y ocho por ciento de los tumores de los pacientes tenían expresión de PD-L1 de CPS  $\geq 10$ .

Ochenta y ocho por ciento de los pacientes recibieron cirugía definitiva tanto en el grupo KEYTRUDA como en el grupo SOC.

Setenta y seis por ciento de los pacientes en el grupo KEYTRUDA y 78% de los pacientes en el grupo SOC comenzaron la fase de radiación del tratamiento. En el grupo KEYTRUDA, 35% de los pacientes recibieron KEYTRUDA y cisplatino con RT concurrente, 57% de los pacientes recibieron KEYTRUDA solo con RT concurrente, 3% de los pacientes recibieron cisplatino solo con RT concurrente, 5% de los pacientes recibieron RT sola y un paciente (0.4%) recibió KEYTRUDA solo sin RT concurrente. En el grupo SOC, 52% de los pacientes recibieron cisplatino con RT concurrente mientras que 48% de los pacientes recibieron RT sola.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS para los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de KEYTRUDA, en comparación con los asignados aleatoriamente al grupo de atención estándar (SOC) en el primer análisis intermedio preespecificado. El Cuadro 72 y la Figura 13 resumen los resultados de eficacia en KEYNOTE-689 para pacientes con HNSCC  $\geq 1$ .

**Cuadro 72 Resultados de eficacia de KEYTRUDA perioperatorio con RT adyuvante con o sin cisplatino en Pacientes con HNSCC  $\geq 1$  en el KEYNOTE 689**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con RT con o sin cisplatino n=347	RT con o sin cisplatino n=335
<b>EFS</b>		
Numero de eventos, n (%)	128 (37%)	156 (47%)
Mediana en meses* (95% IC)	59.7 (37.9, NR)	29.6 (19.5, 41.9)
Cociente de riesgos instantáneos† (95% CI)	0.70 (0.55, 0.89)	
Valor-p‡	0.00140	

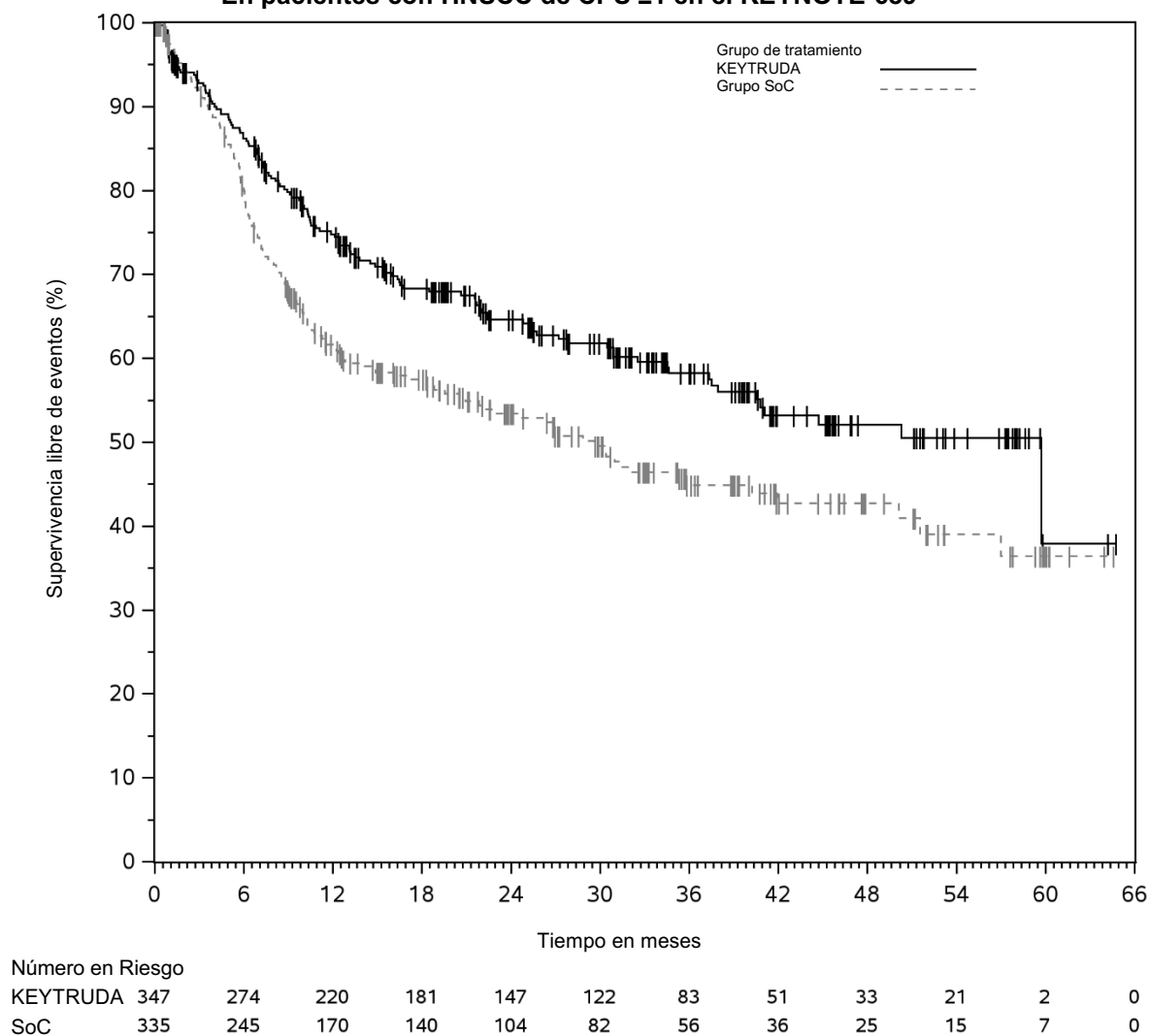
\*Del método de límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados.

†Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de empates, con el tratamiento como covariable estratificado por localización y estadio del tumor primario.

‡Valor p unilateral basado en la prueba log-rank estratificado por localización y estadio del tumor primario. Comparado con un límite de valor p unilateral de 0.0124.

NR = No se alcanzó

**Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos para KEYTRUDA  
En pacientes con HNSCC de CPS  $\geq 1$  en el KEYNOTE-689**



Aunque los resultados de la SG no estaban maduros en este análisis provisional, con un 76% de eventos de OS preespecificados en la población CPS $\geq 1$ , no se observó ninguna tendencia hacia un detrimento.

#### *Tumores hipofaríngeos*

En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes con tumores hipofaríngeos PD-L1 positivos (CPS  $\geq 1$ ) que fueron aleatorizados (n=51), el HR de la EFS fue de 2.28 (IC del 95%: 0.79; 6.56). Entre estos pacientes, 23 pacientes del grupo KEYTRUDA recibieron cirugía, de los cuales 17 pacientes (74%) tuvieron resecciones R0. En el grupo SOC, 23 pacientes recibieron cirugía, de los cuales 20 (87%) tuvieron resecciones R0.

#### *Tumores de cavidad oral, orofaríngeos y laríngeos*

En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes con tumores de cavidad oral, orofaríngeos y laríngeos PD-L1 positivos (CPS $\geq 1$ ) que recibieron cirugía (n=555), el 91% de los pacientes en el grupo KEYTRUDA tuvieron resecciones R0, mientras que el 85% de los pacientes en el grupo SOC tuvieron resecciones R0.

#### 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/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU de 1000 mg/m<sup>2</sup>/día como perfusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)
- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa como la dosis inicial y luego 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU de 1000 mg/m<sup>2</sup>/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  $\geq 20$ , el subgrupo de pacientes con CPS  $\geq 1$  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 Estadío IV (Estadío IVA 19%, Estadío IVB 6% y Estadío IVC 70%). El ochenta y cinco por ciento de los tumores de los pacientes tenían expresión PD-L1 de CPS  $\geq 1$  y el 43% tenía CPS  $\geq 20$ .

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes asignados aleatorizadamente 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 73 y la Figura 14 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

**Cuadro 73: 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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor p <sup>‡</sup>	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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.3394	
Tasa de Respuesta Objetivo		
ORR <sup>§</sup> (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

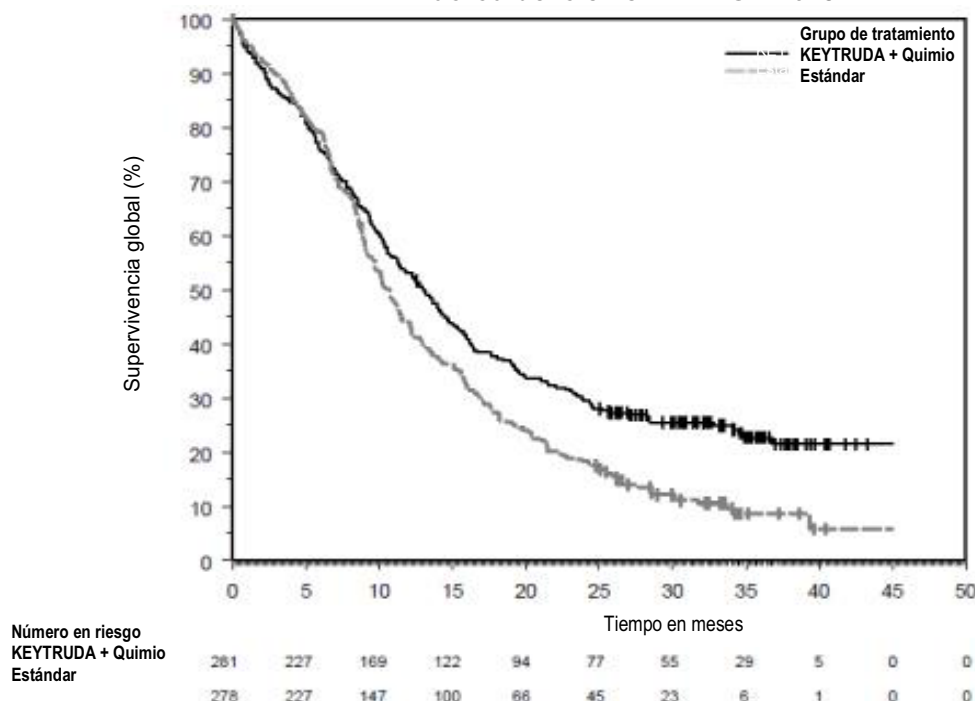
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la Prueba de rango logarítmico estratificado

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

En el análisis de OS final especificado previamente para la población ITT, el Cociente de riesgos instantáneos (HR) 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  $\geq 1$  (HR=0.65, IC del 95%: 0.53, 0.80) y CPS  $\geq 20$  (HR=0.60, IC del 95%: 0.45, 0.82).

**Figura 14: 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.

Tratamiento de primera línea del HNSCC metastásico o irreseccable recurrente para tumores que expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) como agente único

La prueba también demostró una mejora estadísticamente significativa en OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS  $\geq 1$  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 74 resume los resultados de eficacia para KEYTRUDA como monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS  $\geq 1$  HNSCC y CPS  $\geq 20$  HNSCC. La Figura 15 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS  $\geq 1$  HNSCC.

**Cuadro 74: Resultados de Eficacia\* para KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-048 (CPS  $\geq 1$  y CPS  $\geq 20$ )**

Criterios de valoración	CPS $\geq 1$		CPS $\geq 20$	
	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
<b>OS</b>				
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.0171		0.0015	
<b>PFS</b>				

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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
<b>Tasa de Respuesta Objetivo</b>				
ORR <sup>§</sup> (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%
<b>Duración de Respuesta</b>				
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

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

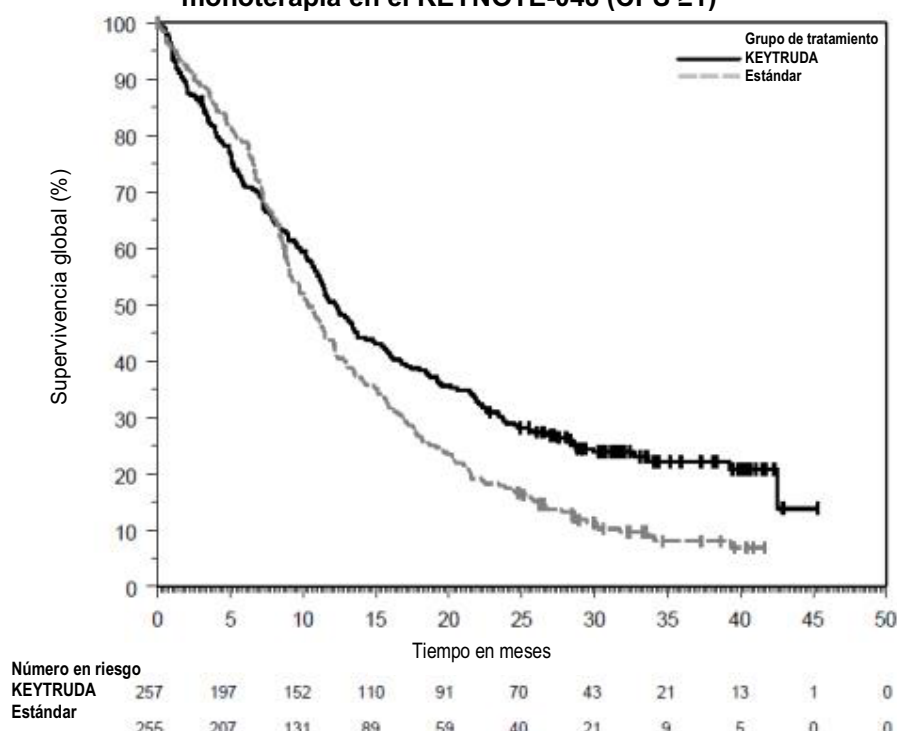
<sup>‡</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

<sup>§</sup> 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 Cociente de riesgos instantáneos (HR) para el subgrupo de pacientes con CPS  $\geq 1$  fue 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90) y el Cociente de riesgos instantáneos (HR) para el subgrupo de pacientes con CPS  $\geq 20$  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 Cociente de riesgos instantáneos (HR) de 0.86 (IC del 95%: 0.66, 1.12).

**Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-048 (CPS  $\geq 1$ )\***



\* 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  $\geq 2$  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.

## 11.5 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 75 y la Figura16.

**Cuadro 75: 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
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.0027	
<b>Tasa de respuesta objetivo</b>		
ORR <sup>§</sup> (IC del 95%)	66% (57, 73)	54% (46, 62)
Respuesta completa	25%	24%

Respuesta parcial	41%	30%
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana en meses (rango)*	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)

\* Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

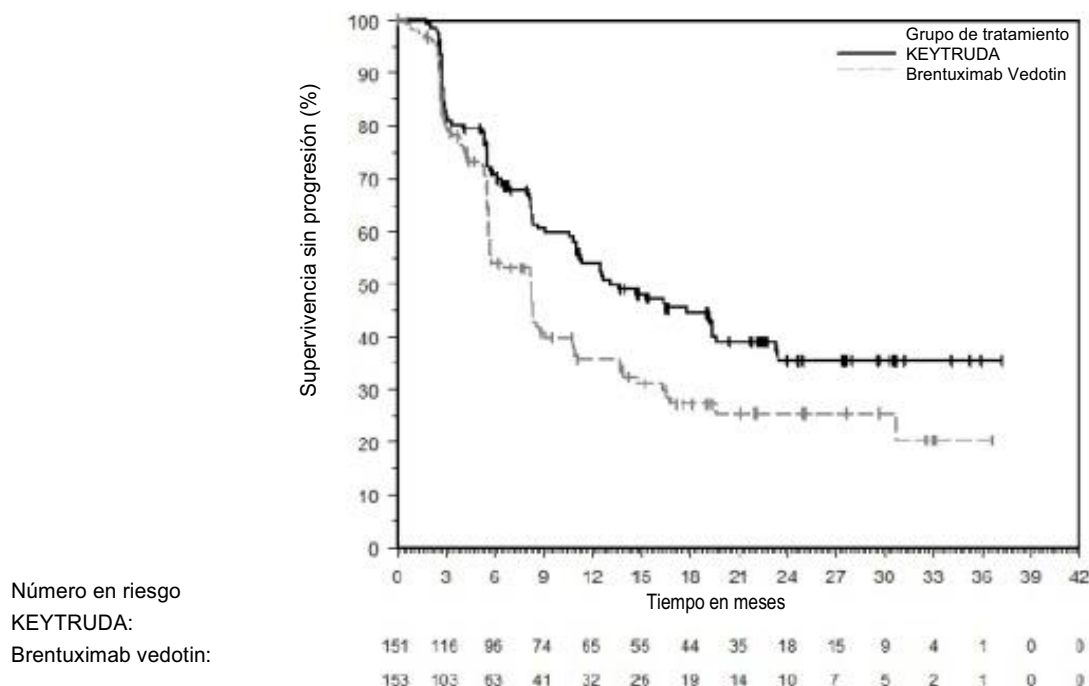
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ 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 16: 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 76 resume los resultados de la eficacia para el KEYNOTE-087.

**Cuadro 76: Resultados de Eficacia en pacientes con cHL en el KEYNOTE-087**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=210*
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>	
ORR (IC del 95%)	69% (62, 75)

Índice de respuesta completa	22%
Índice de respuesta parcial	47%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana en meses (rango)	11.1 (0.0+, 11.1) <sup>†</sup>

\* Tiempo de seguimiento de la media de 9.4 meses

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

## 11.6 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 77.

**Cuadro 77: Resultados de Eficacia en pacientes con PMBLC en el KEYNOTE-170**

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

\* 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

## 11.7 Cáncer Urotelial

En combinación con Enfortumab Vedotina para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial.

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina se evaluó en KEYNOTE-A39 (NCT04223856), un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico que incluyó 886 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no recibieron tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica o localmente avanzada. Los pacientes con metástasis activas en el SNC, neuropatía sensorial o motora en curso de Grado  $\geq 2$  o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  o HbA1c  $\geq 7\%$  con síntomas de diabetes asociados fueron excluidos de participar en el estudio.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir ya sea:

- 200 mg de KEYTRUDA durante 30 minutos el día 1 y 1.25 mg/kg de enfortumab vedotina los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. KEYTRUDA se administró aproximadamente 30 minutos después de enfortumab vedotina. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta



una toxicidad inaceptable. En ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, se continuó con KEYTRUDA hasta por 2 años.

- Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días con cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino (AUC = 4.5 o 5) el día 1 de un ciclo de 21 días. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable hasta por 6 ciclos.

La aleatorización se estratificó según la elegibilidad para cisplatino, la expresión de PD-L1 y la presencia de metástasis hepáticas.

La mediana de edad fue 69 años (rango: 22 a 91); el 77% eran hombres; El 67% eran de raza blanca, el 22% de raza asiática, el 1% eran de raza negra o afroamericanos y el 10% eran de raza desconocida o alguna otra; 12% eran hispanos o latinos. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 (49%), 1 (47%) o 2 (3%). El cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenía una HbA1c basal documentada de <5.7%. Al inicio, el 95% de los pacientes tenía cáncer urotelial metastásico, incluido el 72% con metástasis visceral y el 22% con metástasis hepática, y el 5% tenía cáncer urotelial localmente avanzado. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes tenían histología de carcinoma urotelial (UC, por sus siglas en inglés), incluido el 6 % con UC con diferenciación escamosa mixta y el 2 % con UC con otras variantes histológicas mixtas. El cuarenta y seis por ciento de los pacientes se consideró no elegible para cisplatino y el 54 % se consideró elegible para cisplatino en el momento de la aleatorización.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la OS y el PFS según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron la ORR evaluada por BICR.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS, PFS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en comparación con la quimioterapia basada en platino. Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes estratificados.

Los resultados de eficacia para KEYNOTE-A39 se resumen en el Cuadro 78 y Figuras 17 y 18.

**Cuadro 78: Resultados de eficacia en KEYNOTE-A39**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con Enfortumab Vedotina n=442	Cisplatino o carboplatino con gemcitabina n=444
<b>OS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana en meses (IC de 95%)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>s*</sup> (IC de 95%)	0.47 (0.38, 0.58)	
Valor de p <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>PFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana en meses (IC de 95%)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>s*</sup> (IC de 95%)	0.45 (0.38, 0.54)	
Valor de p <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>Tasa confirmada de respuesta objetivo<sup>‡</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (IC de 95%)	68% (63, 72)	44% (40, 49)
Valor de p <sup>¶</sup>	<0.0001	
Respuesta completa	29%	12%
Respuesta parcial	39%	32%

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

† Valor de p bilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

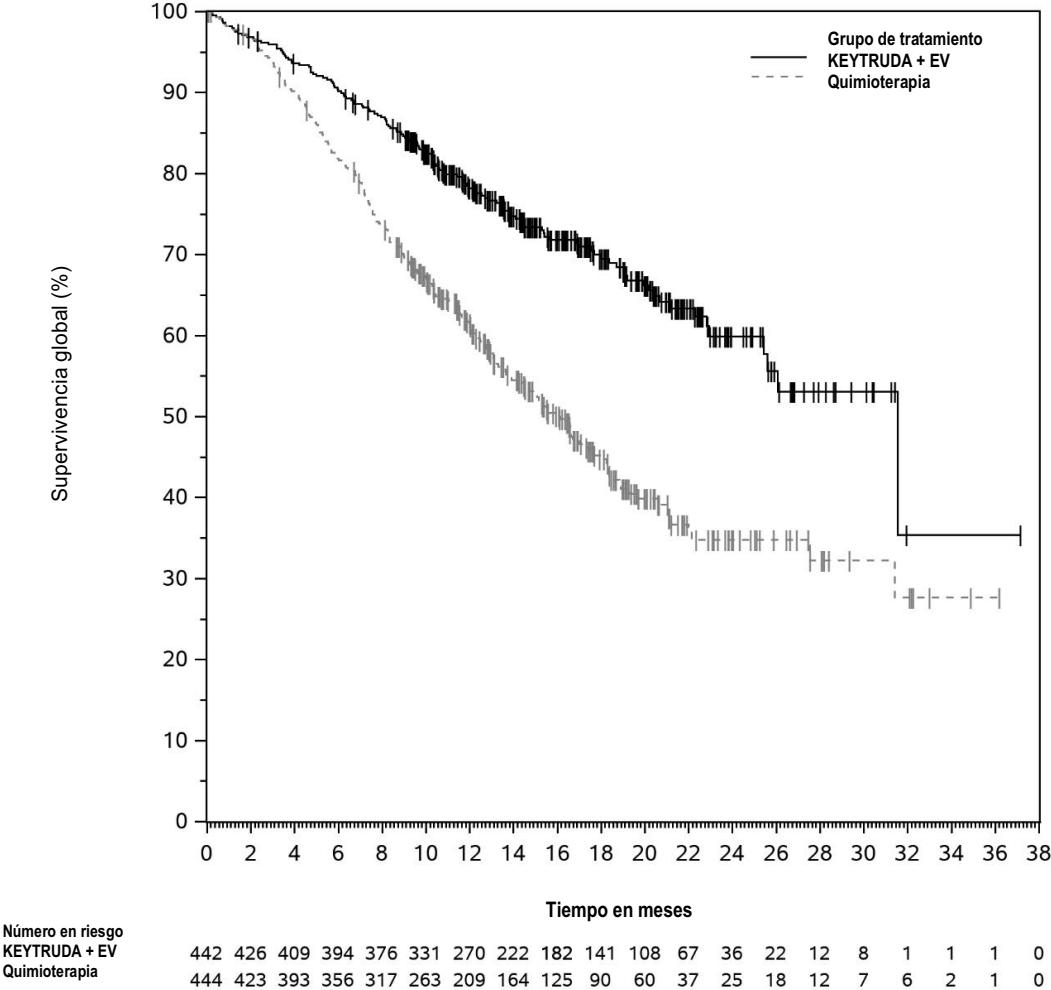
‡ Incluye solo pacientes con enfermedad mensurable en la basal (n=437 para KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina, n=441 para quimioterapia).

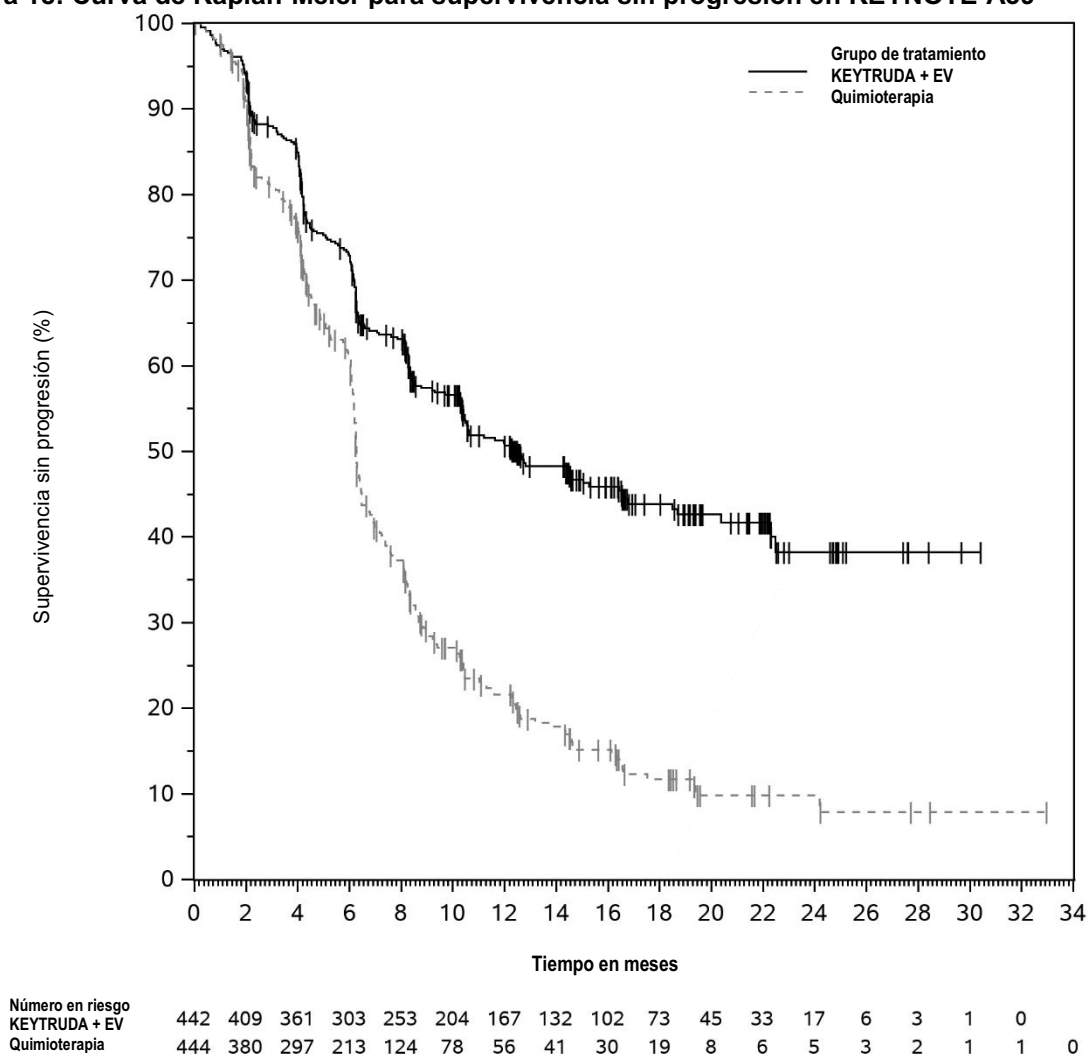
§ Basado en pacientes con una mejor respuesta global como respuesta parcial o completa confirmada

¶ Valor de p bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por la expresión PD-L1, la elegibilidad de cisplatino y la metástasis hepática

NR = no alcanzada

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el KEYNOTE-A39



**Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia sin progresión en KEYNOTE-A39**

**En combinación con enfortumab vedotina para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial no elegibles para cisplatino**

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina se evaluó en KEYNOTE-869 (NCT03288545), un estudio abierto de múltiples cohortes (cohorte de aumento de dosis, Cohorte A, Cohorte K) en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para cisplatino que contenía quimioterapia y no recibieron tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica o localmente avanzada. Los pacientes con metástasis activas en el CNS, neuropatía sensorial o motora en curso de Grado  $\geq 2$  o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  o HbA1c  $\geq 7\%$  con síntomas de diabetes asociados fueron excluidos de participar en el estudio.

Los pacientes de la cohorte de aumento de dosis (n=5), la cohorte A (n=40) y la cohorte K (n=76) recibieron 1.25 mg/kg de enfortumab vedotina como perfusión IV durante 30 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días seguido de KEYTRUDA 200 mg como perfusión IV el Día 1 de un ciclo de 21 días aproximadamente 30 minutos después de enfortumab vedotina. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Un total de 121 pacientes recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina. La mediana de edad fue 71 años (rango: 51 a 91); el 74% eran hombres; el 85% eran blancos, el 5% eran negros, el 4% eran asiáticos y el 6% eran otros, desconocidos o no informados. El diez por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 1 y el 15% tenía un estado funcional ECOG de 2. El cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenía una HbA1c inicial documentada de  $< 5.7\%$ . Los motivos de no elegibilidad para cisplatino incluyeron: 60% con aclaramiento de creatinina inicial de 30 a 59 ml/min, 10% con ECOG PS

de 2, 13% con pérdida auditiva de Grado 2 o mayor, y 16% con más de un criterio de no elegibilidad para cisplatino.

Al inicio, el 97.5% de los pacientes tenían cáncer urotelial metastásico y el 2.5% de los pacientes tenían cáncer urotelial localmente avanzado. El treinta y siete por ciento de los pacientes tenían enfermedad del tracto superior. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales al inicio del estudio, incluido el 22% con metástasis hepáticas. Treinta y nueve por ciento de los pacientes tenían histología de TCC; El 13% tenía CCT con diferenciación escamosa y el 48% tenía CCT con otras variantes histológicas.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la ORR y la DoR según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1.

La mediana del tiempo de seguimiento para la cohorte de aumento de dosis + Cohorte A fue de 44.7 meses (rango 0.7 a 52.4) y para la Cohorte K fue de 14.8 meses (rango: 0.6 a 26.2).

Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 79 a continuación.

**Cuadro 79: Resultados de eficacia en KEYNOTE-869, Cohorte de escalada de dosis combinada, Cohorte A y Cohorte K**

Criterio de valoración	KEYTRUDA en combinación con Enfortumab Vedotina n=121
ORR confirmado (IC de 95%)	68% (58.7, 76.0)
Tasa de respuesta completa	12%
Tasa de respuesta parcial	55%

La mediana de la duración de la respuesta para la cohorte de aumento de dosis + Cohorte A fue de 22.1 meses (rango: 1.0+ a 46.3+) y para la Cohorte K no se alcanzó (rango: 1.2 a 24.1+).

#### Pacientes no elegibles 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 localmente 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 requiriera 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 80 presenta un resumen de los resultados de la eficacia.

**Cuadro 80: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-052**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
	Todos los participantes n=370
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	
ORR %, (IC del 95%)	29% (24, 34)
Tasa de respuesta completa	10%
Tasa de respuesta parcial	20%
<b>Duración de la respuesta</b>	
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/m<sup>2</sup> de paclitaxel (n=90), 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (n=92), o 320 mg/m<sup>2</sup> 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 81 y la Figura 19 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-045.

**Cuadro 81: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-045**

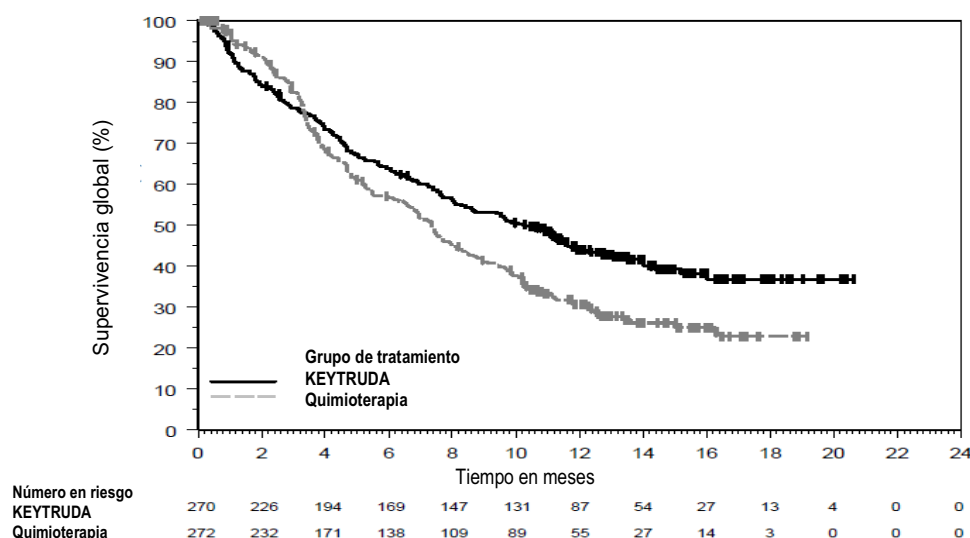
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
<b>OS</b>		
Muertes (%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.004	
<b>PFS según BICR</b>		
Eventos (%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0.833	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
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+)

\* Cociente de riesgos instantáneos (HR) (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en base al modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

+ Denota respuesta en curso

NR = no se alcanzó

**Figura 19: 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  $\geq 75$  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 82.

**Cuadro 82: 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

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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 504 pacientes con cánceres MSI-H o dMMR enrolados en tres ensayos multicentro, no randomizados, abiertos, de múltiples cohortes: KEYNOTE-164 (NCT02460198), KEYNOTE-158 (NCT02628067) y KEYNOTE-051 (NCT02332668). Todos los ensayos excluyeron a los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requirió inmunosupresores. Independientemente de la histología, el estado del tumor MSI o MMR se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; local o central) o inmunohistoquímica (IHC; local o central), respectivamente.

- KEYNOTE-164 enroló a 124 pacientes con cáncer colorrectal (CRC) avanzado MSI-H o dMMR que progresó después del tratamiento con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecán +/- terapia basada en mAb anti VEGF/EGFR.

- KEYNOTE-158 enroló a 373 pacientes con cánceres no colorrectales (no CRC) avanzados MSI-H o dMMR quienes tuvieron progresión de la enfermedad después de la terapia previa. Los pacientes se inscribieron prospectivamente con tumores MSI H/dMMR (Cohorte K) o se identificaron retrospectivamente en una de las 10 cohortes de tumores sólidos (Cohortes A-J).
- KEYNOTE-051 enroló a 7 pacientes pediátricos con cánceres MSI-H o dMMR.

Los pacientes adultos recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (los pacientes pediátricos recibieron 2 mg/kg cada 3 semanas) hasta una toxicidad inaceptable, una progresión de la enfermedad, o un máximo de 24 meses. En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante el primer año y luego cada 12 semanas. En KEYNOTE-051, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas durante 24 semanas y luego cada 12 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron ORR y DoR 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 en KEYNOTE-158) y según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1 en KEYNOTE-051.

En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, las características de la población de estudio fueron edad media de 60 años, 36% de 65 años o más; 44% de sexo masculino; 78% de raza blanca, 14% de raza asiática, 4% indios americanos o nativos de Alaska, y 3% de raza negra; y 45% de ECOG PS de 0 y 55% de ECOG PS de 1. Noventa y dos por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 4% tenían enfermedad localmente avanzada, no extirpable. Treinta y siete por ciento de los pacientes recibieron una línea de terapia previa y 61% recibieron dos o más líneas previas de terapia.

En KEYNOTE-051, las características de la población de estudio fueron una mediana de edad de 11 años (rango: 3 a 16); 71% mujeres; 86% blancos y 14% asiáticos; y el 57 % tenía una puntuación de Lansky/Karnofsky de 100. El setenta y uno por ciento de los pacientes tenían enfermedad en Estadio IV y el 14% en Estadio III. El cincuenta y siete por ciento de los pacientes recibió una línea de terapia previa y el 29% recibió dos líneas de terapia previas.

Se observaron resultados discordantes entre las pruebas locales MSI-H o dMMR y las pruebas centrales entre los pacientes inscritos en la Cohorte K de KEYNOTE-158. Entre 104 muestras de tumores que fueron MSI-H o dMMR según las pruebas locales y también analizadas con la prueba FoundationOne®CDx (F1CDx), 59 (56.7%) eran MSI H y 45 (43.3%) no eran MSI-H. Entre 169 muestras de tumores que eran MSI-H o dMMR mediante pruebas locales y también analizadas con el panel VENTANA MMR RxDx, 105 (62.1%) eran dMMR y 64 (37.9%) fueron pMMR.

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

**Cuadro 83: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer MSI-H/dMMR**

Criterio de valoración	KEYTRUDA n= 504*
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>	
ORR (IC del 95%)†	33.3% (29.2, 37.6)
Tasa de respuesta completa	10.3%
Tasa de respuesta parcial	23.0%
<b>Duración de respuesta</b>	n=168
Mediana en meses (rango)	63.2 (1.9+, 63.9+)
% con duración ≥12 meses	77%
% con duración ≥36 meses	39%

\* Mediana de tiempo de seguimiento de 20.1 meses (rango de 0.1 a 71.4 meses)

† De los 7 pacientes pediátricos de KEYNOTE-051, 1 paciente tuvo una respuesta radiográfica completa después del crecimiento inicial de su tumor, pero no se refleja en los resultados.

+ Denota respuesta en curso

**Cuadro 84: Respuesta por tipo de tumor**

	N	Tasa de Respuesta Objetiva n (%) IC del 95%		Rango de Duración de Respuesta (meses)
<b>CRC</b>	124	42 (34%)	(26%, 43%)	(4.4, 58.5+)
<b>No- CRC*</b>	380	126 (33%)	(28%, 38%)	(1.9+, 63.9+)
Cáncer endometrial	94	47 (50%)	(40%, 61%)	(2.9, 63.2)
Cáncer de la unión gástrica o GE	51	20 (39%)	(26%, 54%)	(1.9+, 63.0+)
Cáncer del intestino delgado	27	16 (59%)	(39%, 78%)	(3.7+, 57.3+)
Cáncer cerebral	27†	1 (4%)‡	(0%, 19%)	18.9



Cáncer de ovario	25	8 (32%)	(15%, 54%)	(4.2, 56.6+)
Cáncer de vesícula biliar	22	9 (41%)	(21%, 64%)	(6.2, 49.0+)
Cáncer de páncreas	22	4 (18%)	(5%, 40%)	(8.1, 24.3+)
Sarcoma	14	3 (21%)	(5%, 51%)	(35.4+, 57.2+)
Cáncer de mama	13	1 (8%)	(0%, 36%)	24.3+
Otros <sup>§</sup>	13	4 (31%)	(9%, 61%)	(6.2+, 32.3+)
Cáncer cervical	11	1 (9%)	(0%, 41%)	63.9+
Cáncer neuroendocrino	11	1 (9%)	(0%, 41%)	13.3
Cáncer de próstata	8	1 (13%)	(0%, 53%)	24.5+
Cáncer adrenocortical	7	1 (14%)	(0%, 58%)	4.2
Mesotelioma	7	0 (0%)	(0%, 41%)	
Cáncer de tiroides	7	1 (14%)	(0%, 58%)	8.2
Cáncer de pulmón de células pequeñas	6	2 (33%)	(4%, 78%)	(20.0, 47.5)
Cáncer de vejiga	6	3 (50%)	(12%, 88%)	(35.6+, 57.5+)
Cáncer de glándulas salivales	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(42.6+, 57.8+)
Cáncer de células renales	4	1 (25%)	(0%, 81%)	22.0

\* Los resultados incluyen pacientes en la cohorte K de KEYNOTE-158 que luego se determinó que eran pMMR o no MSI-H mediante pruebas centrales

† Incluye 6 pacientes pediátricos con cáncer cerebral

‡ Además de 1 adulto que respondió, 1 paciente pediátrico tuvo una respuesta radiográfica completa después del crecimiento inicial de su tumor.

§ Incluye tipo de tumor (n): anal (3), HNSCC (1), nasofaríngeo (1), retroperitoneal (1), testicular (1), vaginal (1), vulvar (1), adenocarcinoma apendicular, NOS (1), carcinoma hepatocelular (1) y carcinoma de origen desconocido (1). Incluye 1 paciente pediátrico con adenocarcinoma abdominal.

+ Denota respuesta en curso

### Análisis exploratorio de TMB

En un análisis exploratorio realizado en 138 pacientes (cohorte K de KEYNOTE-158) a los que se les realizó una prueba retrospectiva de la carga de mutación tumoral (TMB) mediante una prueba validada, 45 (33%) tenían tumores con una puntuación TMB de <10 mut/Mb; la ORR en estos 45 pacientes fue del 6.7% (IC del 95%: 1.4; 18.3). Entre los 45 pacientes con una puntuación de TMB <10 mut/Mb, 39 de los pacientes no tenían pMMR/MSI-H cuando se les realizó la prueba mediante una prueba validada.

## 11.9 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/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (o levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), y FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo en el Día 1, luego FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en la primera perfusión, luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorina, y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (o levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>), y FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo en el Día 1, luego FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en la primera perfusión, luego 250 mg/m<sup>2</sup> 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 85 y la Figura 20 resumen las medidas de eficacia clave para el KEYNOTE-177.

**Cuadro 85: 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
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)*	0.60 (0.45, 0.80)	
Valor p†	0.0004	
<b>OS‡</b>		
Número (%) de pacientes con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor p§	0.0718	
<b>Tasa de Respuesta Objetivo¶</b>		
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%
<b>Duración de la Respuesta¶#</b>		
Mediana en meses (rango)	NR (2.3+,41.4+)	10.6(2.8,37.5+)
% con duración ≥ 12 meses <sup>‡</sup>	75%	37%
% con duración ≥ 24 meses <sup>‡</sup>	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

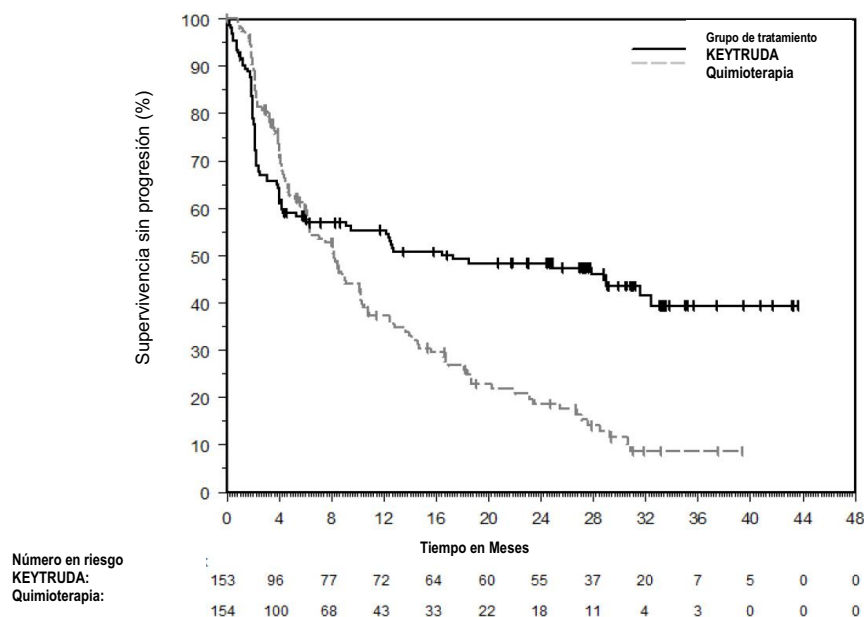
# En base a n= 67 pacientes con una respuesta en el brazo de KEYTRUDA y n=51 pacientes con una respuesta en el brazo de quimioterapia

‡ En base a la duración de respuesta observada

+ Denota una respuesta en curso

NR = no alcanzado

**Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para PFS en el KEYNOTE-177**



### 11.10 Cáncer Gástrico

Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo, metastásico o no extirpable localmente avanzado para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

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 enroló a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2 positivo avanzado que no hayan recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requerían 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  $\geq$ 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 perfusión y 6 mg/kg en los ciclos posteriores, seguido de la quimioterapia combinada elegida por el investigador de cisplatino de 80 mg/m<sup>2</sup> por hasta 6 ciclos y 5-FU de 800 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino de 130 mg/m<sup>2</sup> hasta 6-8 ciclos y capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 perfusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la quimioterapia combinada elegida por el investigador de cisplatino de 80 mg/m<sup>2</sup> por hasta 6 ciclos y 5-FU de 800 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino de 130 mg/m<sup>2</sup> hasta 6-8 ciclos y capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> bid durante 14 días (CAPOX).

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como perfusión intravenosa 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. Los principales criterios de valoración evaluados fueron PFS 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 y OS.

Las medidas de resultados adicionales incluyeron ORR y DoR basadas en BICR utilizando RECIST 1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre los 698 pacientes aleatorizados, 594 (85%) presentaron tumores que expresaban PD-L1 con un CPS  $\geq$ 1. El estado de PD-L1 se determinó mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las

características de la población de estos 594 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 85), 43% de 65 años o más; 80% hombres; 63% de raza blanca, 33% de raza asiática, y 0.7% de raza negra; 42% con ECOG PS de 0 y 58% con ECOG PS de 1. El 98% de los pacientes tenían enfermedad metastásica (Estadio IV) y el 2% tenía enfermedad no extirpable localmente avanzada. El 95% (n=562) tenía tumores que no eran MSI-H, el 1% (n=8) tenía tumores que eran MSI-H, y en el 4% (n=24) no se conocía el estado. El 85% de los pacientes recibió CAPOX.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y PFS en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia; sin embargo, un análisis exploratorio de la SO en la población PD-L1 CPS <1 mostró un HR de 1,10 (IC del 95 %: 0,72, 1,68), lo que indica que la mejoría en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥1.

Los resultados de eficacia en el análisis final para el subgrupo de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS ≥1 se resumen en el Cuadro 86 y figura 21.

**Cuadro 86: Resultados de eficacia para el KEYNOTE-811 con expresión de PD-L1 CPS ≥1**

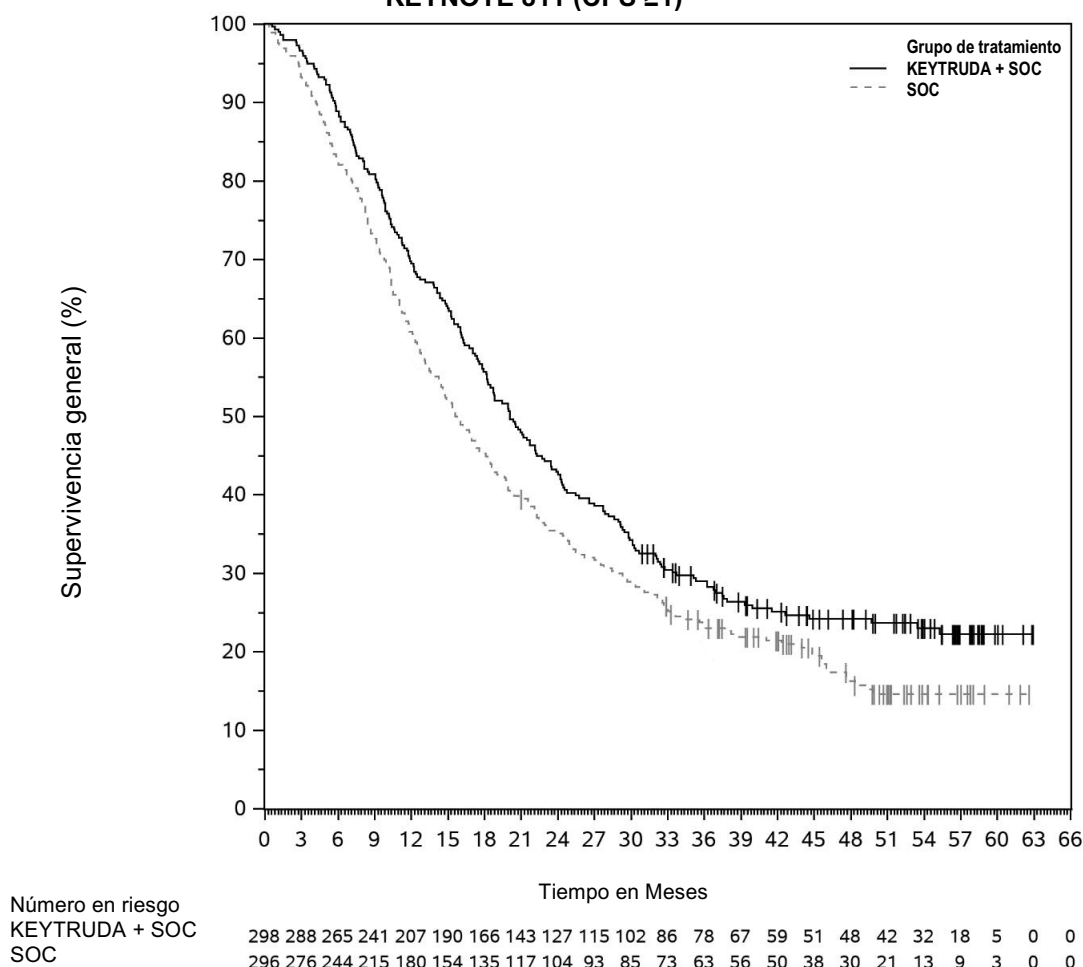
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Quimioterapia con fluoropirimidina y platino n=298	Placebo Trastuzumab Quimioterapia con fluoropirimidina y platino n=296
<b>OS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	226 (76%)	244 (82%)
Mediana en meses <sup>‡</sup> (IC del 95%)	20.1 (17.9, 22.9)	15.7 (13.5, 18.5)
Cociente de riesgos* (IC del 95%)	0.79 (0.66, 0.95)	
<b>PFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	221 (74%)	226 (76%)
Mediana en meses <sup>‡</sup> (IC del 95%)	10.9 (8.5, 12.5)	7.3 (6.8, 8.4)
Cociente de riesgos instantáneos* (IC del 95%)	0.72 (0.60, 0.87)	
<b>Tasa de respuesta objetivo</b>		
ORR <sup>†</sup> (IC del 95%)	73% (68, 78)	58% (53, 64)
Tasa de respuesta completa	17%	10%
Tasa de respuesta parcial	56%	48%
<b>Duración de la respuesta</b>	n=218	n=173
Mediana en meses <sup>†</sup> (IC del 95%)	11.3 (9.9, 13.7)	9.6 (7.1, 11.2)
Rango en meses	1.1+, 60.8+	1.4+, 60.5+

\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado

<sup>†</sup> Respuesta: La mejor respuesta objetiva según confirmación completa.

<sup>‡</sup> Basado en estimación de Kaplan-Meier

\* Denota una respuesta continua

**Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE 811 (CPS  $\geq 1$ )**

**Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con HER2 negativo, metastásico o no extirpable localmente para tumores que expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino se investigó en el KEYNOTE-859 (NCT03675737), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que enroló a 1579 pacientes con adenocarcinoma GEJ o gástrico avanzado HER2 negativo, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La randomización se estratificó según la expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  o CPS  $< 1$ ), régimen de quimioterapia (FP o CAPOX) y región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia o resto del mundo). Los pacientes fueron randomizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; el tratamiento se administró antes de la quimioterapia el Día 1 de cada ciclo:

- KEYTRUDA 200 mg, quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX), elegida por el investigador.
- Placebo, quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX), elegida por el investigador.

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como perfusión intravenosa cada ciclo de 3 semanas. Los agentes de platino podrían administrarse durante 6 o más ciclos siguiendo las pautas locales. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 según lo determina la BICR, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. La principal medida de resultado de eficacia fue la OS. Las medidas de resultado secundarias adicionales de eficacia incluyeron PFS, ORR y DoR según lo

evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Entre 1579 pacientes, 1235 (78%) tenían tumores que expresaban PD-L1 CPS  $\geq 1$ . Las características de la población en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS  $\geq 1$  fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 24 a 86), 40% tenía 65 años o más; 70% hombres y 30% mujeres; 55% de raza blanca, 33% de raza asiática, 4.6% múltiples razas, 4.3% de raza india americana o nativos de Alaska, 1.3% de raza negra y 0.2% nativos de Hawái u otras islas del Pacífico; 76% no hispanos ni latinos y 21% hispanos o latinos; 37% de PS ECOG de 0 y 63 % de PS ECOG de 1. El noventa y seis por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (Estadio IV) y el 3% tenían enfermedad no extirpable localmente avanzada. El cinco por ciento (n=66) tenía tumores que eran MSI-H. El ochenta y seis por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comparada con placebo en combinación con quimioterapia en el momento de un análisis provisional preespecificado de la OS, sin embargo, un análisis exploratorio de la OS en la población PD-L1 CPS  $<1$  mostró un HR de 0.92 (IC del 95% 0.73, 1.17), lo que indica que la mejoría en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS  $\geq 1$ . Los resultados de eficacia para pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS  $\geq 1$  y CPS  $\geq 10$  se resumen en el Cuadro 87 y las Figuras 22 y 23.

**Cuadro 87: Resultados\* de eficacia para el KEYNOTE-859**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=618	Placebo y FP o CAPOX n=617	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=279	Placebo y FP o CAPOX n=272
	<b>CPS <math>\geq 1</math></b>		<b>CPS <math>\geq 10</math></b>	
<b>OS</b>				
Número (%) de pacientes con evento	464 (75)	526 (85)	188(67)	226 (83)
Mediana en meses (IC del 95%)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)	15.7 (13.8, 19.3)	11.8 (10.3,12.7)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.74 (0.65, 0.84)		0.65 (0.53, 0.79)	
Valor p (rango logarítmico estratificado) <sup>‡</sup>	<0.0001		<0.0001	
<b>PFS</b>				
Número (%) de pacientes con evento	443 (72%)	483 (78%)	190 (68)	210(77)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)	8.1 (6.8, 8.5)	5.6 (5.4,6.7)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.72 (0.63, 0.82)		0.62 (0.51, 0.76)	
Valor p (rango logarítmico estratificado) <sup>‡</sup>	<0.0001		<0.0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
ORR <sup>§</sup> (IC del 95%)	52% (48, 56)	43% (39, 47)	61% (55, 66)	43% (37, 49)
Tasa de respuesta completa	10%	6%	13%	5%
Tasa de respuesta parcial	42%	37%	48%	38%
Valor p <sup>¶</sup>	0.0004		<0.0001	
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana en meses <sup>#</sup> (IC del 95%)	8.3 (7.0, 10.9)	5.6 (5.4, 6.9)	10.9 (8.0, 13.8)	5.8 (5.3, 7.0)
Rango en meses	1.2+, 41.5+	1.3+, 34.2+	1.2+ -41.5+	1.4+ -31.2+

\* Basado en un análisis provisional preestablecido

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado

<sup>‡</sup> Valor p unilateral basado en la prueba de log-rank estratificado

<sup>§</sup> Respuesta: La mejor respuesta objetiva según confirmación completa.

<sup>¶</sup> Valor p unilateral basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen

<sup>#</sup> Basado en estimación de Kaplan-Meier

+ Denota una respuesta continua

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en el KEYNOTE-859 (CPS≥1)

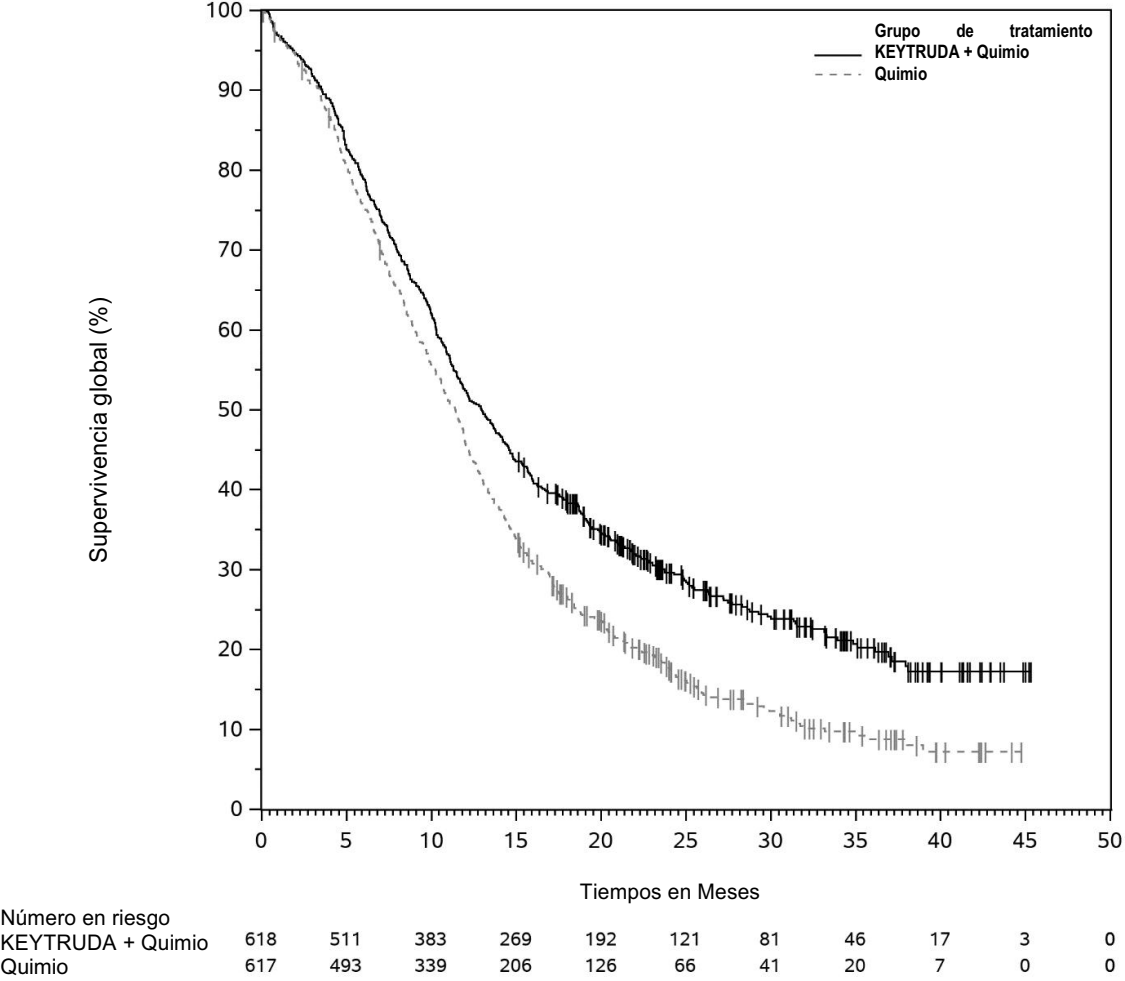
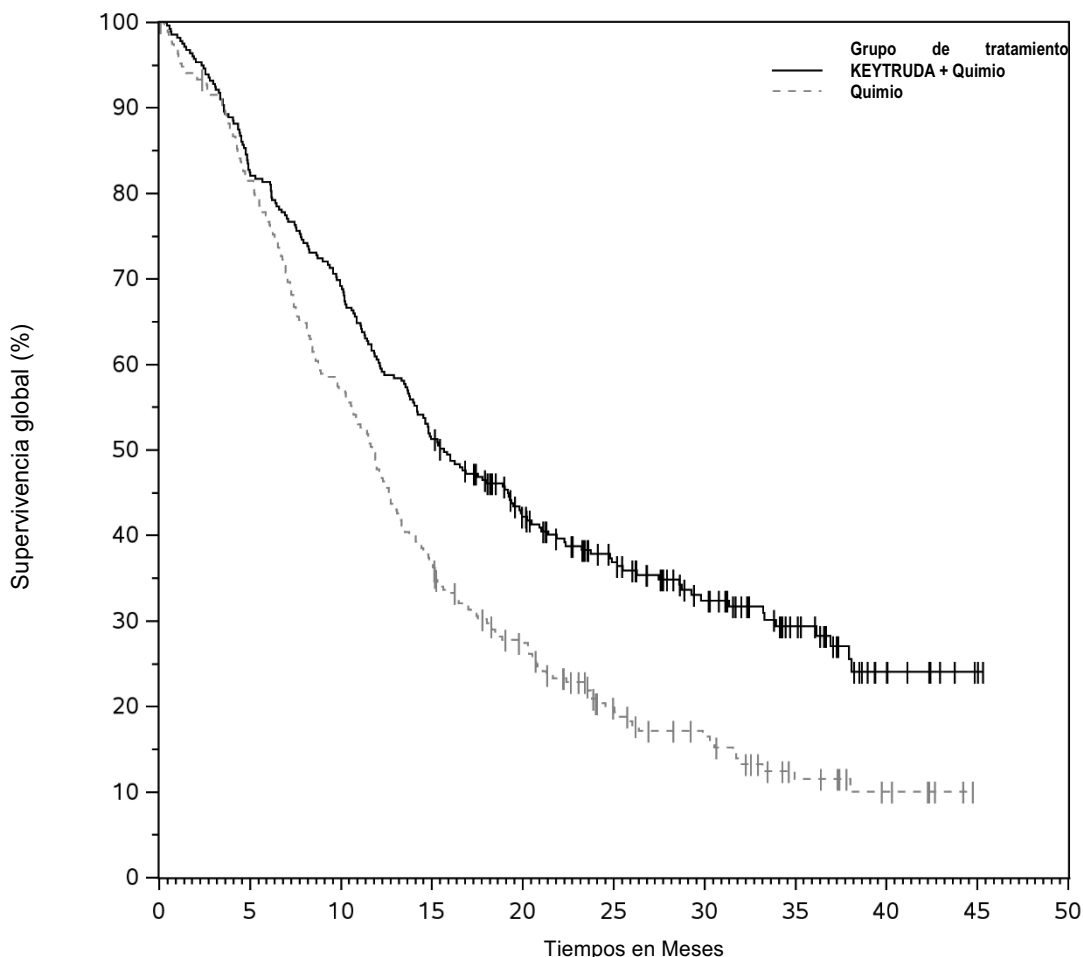


Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en KEYNOTE 859 (CPS ≥10)



Número en riesgo											
KEYTRUDA + Químico	279	230	193	143	104	76	52	30	10	2	0
Químico	272	220	154	99	67	37	26	12	6	0	0

Un análisis exploratorio de OS en los 74 pacientes con tumores MSI-H independientemente del estado de PD-L1 mostraron un HR de 0.34 (IC del 95%: 0.18, 0.66).

### 11.11 Cáncer de Esófago

Tratamiento de primera línea de cáncer de esófago / unión gastroesofágica localmente avanzado no extirpable o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

#### 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 / m<sup>2</sup> IV el Día 1 de cada ciclo de tres semanas hasta seis ciclos y FU 800 mg / m<sup>2</sup> 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 / m<sup>2</sup> IV el Día 1 de cada ciclo de tres semanas hasta seis ciclos y FU 800 mg / m<sup>2</sup> 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. También se realizaron análisis adicionales de las medidas de resultados de eficacia según el PD-L1 de CPS ≥1.

Entre 749 pacientes, 647 (86%) tenían tumores que expresaban PD-L1 CPS ≥ 1. Las características de la población de estudio en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 1 fueron: edad media de 63 años (rango: 27 a 89), 41% de 65 años o más; 83% hombres; 36% de raza blanca, 54% raza asiática y 1% raza negra; el 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 59% tenía un ECOG PS de 1. El 91% tenía enfermedad M1 y el 9% tenía enfermedad M0. El 74% tenía una histología tumoral de carcinoma de células escamosas, y el 26% 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; sin embargo, un análisis exploratorio de la OS en la población PD-L1 CPS <1 mostró un HR de 0.96 (0.59, 1.55), lo que indica que la mejora en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥1.

El Cuadro 88 y la Figuras 24 y 25 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-590 en los pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS ≥1 y CPS ≥10.

**Cuadro 88: 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=320	Placebo Cisplatino FU n=327	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n=186	Placebo Cisplatino FU n=197
CPS ≥ 1			CPS ≥ 10	
OS				
Número (%) de pacientes con evento	222 (69)	271 (83)	124 (67)	165 (84)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.7 (10.5, 14.4)	9.8 (8.8, 10.8)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.71 (0.59, 0.84)		0.62 (0.49, 0.78)	
Valor p <sup>†</sup>			<0.0001	
PFS				
Número (%) de pacientes con evento	252 (79)	291 (89)	140 (75)	174 (88)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.3 (6.2, 7.1)	5.7 (4.6, 6.0)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)

Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.62 (0.52, 0.73)		0.51 (0.41, 0.65)	
Valor p <sup>†</sup>			<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR, % <sup>‡</sup> (IC del 95%)	45 (40, 51)	29 (24, 34)	51 (44, 59)	27 (21, 34)
Número (%) de respuestas completas	19 (6)	9 (2.8)	11 (6)	5 (2.5)
Número (%) de respuestas parciales	126 (39)	85 (26)	84 (45)	48 (24)
Duración de respuesta				
Mediana en meses (rango)	8.6 (1.2+, 31.0+)	5.8 (1.5+, 25.0+)	10.4 (1.9+, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)

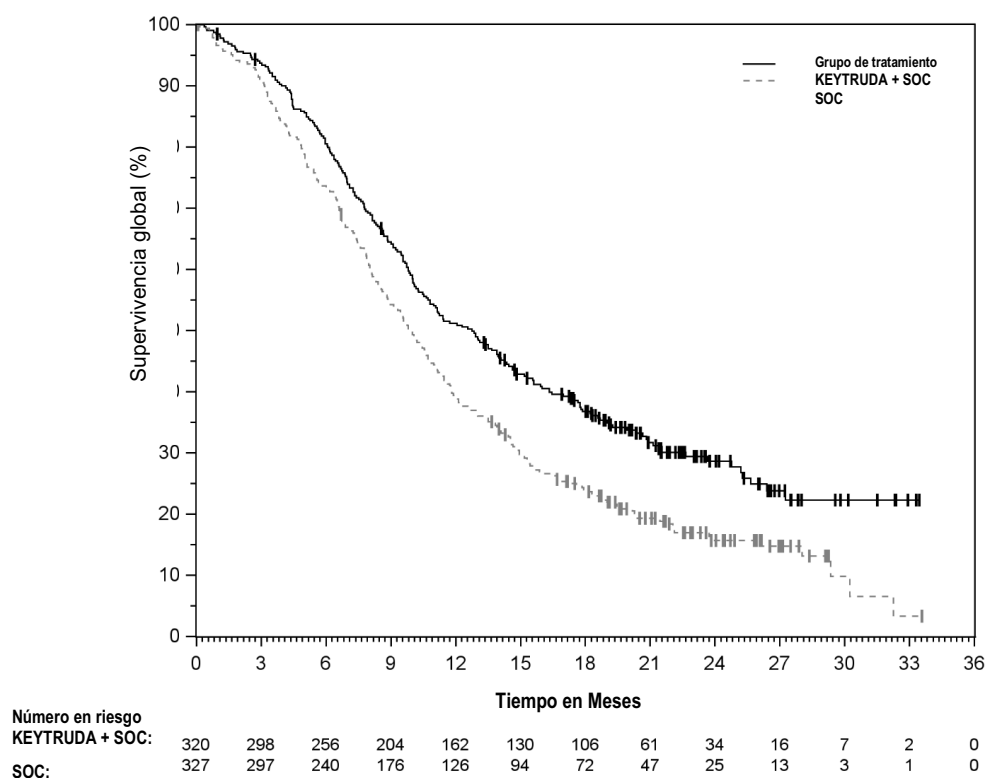
\* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en una prueba de log-rank estratificado ; p-valor para

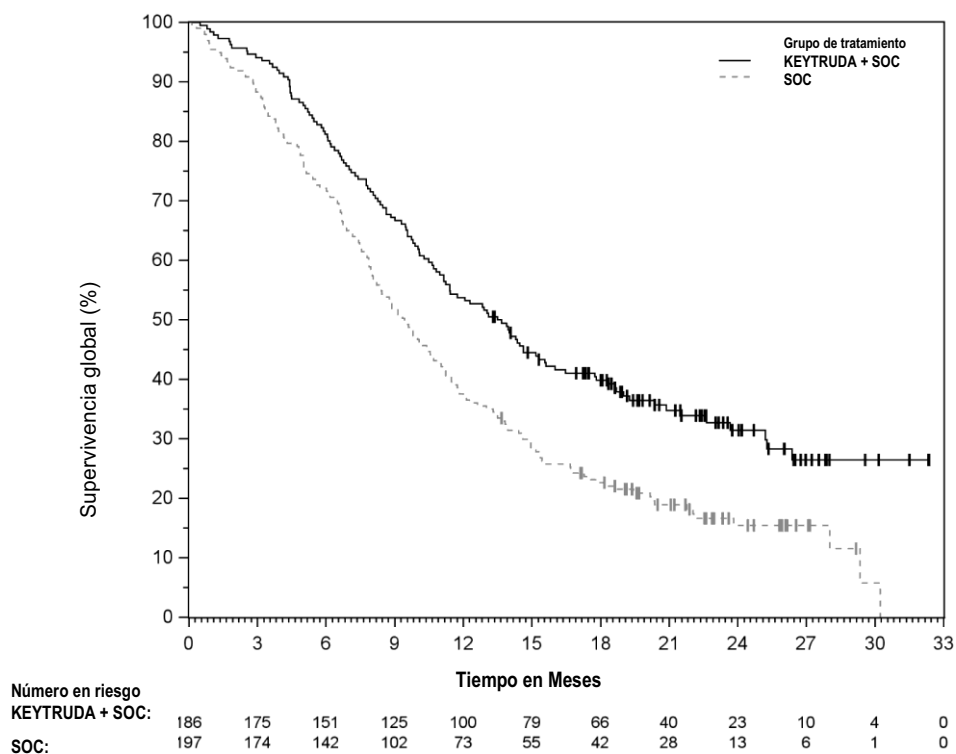
CPS ≥ 1 no incluido (subgrupo no preespecificado)

‡ Respuesta completa confirmada o respuesta parcial

**Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en el KEYNOTE-590 (CPS ≥1)**



**Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el KEYNOTE 590 (CPS ≥10)**



En una prueba formal preespecificada de OS en pacientes con PD-L1 CPS  $\geq 10$  ( $n = 383$ ), 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 para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq 10$ )

##### 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/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, o irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 10$  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  $\geq 10$ . 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.

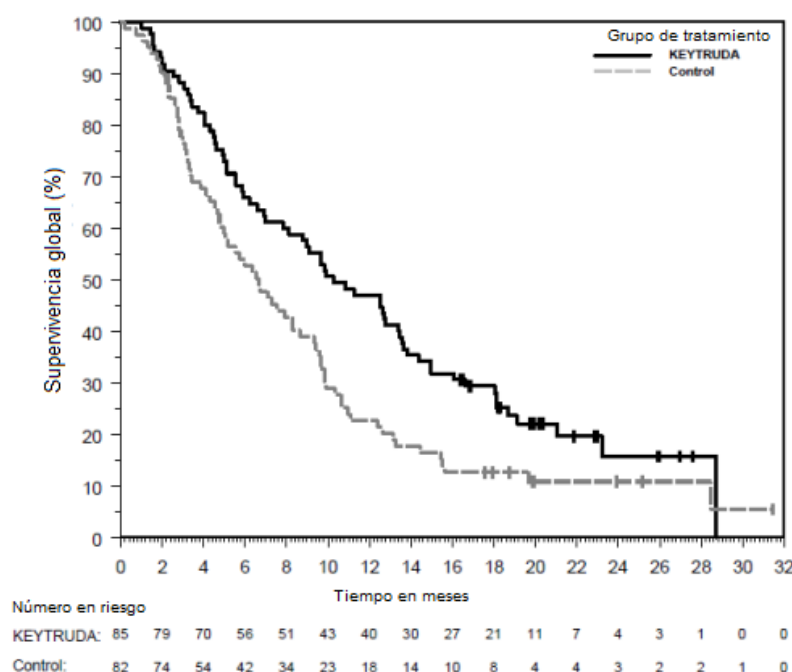
El Cociente de riesgos instantáneos (HR) de OS observada fue de 0.77 (IC del 95%: 0.63, 0.96) en pacientes con ESCC, 0.70 (IC del 95%: 0.52, 0.94) en pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS  $\geq 10$ , y 0.89 (IC del 95%: 0.75, 1.05) en todos los pacientes seleccionados aleatoriamente. En un examen adicional en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ), se observó una mejora en la OS entre los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. El cuadro 89 y la Figura 26 resumen las medidas clave de eficacia para KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC CPS  $\geq 10$ .

**Cuadro 89: Resultados de eficacia en pacientes con Carcinoma de Células Escamosas del Esófago Recurrente o Metastásico (CPS  $\geq 10$ ) en el KEYNOTE-181**

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=85	Quimioterapia n=82
<b>OS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.64 (0.46, 0.90)	
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.66 (0.48, 0.92)	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva (OOR)</b>		
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 26: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en el KEYNOTE-181 (CPS de ESCC  $\geq 10$ )**



### 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  $\geq 10$ . 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.

### 11.12 Cáncer Cervical

#### Cáncer Cervical en Estadío III-IVA según la FIGO 2014

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con CRT (cisplatino y radioterapia de haz externo [EBRT] seguida de braquiterapia [BT]) en KEYNOTE-A18 (NCT04221945), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 1060 pacientes con cáncer cervical que no habían tenido previamente ninguna cirugía definitiva, ni habían recibido radiación o tratamiento sistémico para el cáncer cervical. Hubo 599 pacientes con enfermedad en estadío III-IVA según la FIGO 2014 (tumor que afecta el tercio inferior de la vagina o la pared lateral pélvica o presenta hidronefrosis/riñón no funcional o diseminación a órganos pélvicos adyacentes, todos sin diseminación a órganos distantes), y 459 pacientes con enfermedad en Estadío IB2-IIB según la FIGO 2014 (lesión clínica  $>4$  cm confinada al cuello uterino o lesión clínica de cualquier tamaño con extensión más allá del útero pero que no se ha extendido a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina) con ganglios positivos. Dos pacientes tenían enfermedad en estadío IIB según la FIGO 2014. La aleatorización se estratificó por tipo planificado de EBRT (radioterapia de intensidad modulada [IMRT, por sus siglas en inglés] o terapia de arco volumétrico modulado [VMAT, por sus siglas en inglés] frente a no IMRT y no VMAT), estadío en el momento del despistaje del cáncer cervical (Estadío IB2-IIB según la FIGO 2014 vs. Estadío III-IVA según la FIGO 2014) y dosis total de radioterapia planificada (EBRT + dosis de braquiterapia de  $<70$  Gy vs.  $\geq 70$  Gy según dosis equivalente [EQD2]).

Se aleatorizaron los pacientes (1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg IV cada 3 semanas (5 ciclos) simultáneamente con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, se podría administrar una sexta perfusión opcional según la práctica local) y radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de KEYTRUDA 400 mg IV cada 6 semanas (15 ciclos)
- Placebo IV cada 3 semanas (5 ciclos) simultáneamente con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (5 ciclos, se podría administrar una sexta perfusión opcional según la práctica local) y radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de placebo IV cada 6 semanas (15 ciclos)

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determine el investigador o hasta una toxicidad inaceptable.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 12 semanas desde la finalización del CRT durante los primeros dos años, seguida de cada 24 semanas en el año 3 y luego anualmente. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la PFS evaluada por el investigador según RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, o confirmación histopatológica, y OS.

Entre los 599 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA según la FIGO 2014, las características iniciales fueron mediana de edad de 52 años (rango: 22 a 87), 17 % tenía 65 años o más; 36% de raza blanca, 34% de raza asiática, 2% de raza negra; 38% hispanos o latinos; 68% ECOG PS 0 y 32% ECOG PS 1; 93% con CPS ≥1; el 71% tenía ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos positivos y el 29% no tenía ganglios linfáticos pélvicos ni paraaórticos positivos; el 83% tenía carcinoma de células escamosas y el 17% tenía histología no escamosa. En cuanto a la radiación, el 86% de los pacientes recibieron IMRT o VMAT EBRT, y la mediana de dosis de EQD2 fue de 87 Gy (rango: 7 a 114).

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en la FPS y OS en la población ITT. Análisis exploratorios en la FPS y OS según el factor de estratificación del estadio FIGO 2014, mostró que la mejora en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en los pacientes con enfermedad en estadio III-IVA según la FIGO 2014..

El Cuadro 90 y la Figura 27 y 28 resumen los resultados de los análisis exploratorios de subgrupos de 599 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014. .

**Cuadro 90: Resultados de eficacia en KEYNOTE-A18 (Pacientes con cáncer cervical en Estadio III-IVA según la FIGO 2014)**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con CRT n=295	Placebo  con CRT n=304
<b>OS*</b>		
Number of patients with event (%)	61 (21)	90 (30)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.65 (0.47, 0.90)	
<b>PFS por el Investigador<sup>‡</sup></b>		
Número de pacientes con evento (%)	61 (21)	94 (31)
Mediana en meses (IC de 95%)	NR (NR, NR)	NR (18.8, NR)
Índice de PFS de 12 meses (IC de 95%)	81% (75, 85)	70% (64, 76)
Cociente de riesgos instantáneos* (IC de 95%)	0.59 (0.43, 0.81)	

\* Resultados en el momento del análisis final preespecificado para OS

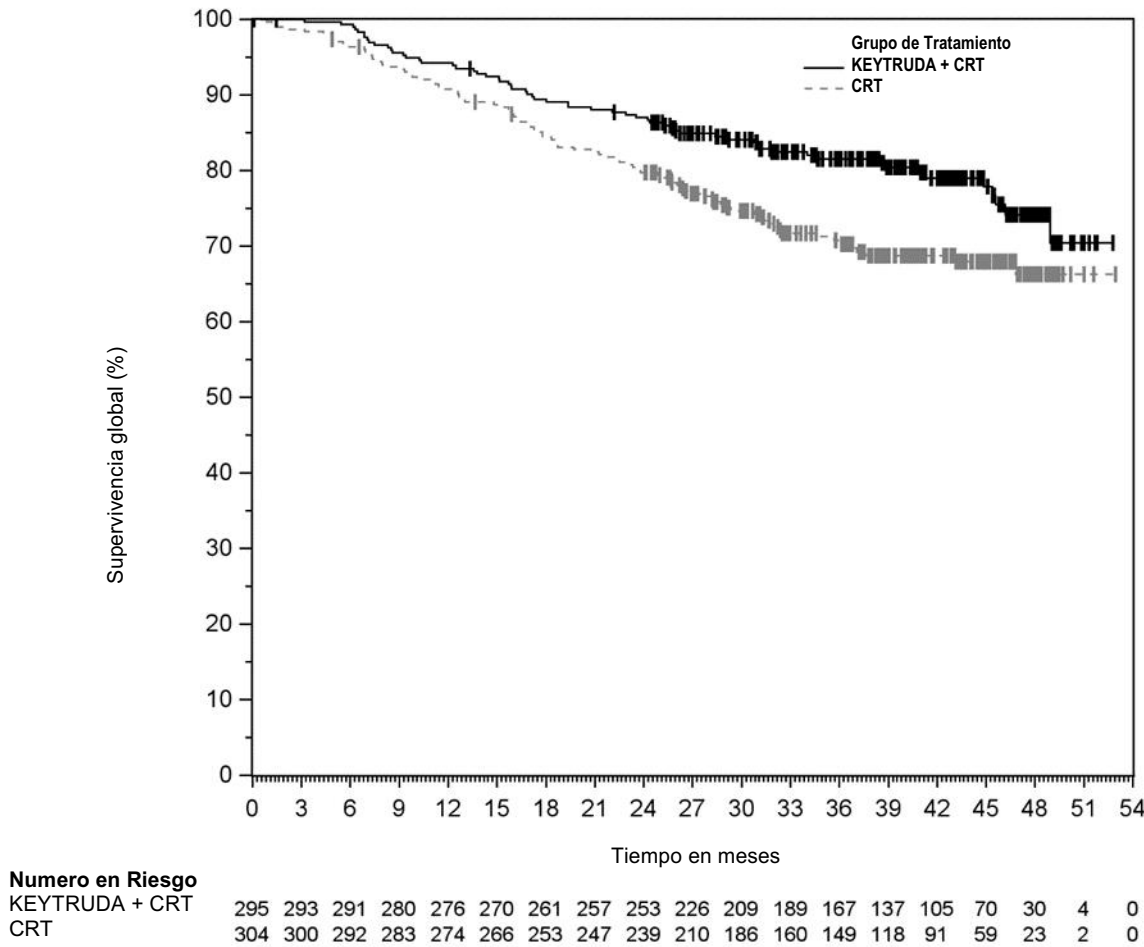
<sup>†</sup>Con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox sin estratificar

<sup>‡</sup> Resultados en el momento del primer análisis provisional preespecificado para FPS

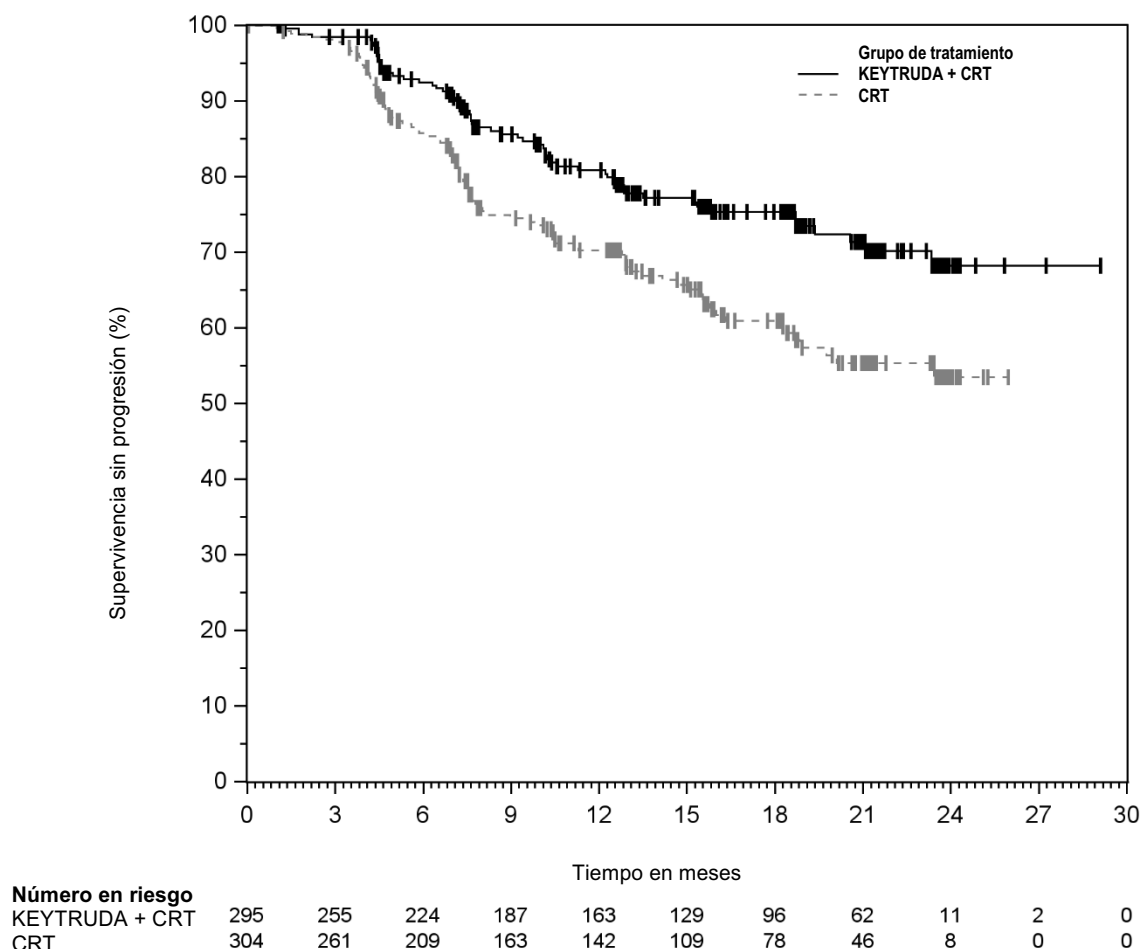
CRT = Quimiorradioterapia

NR = no alcanzado

**Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA según FIGO 2014)**



**Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia sin progresión en KEYNOTE-A18 (Pacientes con Cáncer Cervical en Estadio III-IVA según la FIGO 2014)**



#### Cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq 1$ )

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  $\geq 10$ ). 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/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una perfusión 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  $\geq 1$ . 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.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS en pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo. Se realizó un análisis OS actualizado en el momento del análisis final cuando se observaron 354 muertes en la población CPS  $\geq 1$ .

En el Cuadro 91 y en la Figura 29 se resumen los criterios de valoración de eficacia principales para el KEYNOTE-826 para los pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ).

**Cuadro 91: Resultados de la eficacia en pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (CPS  $\geq 1$ ) 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
<b>OS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.64 (0.50, 0.81)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.0001	
<b>OS actualizado</b>		
Número de pacientes con evento (%)	153 (56.0%)	201 (73.1%)
Mediana en meses (IC del 95%)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.74)	
<b>PFS</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor p <sup>§</sup>	< 0.0001	
<b>Tasa de Respuesta Objetivo</b>		
ORR <sup>¶</sup> (IC del 95%)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Índice de respuesta completa	23%	13%
Índice de respuesta parcial	45%	37%
<b>Duración de Respuesta</b>		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)

\* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

<sup>†</sup> Con base en el modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox

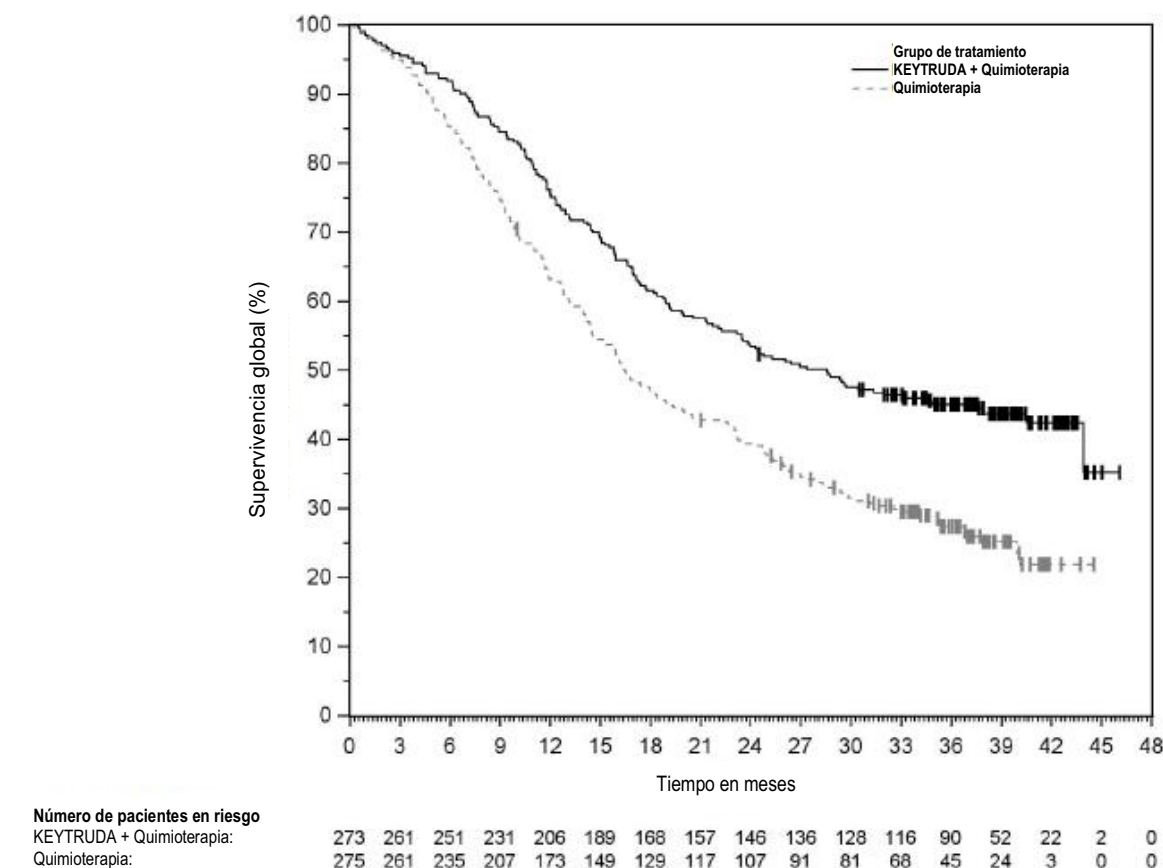
<sup>‡</sup> El valor p (unilateral) se compara con alfa asignado de 0.0055 para este análisis interino (con 72% del número proyectado de eventos para el análisis final)

<sup>§</sup> 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)

<sup>¶</sup> Respuesta: mejor respuesta objetiva según lo confirmado por la respuesta completa o la respuesta parcial

+ Denota respuesta en curso

NR = no alcanzado

**Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el KEYNOTE-826 (CPS  $\geq 1$ )\*,†**

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

†Basado en el análisis OS final en el protocolo específico.

#### Cáncer cervical recurrente o metastásico previamente tratado para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq 1$ )

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  $\geq 1$  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 92 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ).

**Cuadro 92: 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*
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	
ORR (IC del 95%)	14.3% (7.4, 24.1)
Tasa de respuesta completa	2.6%
Tasa de respuesta parcial	11.7%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana en meses (rango)	NR (4.1, 18.6+) <sup>†</sup>
% con una duración ≥6 meses	91%

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

<sup>†</sup> Basado en pacientes (n=11) con una respuesta mediante revisión independiente

+ Denota respuesta en curso

NR = no se alcanzó

### 11.13 Carcinoma Hepatocelular

#### HCC previamente tratado

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-394 (NCT03062358), un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego realizado en Asia en pacientes con CHC en estadio B o C según el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC, según sus siglas en inglés), que fueron tratados previamente con sorafenib o quimioterapia basada en oxaliplatino y que no eran susceptibles o eran refractarios al tratamiento local-regional. También se requirió que los pacientes tuvieran función hepática Child-Pugh clase A.

Los pacientes con hepatitis B tenían la enfermedad tratada y controlada (carga viral del VHB <2000 UI/ml o <10<sup>4</sup> copias/ml). Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requerían tratamiento sistémico dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requería inmunosupresión no fueron elegibles. Los pacientes con encefalopatía hepática, invasión de la rama venosa portal principal, ascitis clínicamente aparente o hemorragia por varices esofágicas o gástricas en los últimos 6 meses tampoco fueron elegibles.

La aleatorización se estratificó según el tratamiento previo: sorafenib frente a quimioterapia basada en oxaliplatino, invasión macrovascular y etiología (VHB activo frente a otros (VHC activo, no infectados)). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas o placebo.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas. El principal criterio de valoración de eficacia fue la OS. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

El estudio incluyó a 453 pacientes y 360 (79%) tenían hepatitis B activa. Las características de la población en pacientes con hepatitis B activa fueron mediana de edad de 52 años (rango: 23 a 82), 16% tenía 65 años o más; 86% eran hombres; 100% de raza asiática; 42% ECOG PS de 0 y 58% ECOG PS de 1; el 90% recibió sorafenib previamente y el 10% recibió quimioterapia previa basada en oxaliplatino. Las características de los pacientes también incluyeron enfermedad extrahepática (77%), invasión macrovascular (10%), estadio C (93%) y B (7%) según BCLC y AFP basal ≥200 ng/ml (57%).

KEYNOTE-394 demostró una mejora de la OS en pacientes con CHC a consecuencia de la hepatitis B aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 93 y la Figura 30.

#### Cuadro 93: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Hepatocelular en KEYNOTE-394

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas  n=236	Placebo   n=124
OS*		
Número (%) de pacientes con eventos	172 (73)	105 (85)
Mediana en meses (IC de 95%)	13.9 (12.5, 17.9)	13.0 (10.1, 15.6)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC de 95%)	0.78 (0.61, 0.99)	
PFS <sup>‡</sup>		
Número (%) de pacientes con eventos	189 (80)	108 (87)
Mediana en meses (IC de 95%)	2 (1.4, 2.7)	2.3 (1.4, 2.8)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC de 95%)	0.78 (0.61, 1.00)	
Tasa de respuesta objetiva <sup>‡</sup>		
ORR <sup>§</sup> (IC de 95%)	11% (7, 16)	1.6% (0.2, 5.7)
Número (%) de respuestas completas	2 (0.9%)	1 (0.8%)
Número (%) de respuestas parciales	24 (10%)	1 (0.8%)
Duración de la respuesta*	n=28	n=2
Mediana en meses <sup>¶</sup> (rango)	23.9 (2.6+, 44.4+)	5.6 (3.0+, 5.6)

\* Resultados en el análisis de OS final preespecificado

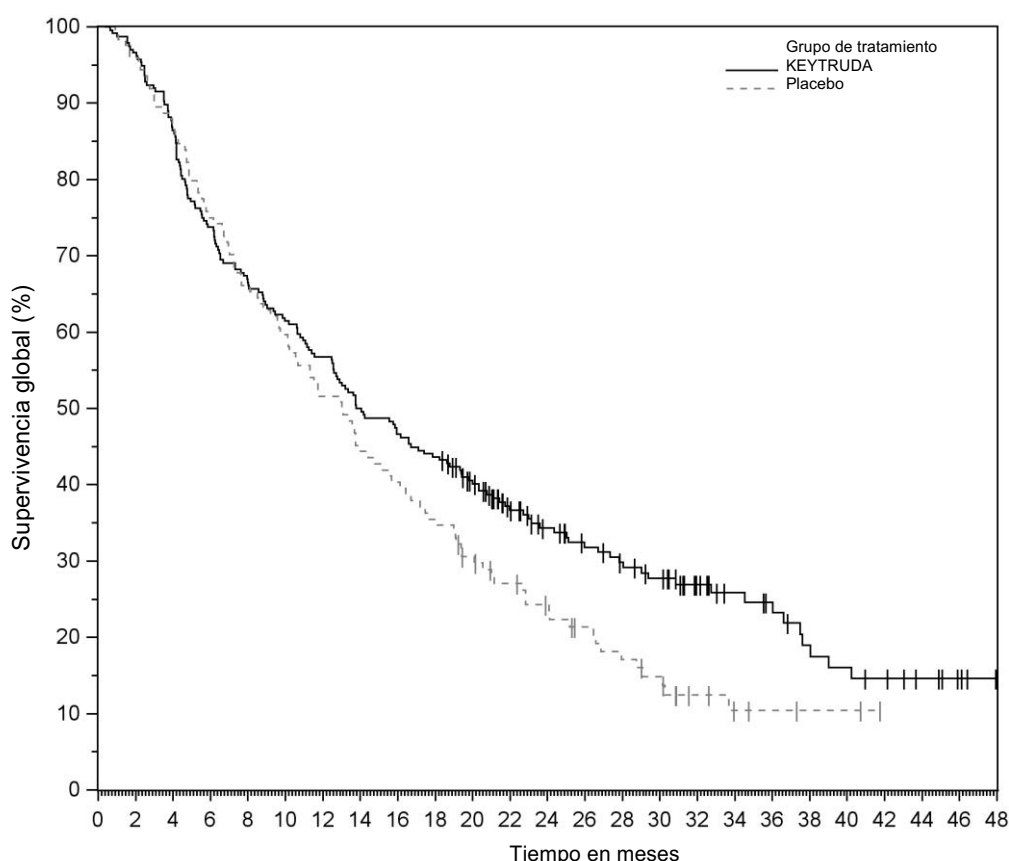
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificados

‡ Resultados en el análisis de OS preliminar preespecificado

§ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

+ Indica respuesta en curso

**Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en KEYNOTE-394**

Número de pacientes en riesgo

KEYTRUDA	236	228	204	174	157	145	134	118	110	103	89	68	57	49	44	38	28	21	18	13	11	9	6	3	0
Placebo	124	119	108	93	82	74	64	55	50	44	36	30	25	20	16	13	7	4	3	2	2	0	0	0	0

### 11.14 Cáncer del tracto biliar

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino fue investigado en el KEYNOTE-966 (NCT04003636), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que enroló a 1069 pacientes con BTC localmente avanzado no extirpable o

metastásico, que no habían recibido terapia sistémica previa en el entorno de enfermedad avanzada. Los pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requirió la inmunosupresión fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó por región (Asia versus no Asia), localmente avanzado versus metastásico, y sitio de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a KEYTRUDA 200 mg el Día 1 más gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas, o placebo el Día 1 más gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas. Los medicamentos del estudio fueron administrados mediante perfusión intravenosa. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para pembrolizumab, el tratamiento continuó durante un máximo de 35 ciclos, o aproximadamente 24 meses. Para gemcitabina, el tratamiento podría continuar más allá de 8 ciclos, mientras que para cisplatino, el tratamiento podría administrarse durante un máximo de 8 ciclos.

Se permitió la administración de KEYTRUDA con quimioterapia más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba obtener beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio y luego cada 6 semanas hasta las 54 semanas, seguido de cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del estudio fueron una edad media de 64 años (rango: 23 a 85), el 47% tenía 65 años o más; 52% hombres; 49% de raza blanca, 46% de raza asiática, 1,3% de raza negra o afroamericanos; 10% hispano o latino; 46% ECOG PS de 0 y 54% ECOG PS de 1; el 31% de los pacientes tenía antecedentes de infección por hepatitis B, y el 3% tenía un antecedente de infección por hepatitis C.

La principal medida de resultado de eficacia fue OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR evaluados por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

En el Cuadro 94 y en la Figura 31 se resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-966.

#### **Cuadro 94: Resultados de la Eficacia en el KEYNOTE-966**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con gemcitabina/cisplatino n=533	Placebo con gemcitabina/cisplatino  n=536
<b>OS*</b>		
Número de pacientes con evento (%)	414 (78%)	443 (83%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.0034	
<b>PFS§</b>		
Número de pacientes con evento (%)	361 (68%)	391 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (5.1, 6.6)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.86 (0.75, 1.00)	
Valor p <sup>‡</sup>	NS	
<b>Rango de Respuesta Objetivo§</b>		
ORR <sup>¶</sup> (IC del 95%)	29% (25, 33)	29% (25, 33)
Número de respuestas completas (%)	11 (2.1%)	7 (1.3%)
Número de respuestas parciales (%)	142 (27%)	146 (27%)
Valor p <sup>#</sup>	NS	
<b>Duración de Respuesta*</b>		
Mediana en meses <sup>p</sup> (IC del 95%)	n=156 8.3 (6.9, 10.2)	n=152 6.8 (5.7, 7.1)

\* Resultados del análisis final pre-especificado de OS

† Basado en el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado

‡ Valor p unilateral basado en una prueba de rango-log estratificada

§ Resultados del análisis final pre-especificado de PFS y ORR

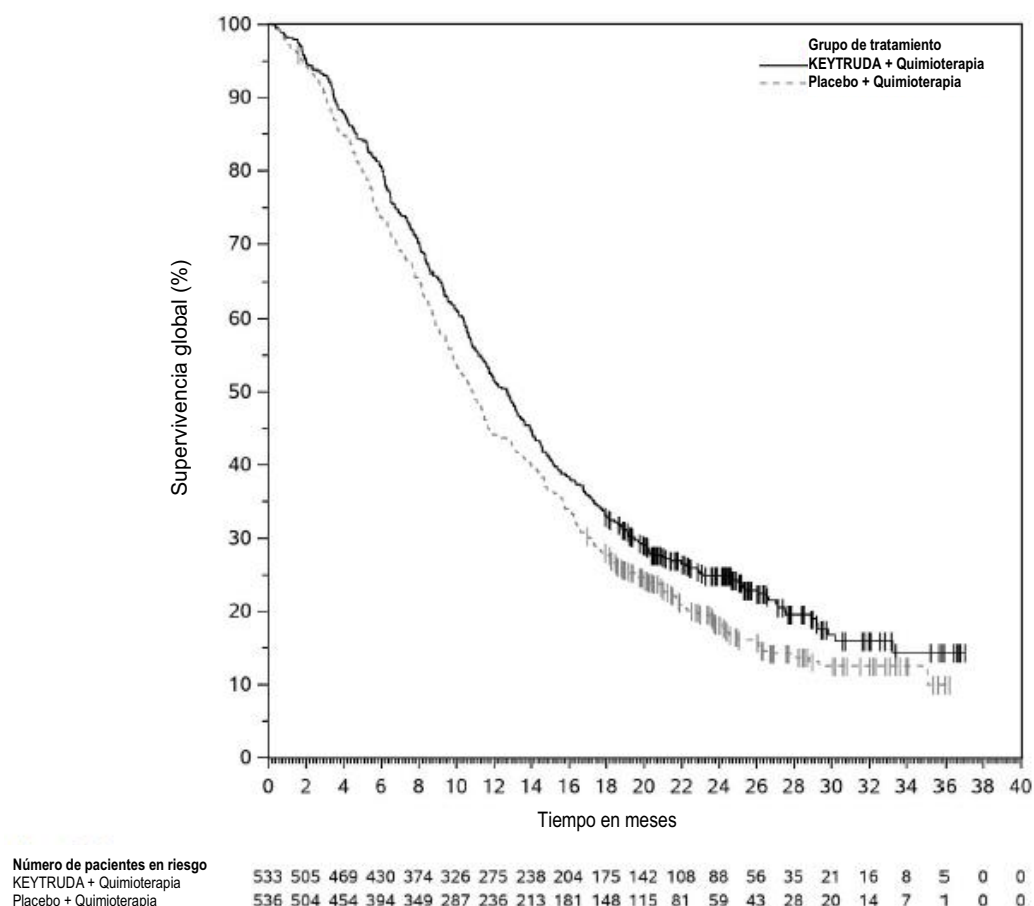
¶ Respuesta parcial o respuesta completa confirmada

# Valor p unilateral basado en el análisis Numinen y Miettinen estratificado

<sup>p</sup> Basado en el estimado de Kaplan-Meier

NS = no significativo

**Figura 31: Curva Kaplan-Meier para Supervivencia Global en el KEYNOTE-966**



### 11.15 Carcinoma de Célula Merkel

La eficacia de KEYTRUDA fue investigada en el KEYNOTE-017 (NCT02267603) y KEYNOTE-913 (NCT03783078), dos ensayos abiertos, multicentros, no randomizados que enrolaron a 105 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 (KEYNOTE-017) ó 200 mg (KEYNOTE-913) 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.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron ORR y DoR según lo evaluado mediante BICR utilizando RECIST v1.1.

Entre los 105 pacientes enrolados, la edad media fue 73 años (rango: 38 a 91), 79% fueron de 65 años o más; 62% fueron de sexo masculino; 80% fueron de raza blanca, 19% fueron de raza desconocida o faltaba, y el 1% fue de raza asiática; 53% tuvo ECOG PS de 0, y 47% tuvo ECOG PS de 1. Trece por ciento tuvo enfermedad de Estadío IIIB y 84% tuvo Estadío IV. Setenta y seis por ciento de pacientes tuvo cirugía previa y 51% tuvo terapia de radiación previa.

Los resultados de la eficacia están resumidos en el Cuadro 95.

**Cuadro 95: Resultados de la Eficacia en el KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913**

Criterio de valoración	KEYNOTE-017 KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=50	KEYNOTE-913 KEYTRUDA 200 mg 2 2mg/kg cada 3 semanas n=55
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
ORR (IC del 95%)	56% (41, 70)	49% (35, 63)
Respuestas completas, n (%)	12 (24%)	9 (16%)

Respuestas parciales, n (%)	16 (32%)	18 (33%)
<b>Duración de la respuesta</b>	<b>n=28</b>	<b>n=27</b>
Mediana DoR en meses (rango)	NR (5.9, 34.5+)	NR (4.8, 25.4+)
Pacientes con duración ≥ 6 meses, n (%)	27 (96%)	25 (93%)
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	15 (54%)	19 (70%)

+ Denota respuesta en curso

NR = No se alcanzó

## 11.16 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 96 y la Figura 32 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-426.

**Cuadro 96: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-426**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas y Axitinib n=432	Sunitinib N=429
<b>OS</b>		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)



Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.53 (0.38, 0.74)	
Valor p <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>‡</sup>	
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0001 <sup>§</sup>	
Tasa de Respuesta Objetivo		
ORR <sup>¶</sup> (IC del 95%)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
Índice de respuesta completa	6%	2%
Índice de respuesta parcial	53%	34%
Valor p <sup>#</sup>	<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).

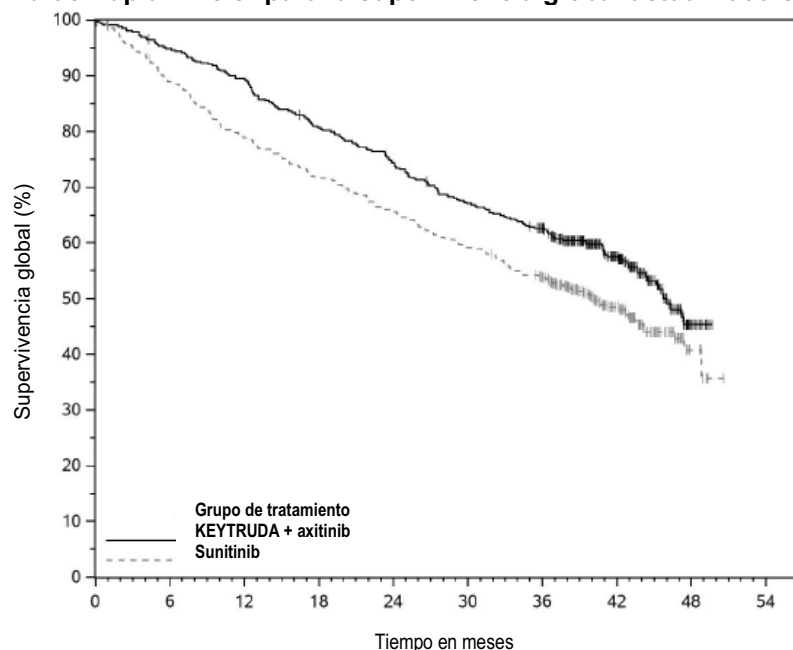
§ El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0013 para este análisis provisional (con el 81% del número planificado de eventos para el análisis final).

¶ Respuesta: Mejor respuesta objetiva 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 32: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global actualizada en el KEYNOTE-426**



Número en riesgo										
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 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. Se realizó un análisis OS actualizado cuando se observaron 304 muertes según el número planificado de muertes para el análisis pre-especificado final.

El Cuadro 97 y las Figuras 33 y 34 resumen los resultados de la eficacia para el estudio KEYNOTE-581.

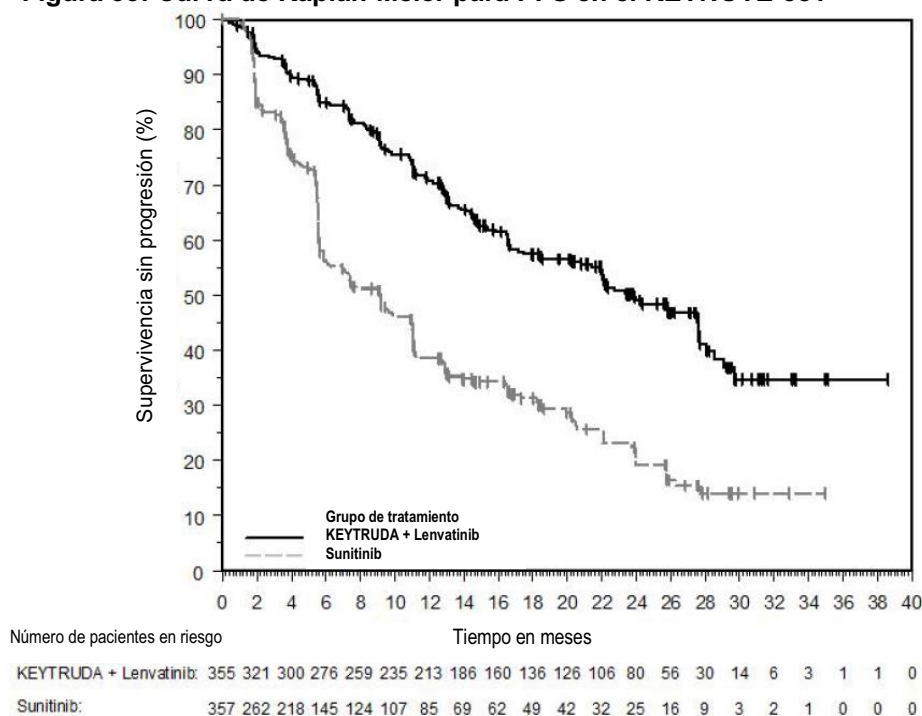
**Cuadro 97: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-581**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
<b>Supervivencia sin progresión (PFS)</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95 %)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor p <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>Supervivencia global (OS)</b>		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de OS en meses (IC del 95 %)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95 %)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0049	
<b>OS actualizado</b>		
Número de muertes, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana de OS en meses (IC del 95 %)	53.7 (48.7, NR)	54.3 (40.9, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95 %)	0.79 (0.63, 0.99)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)</b>		
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%

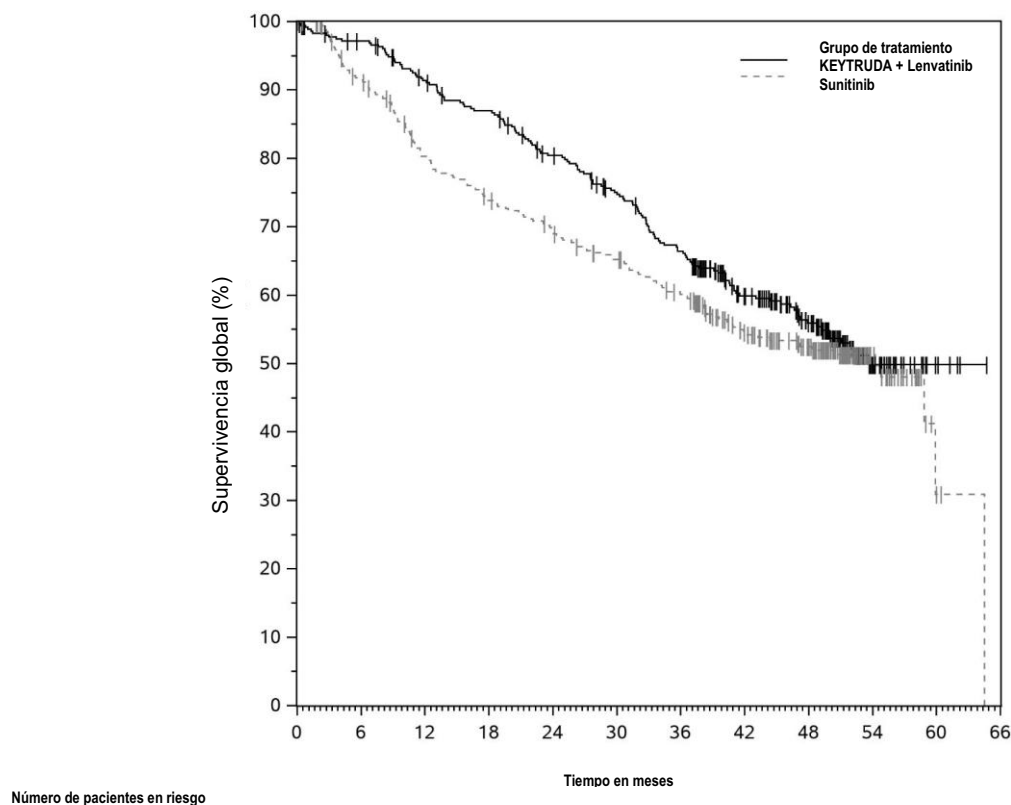
Valor p <sup>‡</sup>	<0.0001
----------------------	---------

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, fecha límite de OS actualizado = 31 de julio de 2022  
IC = Intervalo de Confianza; NR= No se alcanzó  
\* El Cociente de riesgos instantáneos (HR) se basa en un Modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado por región geográfica y grupos de pronóstico de MSKCC.  
<sup>†</sup> Valor p bilateral basado en la prueba de rango logístico estratificado.  
<sup>‡</sup> Valor p bilateral basado en la prueba de CMH.

**Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para PFS en el KEYNOTE-581**



**Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia global Actualizada en el KEYNOTE-581**



KEYTRUDA + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

## KEYNOTE-B61

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-B61 (NCT04704219), un ensayo multicéntrico de un solo brazo que inscribió a 160 pacientes con CCR avanzado o metastásico de células no claras en el entorno de primera línea. Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no eran elegibles.

Los pacientes recibieron 400 mg de KEYTRUDA cada 6 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día. KEYTRUDA se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, lenvatinib podría continuarse más allá de los 24 meses. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió la administración de KEYTRUDA con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el investigador consideraba que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico.

Entre los 158 pacientes tratados, las características iniciales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 24 a 87 años); 71% hombres; 86% blancos, 8% asiáticos y 3% negros; <1% hispano o latino; El 22 % y el 78 % de los pacientes tenían un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; los subtipos histológicos fueron 59 % papilar, 18 % cromóforo, 4 % translocación, <1 % medular, 13 % no clasificado y 6 % otros; La distribución de pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 35% favorable, 54% intermedia y 10% mala. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron los ganglios linfáticos (65%), los pulmones (35%), los huesos (30%) y el hígado (21%).

La principal medida de resultado de eficacia fue la TRO evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron DOR según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. Los resultados de eficacia se resumen en el Cuadro 98.

**Cuadro 98: Resultados de eficacia en KEYNOTE-B61**

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas y Lenvatinib n=158
<b>Tasa de respuesta objetiva (confirmada)</b>	
ORR (95% IC)	51% (43, 59)
Respuesta completa	8%
Respuesta parcial	42%
<b>Duración de la respuesta*</b>	
Mediana en meses (rango)	19.5 (1.5+, 23.5+)

IC = intervalo de confianza

\* Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

+ Denota una respuesta continua

## 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 mejoras estadísticamente significativas en la DFS y OS en los análisis provisionales previamente especificados en los pacientes aleatorizados para integrar el brazo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de la eficacia se resumen en el Cuadro 99 y en las Figuras 35 y 36.

**Cuadro 99: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-564**

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
<b>DFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0010 <sup>‡</sup>	
Índice de DFS de 24 meses (IC del 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
<b>OS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valor p <sup>†</sup>	0.0024 <sup>§</sup>	
Tasa de supervivencia global a 48 meses (IC del 95%)	91% (88, 93)	86% (83, 89)

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

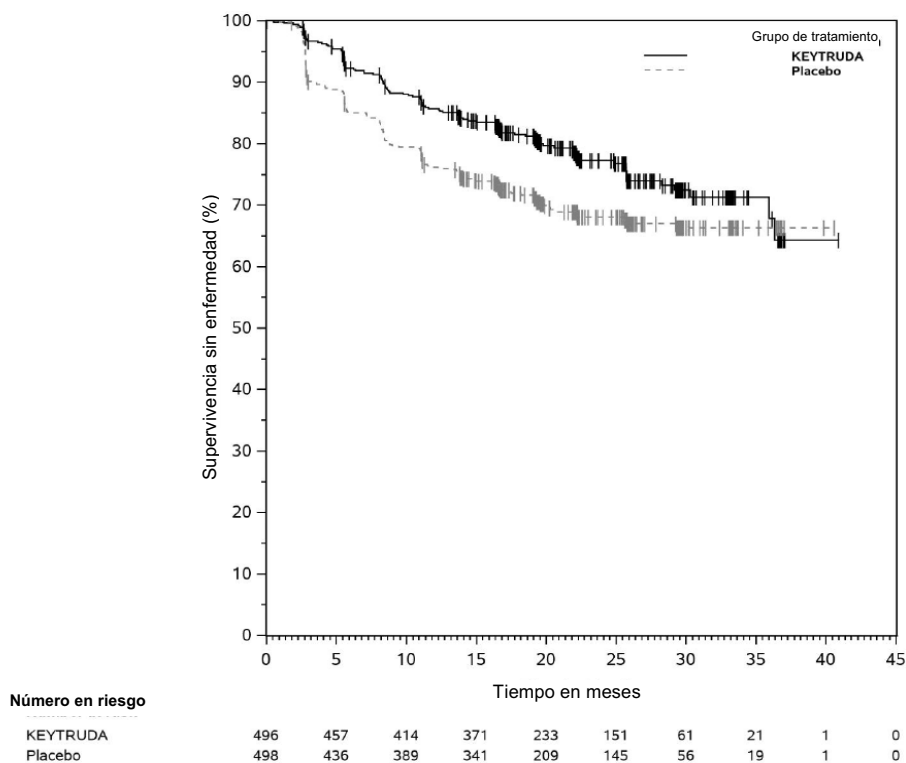
<sup>†</sup> Con base en la prueba estratificada de orden logarítmico

<sup>‡</sup> El valor p (unilateral) se compara con un límite de 0.0114.

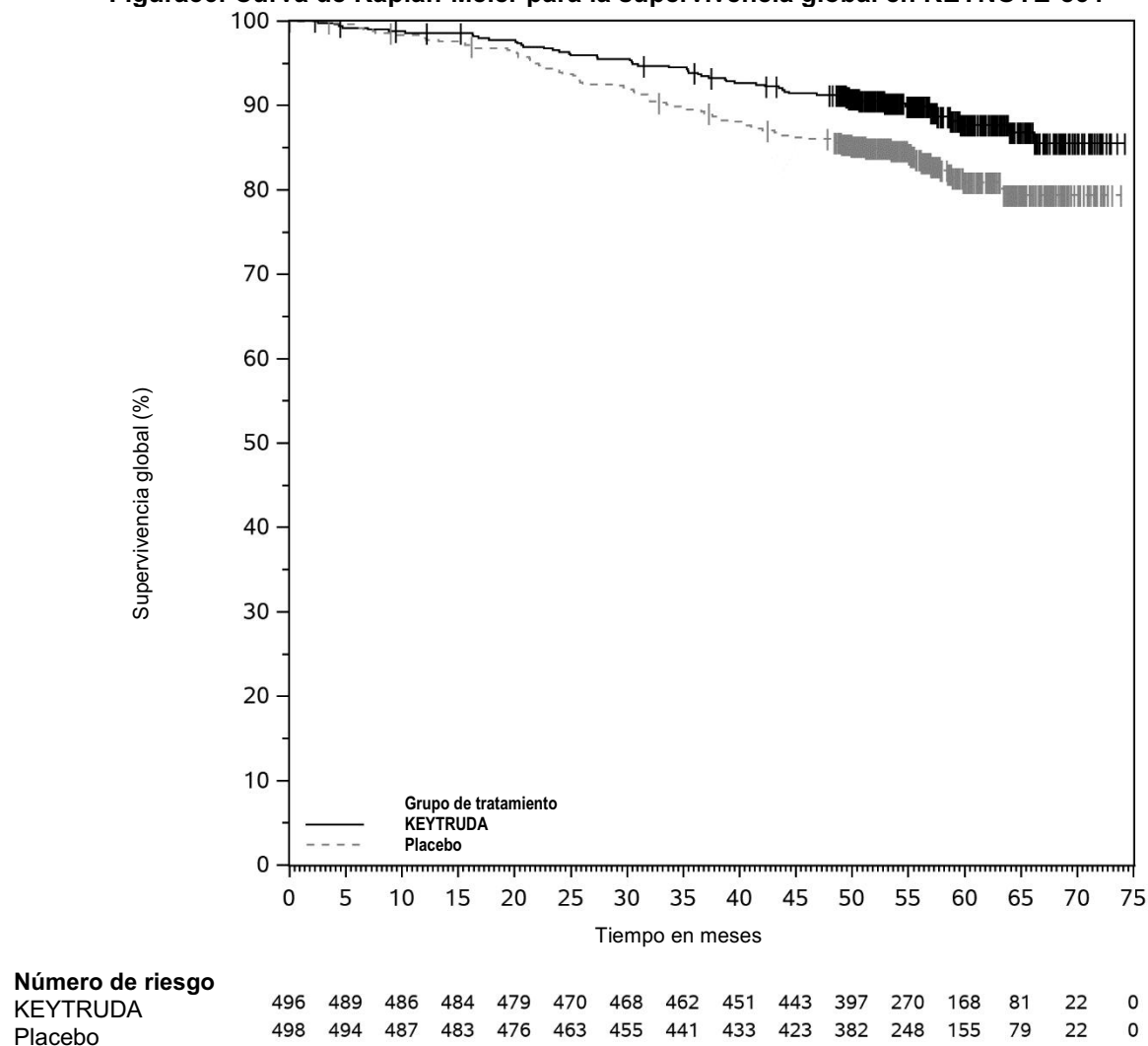
<sup>§</sup> El valor p (unilateral) se compara con un límite de 0,0072.

NR = no alcanzado

**Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin enfermedad en KEYNOTE-564**



**Figura36: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en KEYNOTE-564**



## 11.17 Carcinoma Endometrial

En combinación con paclitaxel y carboplatino para el tratamiento del carcinoma de endometrio primario avanzado o recidivante.

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y carboplatino se investigó en KEYNOTE 868/NRG GY018 (NCT03914612), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 810 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente. El diseño del estudio incluyó dos cohortes separadas según el estado de MMR; 222 (27%) pacientes estaban en la cohorte dMMR, 588 (73%) pacientes estaban en la cohorte pMMR. El ensayo inscribió cáncer de endometrio medible en estadio III, estadio IVA mensurable, estadio IVB o recurrente (con o sin enfermedad mensurable). Fueron elegibles los pacientes que no habían recibido terapia sistémica previa o habían recibido quimioterapia previa en el entorno adyuvante. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa sólo eran elegibles si su intervalo sin quimioterapia era de al menos 12 meses. Los pacientes con sarcoma endometrial, incluido carcinosarcoma, o pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no eran elegibles. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR, ECOG PS (0 o 1 versus 2) y quimioterapia adyuvante previa.

Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 mg/mL/min durante 6 ciclos, seguido de KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas para hasta 14 ciclos.
- Placebo cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y AUC de carboplatino 5 mg/mL/min durante 6 ciclos, seguido de placebo cada 6 semanas durante hasta 14 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (hasta aproximadamente 24 meses). A los pacientes con enfermedad mensurable que tenían enfermedad estable definida según RECIST o respuesta parcial al finalizar el ciclo 6 se les permitió continuar recibiendo paclitaxel y carboplatino con KEYTRUDA o placebo durante hasta 10 ciclos, según lo determine el investigador. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 9 meses y luego cada 12 semanas. La principal medida de resultado de eficacia fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Una medida de resultado de eficacia adicional fue la SG.

Las características de la población dMMR fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 37 a 86), 55% de 65 años o más; 79% blancos, 9% negros y 3% asiáticos; 5% hispano o latino; 64% ECOG PS de 0, 33% ECOG PS de 1 y 3% ECOG PS de 2; el 61% tenía enfermedad recurrente y el 39% tenía enfermedad primaria o persistente; El 5% recibió quimioterapia adyuvante previa y el 43% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (81%), adenocarcinoma NOS (11%), carcinoma seroso (2%) y otros (6%).

Las características de la población pMMR fueron: edad media de 66 años (rango: 29 a 94), 54% de 65 años o más; 72% blancos, 16% negros y 5% asiáticos; 6% hispanos o latinos; 67% ECOG PS de 0, 30% ECOG PS de 1 y 3% ECOG PS de 2; el 56% tenía enfermedad recurrente y el 44% tenía enfermedad primaria o persistente; El 26% recibió quimioterapia adyuvante previa y el 41% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (52%), carcinoma seroso (26%), adenocarcinoma NOS (10%), carcinoma de células claras (7%) y otros (5%).

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la SSP para los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y carboplatino en comparación con placebo en combinación con paclitaxel y carboplatino en las poblaciones dMMR y pMMR. El Cuadro 100 y las Figuras 37 y 38 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE 868 por estado de MMR. En el momento del análisis de PFS, los datos de OS no estaban maduros, con un 12 % de muertes en la población dMMR y un 17 % de muertes en la población pMMR.

**Cuadro 100: Resultados de eficacia en KEYNOTE-868**

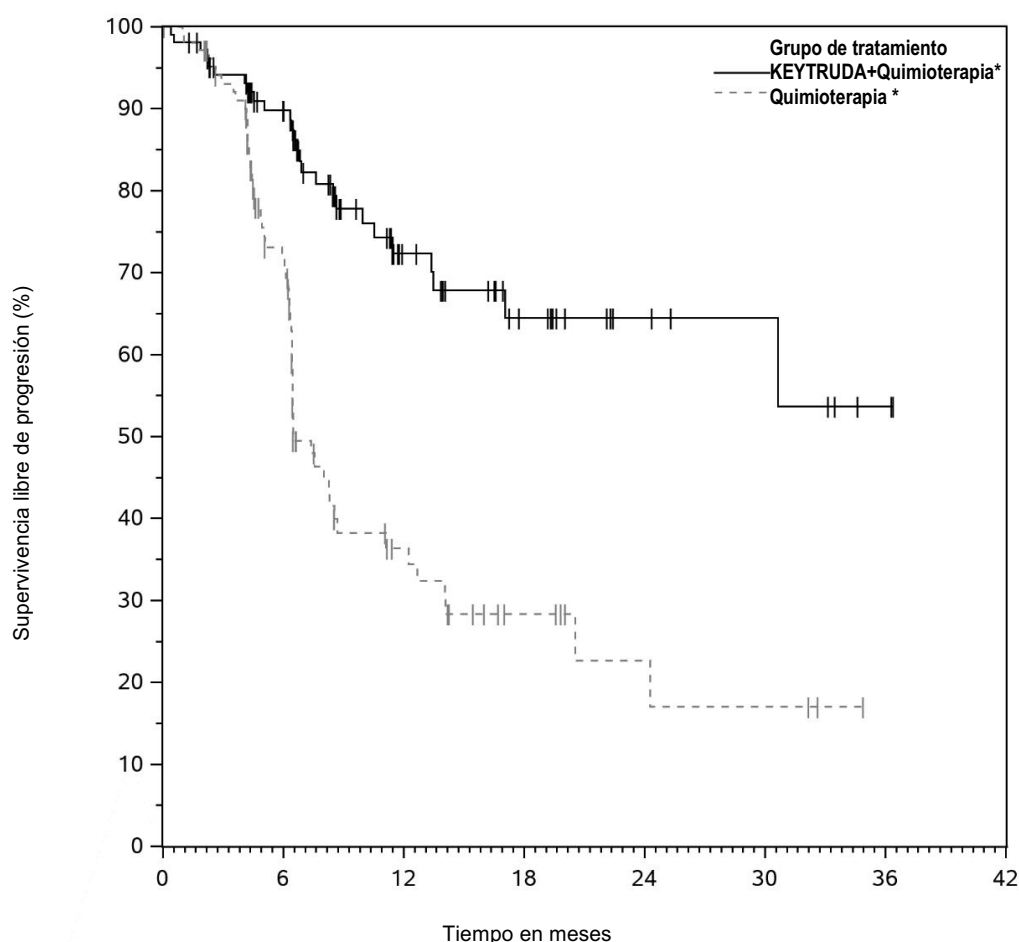
Criterio de valoración	Población dMMR		Población pMMR	
	KEYTRUDA Con paclitaxel y carboplatino n=110	Placebo Con paclitaxel y carboplatino n=112	KEYTRUDA Con paclitaxel y carboplatino n=294	Placebo Con paclitaxel y carboplatino n=294
<b>PFS*</b>				
Número (%) de pacientes con evento	26 (24%)	57 (51%)	91 (31%)	124 (42%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (30.7, NR)	6.5 (6.4, 8.7)	11.1 (8.7, 13.5)	8.5 (7.2, 8.8)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) † (IC del 95%)	0.30 (0.19, 0.48)		0.60 (0.46, 0.78)	
p-Valor‡	<0.0001		<0.0001	

\* Basado en un análisis provisional de PFS; las fracciones de información para los análisis intermedios fueron del 49 % para dMMR y del 55 % para pMMR.

† Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

NR = No alcanzado

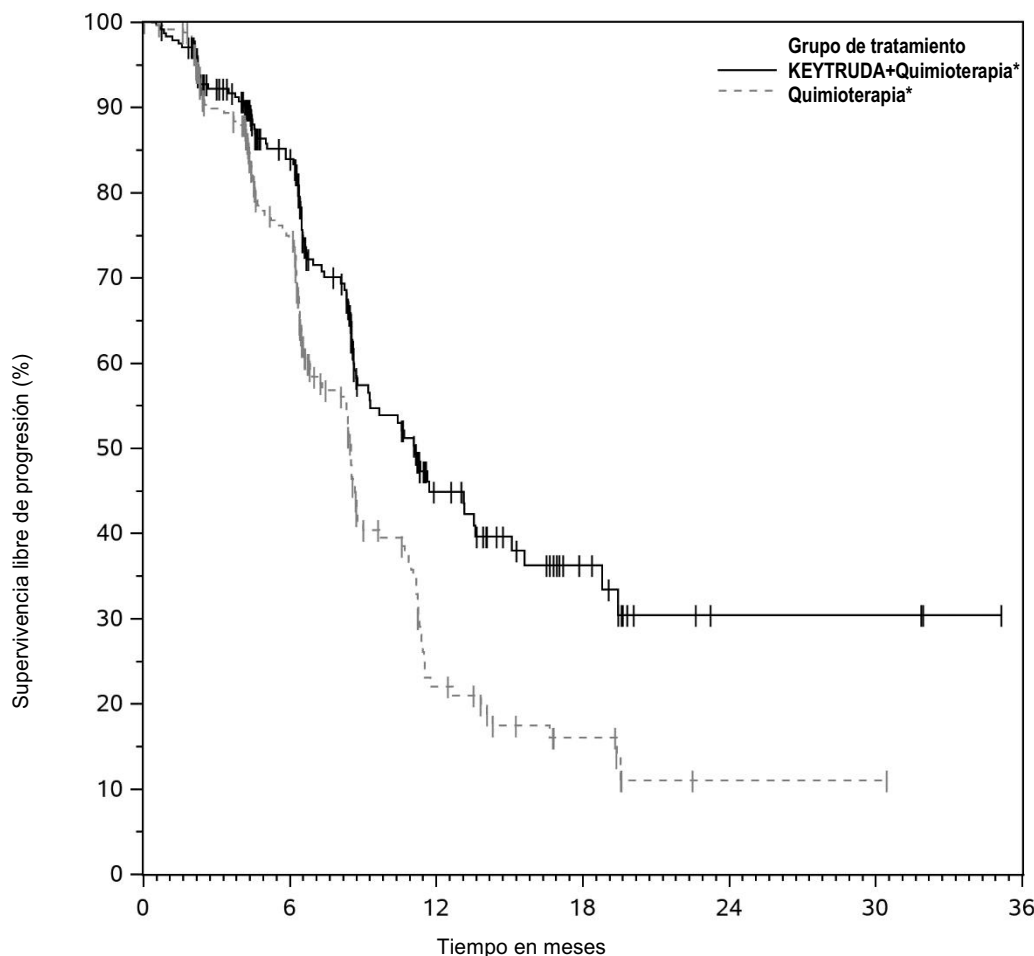
**Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE 868 (población dMMR)**

Número en riesgo								
KEYTRUDA+Quimioterapia*	110	78	33	17	8	6	2	0
Quimioterapia*	112	58	18	8	4	3	0	0

\*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)



**Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE 868 (población pMMR)**



Número en riesgo							
KEYTRUDA+Quimioterapia*	294	140	36	14	3	3	0
Quimioterapia*	294	126	22	8	1	1	0

\*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)

#### Falta de efectividad para el tratamiento adyuvante de pacientes con Carcinoma endometrial

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel, con o sin radiación, se investigó en el KEYNOTE-B21 (NCT04634877), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 1095 pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo recién diagnosticado sin evidencia de enfermedad en las imágenes después de la cirugía con intención curativa. La enfermedad de alto riesgo se definió como cualquiera de las siguientes (estadificación según FIGO 2009): Estadio I/II con invasión miometrial y ya sea histología no endometriode o expresión aberrante de p53 o mutación de p53, o Estadio III/IVA. El ensayo no cumplió con el criterio de valoración principal preespecificado para la supervivencia libre de enfermedad evaluada por el investigador, con un HR de 1.02 (IC del 95%: 0.79, 1.32).

#### 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 Rx Dx) 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/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o paclitaxel de 80 mg/m<sup>2</sup> 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 101 y las Figuras 39 y 40.

**Cuadro 101: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-775**

	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)	
Criterio de valoración	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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.68 (0.56, 0.84)	
Valor p <sup>†</sup>	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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR)* (IC del 95%)	0.60 (0.50, 0.72)	
Valor p <sup>†</sup>	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR <sup>‡</sup> (IC del 95%)	30% (26, 36)	15% (12, 19)
Tasa de respuesta completa	5%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	13%
Valor p <sup>§</sup>	<0.0001	
Duración de la respuesta		
	n=105	n=53
Mediana en meses (rango)	9.2 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

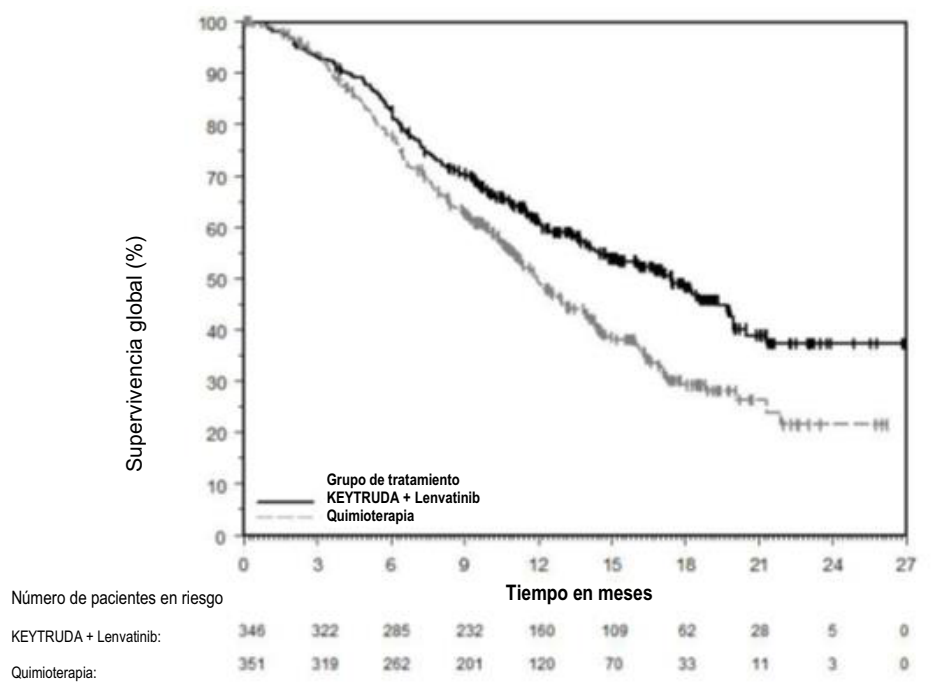
\* Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logístico estratificado

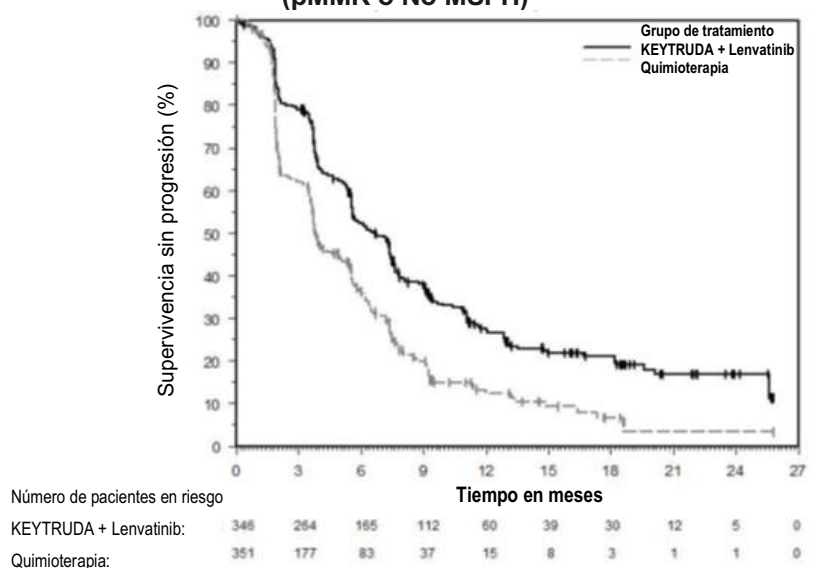
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial

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

**Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia global en el KEYNOTE-775 (pMMR o No MSI-H)**



**Figura 40: 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. 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 102.

**Cuadro 102: Resultados de eficacia en pacientes con Carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR avanzado en el KEYNOTE-158**

Criterio de valoración	KEYTRUDA N=90*
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>	
ORR (IC del 95%)	46% (35, 56)
Tasa de respuesta completa	12%
Tasa de respuesta parcial	33%
<b>Duración de la respuesta</b>	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

### 11.18 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 103 y 104.

**Cuadro 103: 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
<b>Tasa de Respuesta Objetiva</b>		
ORR (IC del 95%)	29% (21, 39)	37% (26, 50)
Tasa de respuesta completa	4%	3%
Tasa de respuesta parcial	25%	34%
<b>Duración de la respuesta</b>	n=30	n=26
Mediana en meses (rango) <sup>†</sup>	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 104: 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 ≥ 10 mut/Mb y < 13 mut/Mb, la ORR fue 13% (IC del 95%: 4%, 29%), incluidas dos respuestas completas y dos respuestas parciales.

### 11.19 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, 70% 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 73% 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 105.

**Cuadro 105: 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)	52% (38, 66)
Tasa de respuesta completa	12%	22%

Tasa de respuesta parcial	23%	30%
<b>Duración de la respuesta*</b>	n=37	n=28
Mediana en meses (rango)	NR (2.7, 64.2+)	47.2 (1.0+, 49.9+)
% con duración ≥ 6 meses	76%	89%
% con duración ≥ 12 meses	68%	75%

\* Mediana del tiempo de seguimiento: cSCC recurrente o metastásico: 23.8 meses; cSCC localmente avanzado: 48.0 meses

+ Denota una respuesta en curso

## 11.20 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 ≤ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> -o- epirubicina de 90 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-
  - Ciclofosfamida de 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> -o- epirubicina de 90 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento -y-
  - Ciclofosfamida de 600 mg/m<sup>2</sup> 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.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de KEYTRUDA en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

Los resultados principales de la eficacia fueron la tasa pCR y EFS. 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 Estadío global II y el 25% tenían Estadío III.

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en pCR, EFS y SO en análisis provisionales preespecificados para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida de KEYTRUDA como agente único, en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia seguida de placebo solo.

El Cuadro 106 y las Figuras 41 y 42 resumen los resultados de la eficacia para el estudio KEYNOTE-522.

**Cuadro 106: 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
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>		
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%) <sup>†, ‡</sup>	7.5 (1.6, 13.4)	
<b>EFS</b>		
Número de pacientes con evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%) <sup>§</sup>	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor p <sup>¶, #</sup>	0.00031	
<b>OS</b>		
Número de pacientes con evento (%)	115 (15%)	85 (22%)

Cociente de riesgos instantáneos (95% CI) <sup>§</sup>	0.66 (0.50, 0.87)
Valor p <sup>#,p</sup>	0.00150

\* 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

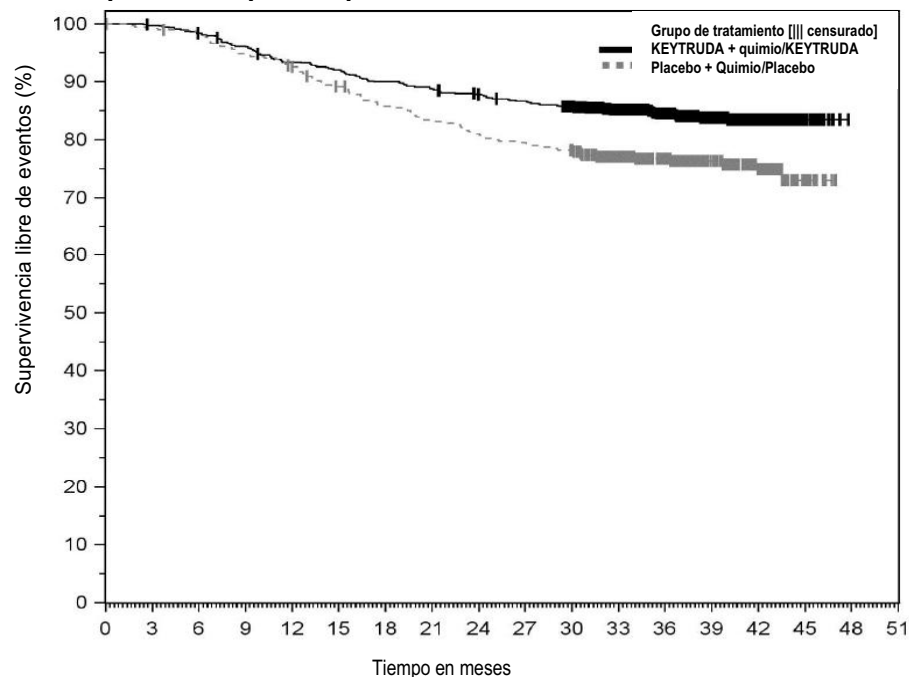
§ Basado en el modelo de regresión estratificado de Cox

¶ 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

p Basado en un análisis provisional del SO preespecificado (en comparación con un nivel de significancia de 0.0050)

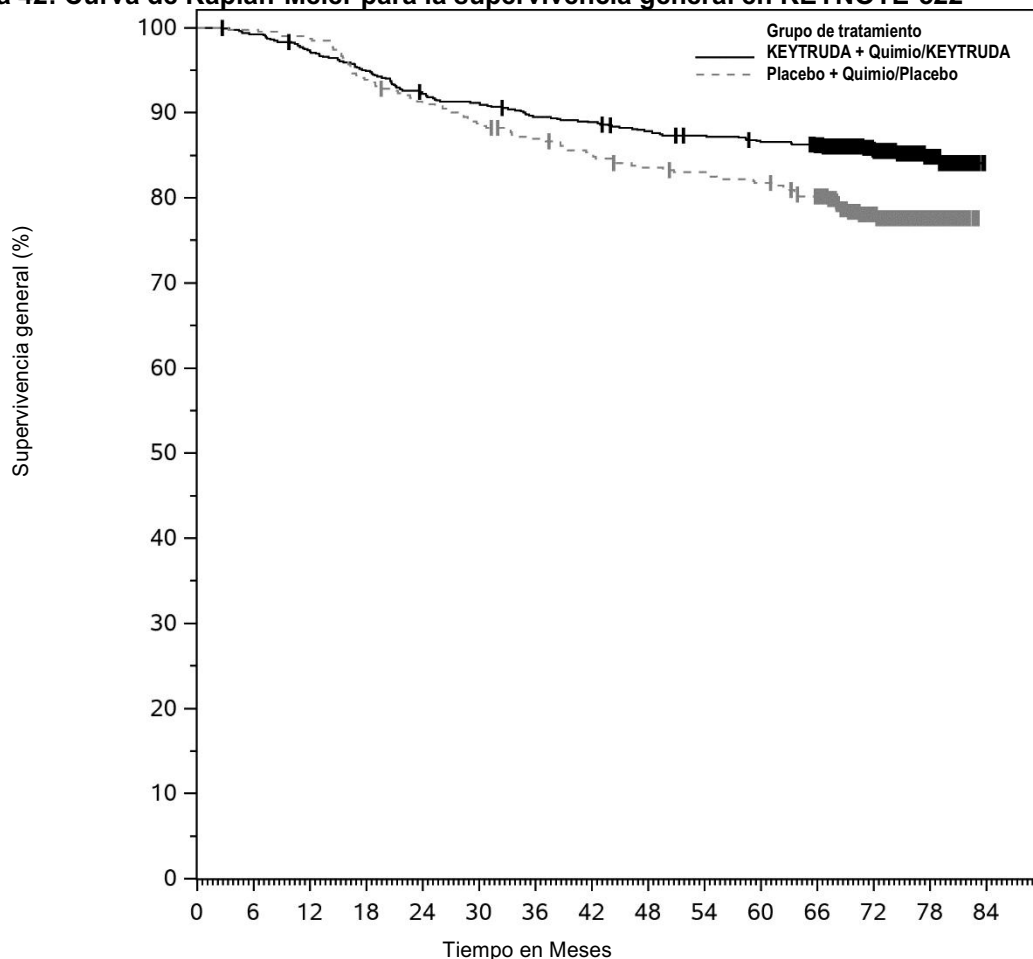
**Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin eventos en el KEYNOTE-522**



Número de pacientes en riesgo  
KEYTRUDA + Quimio/KEYTRUDA  
Placebo + Quimio/Placebo

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



**Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en KEYNOTE-522**

Número en riesgo

KEYTRUDA + Quimio/KEYTRUDA	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chemo/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

**TNBC inoperable o metastásico localmente recurrente para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10)**

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/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, paclitaxel de 90 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días; paclitaxel de 90 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días; o gemcitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 10$ . 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  $\geq 1$  y el 38% tenía CPS de expresión de PD-L1 del tumor  $\geq 10$ .

El Cuadro 107 y las Figuras 43 y 44 resumen los resultados de la eficacia del estudio KEYNOTE-355.

**Cuadro 107: Resultados de la eficacia en el KEYNOTE-355 (CPS  $\geq 10$ )**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200mg cada 3 semanas con quimioterapia n=220	Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n=103
<b>OS*</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor p <sup>‡</sup>	0.0093	
<b>PFS§</b>		
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)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.65 (0.49, 0.86)	
Valor p <sup>¶</sup>	0.0012	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmado)*</b>		
ORR (IC del 95%)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Índice de respuesta completa	17%	14%
Índice de respuesta parcial	35%	27%
<b>Duración de la Respuesta*</b>	<b>n=116</b>	<b>n=42</b>
Mediana en meses (IC del 95%)	12.8 (9.9, 25.9)	7.3 (5.5, 15.4)

\* Basado en el análisis previamente especificado final

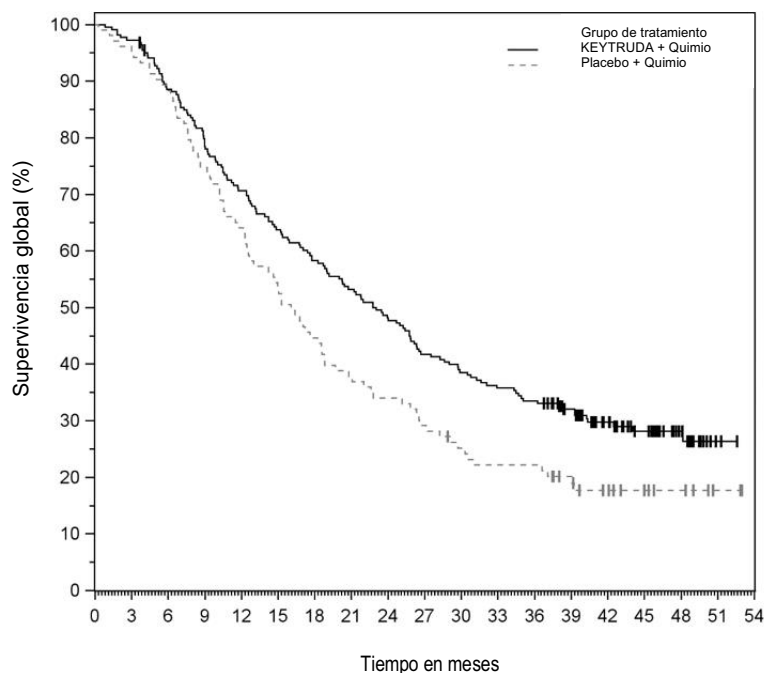
† Con base en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ 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)

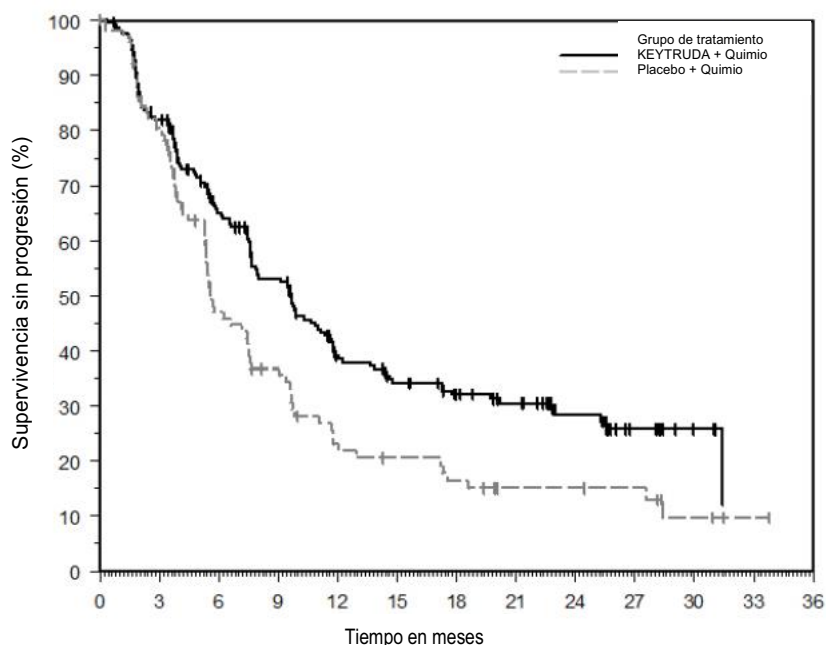
**Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en el KEYNOTE-355 (CPS  $\geq 10$ )**



Número en riesgo

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

Figura44: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia sin progresión en el KEYNOTE-355 (CPS ≥10)



Número en riesgo

KEYTRUDA + Quimioterapia:	0:	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
Placebo + Quimioterapia:		103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

## 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 plegadiza de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 4mL de concentrado para solución para perfusión.

## 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 otro rechazo de trasplante (incluido el injerto de córnea). Informar a los pacientes que se contacten inmediatamente con su profesional de la salud en caso de signos o síntomas relacionados con el rechazo de trasplante de órgano y otro rechazo de trasplante (incluido el injerto de córnea) *[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: 07/2025**

**Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.**