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

1. INDICACIONES Y USO

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

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con compromiso de ganglios linfáticos, quienes se han sometido a resección completa.

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés para *tumor proportion score*) ≥1%, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK, y es:

- Estadio III donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
- Metastásico

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

recibido previamente tratamiento para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en Estadios II, IIIA o IIIB (T3-4N2) en combinación con quimioterapia que contenga platino como tratamiento neoadyuvante y después continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA.

Cáncer de Cabeza y Cuello
KEYTRUDA, en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para head and neck squamous cell carcinoma), metastásico o recurrente irresecable.

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

Linfoma de Hodgkin Clásico
KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

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

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

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

Cáncer Gástrico

KEYTRUDA, 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 localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥1]

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥1] según lo determinado por una prueba validada.

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

Cáncer de esófago
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10.

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

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

Carcinoma de las vías biliares
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de las vías biliares (BTC por sus siglas en inglés, Biliary Tract Carcinoma) localmente avanzado no resecable o metastásico.

Cáncer Cervicouterino

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

Carcinoma de Células Renales
KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales (RCC, por las siglas en inglés para Renal Cell Carcinoma) avanzado.

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

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

Carcinoma Endometrial
KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado, que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier ámbito y que no son candidatas a radiación o cirugía curativa.

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, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) localmente recurrente

irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD L1 (CPS ≥10) según lo determinado por una prueba validada.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

Selección del Paciente

Si se especifica en la indicación seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 MSI-H o estado tumoral de dMMR [*ver Indicaciones y Uso (1)*].

La expresión de PD-L1 debe ser evaluada utilizando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ o equivalente. Para cáncer gástrico en pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento, si la expresión de PD-L1 no es detectada en un espécimen de archivo, de ser posible obtenga una biopsia del tumor para la prueba de PD-L1.

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

Dosificación Recomendada

Tabla 1: Dosificación Recomendada

Indicación	**Dosificación recomendada de Keytruda**	**Duración / Tiempo de tratamiento**
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma no resecable 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, Carcinoma Urotelial localmente avanzado o metastásico, CRC con MSI-H o dMMR, , Cáncer de Esófago	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, que no responde al 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	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 (de 12 años y mayores) para el tratamiento adyuvante de melanoma	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 12 meses
Terapia de Combinación†		
Pacientes adultos con NSCLC resecable.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta que la progresión de la enfermedad impida la cirugía definitiva o cause una toxicidad inaceptable, seguido de un tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como único agente después de la cirugía durante 39 semanas o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cáncer gástrico, Cáncer de Esófago o BTC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses

Pacientes adultos con Cáncer Gástrico HER2 positivo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de trastuzumab y la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes adultos con Cáncer Cervicouterino	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día‡ o administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con Carcinoma Endometrial	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 24 meses

Pacientes adultos con TNBC en estadio temprano de alto riesgo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administra el mismo día	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 24 semanas (8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguida de un tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia hasta por 27 semanas (9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable§
Pacientes adultos con TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia, si se administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

* 30 minutos de perfusión intravenosa

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

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

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

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan las reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o descontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas *[ver Advertencias y Precauciones (4)]*:

Reacciones adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	**Moderada (Grado 2) con creatinina >1,5 a ≤3 veces el límite superior de la normalidad (ULN)**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) con creatinina >3 veces el ULN	**Descontinuar permanentemente**
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) Hipofisitis sintomática Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de Grado ≥3 (glucosa >250 mg/dL o >13,9 mmol/L) o asociada a cetoacidosis Hipertiroidismo de Grado ≥3	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación después de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN, por las siglas *upper limit of normal*) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces ULN o bilirrubina total >3 veces ULN	Descontinuar permanentemente

	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos
Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)
* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces debe descontinuarse permanentemente a KEYTRUDA.

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

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

- Si ALT o AST son ≥3 veces el ULN pero <10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, suspenda tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Considere tratamiento con corticosteroides. Considere re-exponer al paciente con uno solo de los medicamentos o una re-exposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se re-expone a axitinib, considerar reducción de dosis según folleto de información al profesional de axitinib.

- Si ALT o AST ≥10 veces el ULN o >3 veces el ULN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el ULN, descontinúe permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considere tratamiento con corticosteroides.

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

Para recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio o RCC se muestran en la Tabla 3. Para información sobre la dosis media y la duración media de la exposición de lenvatinib en RCC [consulte la sección Estudios clínicos (9)].

Tabla 3: Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas

Indicación	**Dosis inicial**	**Reducción de la primera dosis a**	**Reducción de la segunda dosis a**	**Reducción de la tercera dosis a**
Carcinoma Endometrial	20 mg una vez al día por vía oral	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg una vez al día por vía oral	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia renal grave

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

Modificaciones de dosis de lenvatinib para insuficiencia hepática grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o

RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el frasco ampolla de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del frasco ampolla puede estar sin refrigeración (a temperatura de 25 °C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente buscando partículas extrañas y decoloración, antes de su administración. KEYTRUDA es una solución de clara a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Deseche el frasco ampolla si se observan partículas.
- Retire el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transfiéralo a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0,9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10 mg/mL. Mezcle la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congele la solución para perfusión.
- El producto no contiene conservadores. El producto diluido debe utilizarse de inmediato. Si no se utilizan de inmediato, las soluciones diluidas de KEYTRUDA pueden guardarse a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también pueden guardarse en refrigeración, entre 2°C y 8°C, sin embargo, el tiempo total entre la dilución de KEYTRUDA y el final de la perfusión no deberá exceder de 96 horas. Si se refrigeran, permita a los frascos ampolla y/o bolsas IV alcanzar la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Pueden observarse partículas proteínicas de translúcidas a blancas en la solución diluida. Administre la solución para perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro en línea o accesorio, de 0,2 a 5 mμ, estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.
- No administre conjuntamente otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.
- Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampolla.

2.2 Pacientes Pediátricos

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

2.3 Pacientes Geriátricos

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

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

2.4 Insuficiencia Renal

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

2.5 Insuficiencia Hepática

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

2.6 Melanoma ocular

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

3. CONTRAINDICACIONES

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

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmunomediadas

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

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, asegure una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda KEYTRUDA y considere la administración de corticosteroides. Después de la mejoría a Grado 1 o menor, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe con esta disminución gradual

durante al menos 1 mes. Con base en información limitada a partir de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se pudieron controlar con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie la administración de KEYTRUDA si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menor después de la descontinuación gradual del corticosteroide. Si ocurre otro episodio de alguna reacción adversa grave, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente [Ver *Dosis y Administración* (2.1) y *Reacciones Adversas* (7.1).]

Neumonitis inmunomediada
Se ha reportado neumonitis (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con rayos X y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en neumonitis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Colitis inmunomediada
Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de colitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por colitis que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Hepatitis inmunomediada
Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis, y excluya otras causas.

Administre corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día [para eventos de Grado 2], y dosis de 1-2 mg/kg/día [para eventos de Grado 3 o mayor], de prednisona o equivalente, seguido de disminución gradual) y, con base en la gravedad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspenda o descontinúe KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función renal y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por nefritis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Endocrinopatías inmunomediadas
Insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) ha sido reportada en pacientes que reciben KEYTRUDA. Se ha reportado también hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluya otras causas. Administre corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal como esté indicado clínicamente, suspenda la administración de KEYTRUDA por hipofisitis moderada (Grado 2), suspenda o descontinúe KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administre insulina para diabetes tipo 1 y suspenda la administración de KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos tiroideos, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes buscando cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o descontinúe la administración de KEYTRUDA por hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1), y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

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

Reacciones cutáneas graves

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

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspenda KEYTRUDA y refiera al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirman SJS o TEN, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente. *[Ver Dosis y Administración (2.1)].*
Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones cutáneas adversas o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes
Se ha reportado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede incrementar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al riesgo de un posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad de injerto contra huésped aguda (GVHD, por las siglas en inglés para graft-versus-host-disease), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas para hematopoietic stem cell transplant). Pacientes que experimentaron GVHD después de su trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA.

Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA contra el riesgo de una posible GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico.

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

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han reportado reacciones graves a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxis, en 6 (0,2%) de 2.799 pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la perfusión, suspenda la perfusión y descontinúe KEYTRUDA de forma permanente *[ver Dosis y Administración (2.1)]*. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo KEYTRUDA, con monitoreo estrecho; puede considerarse la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

Uso de pembrolizumab en cáncer urotelial en pacientes que no son candidatos a cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥ 10
Las características basales y las características pronósticas de la enfermedad en la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes candidatos a quimioterapia en combinación basado en carboplatino para quienes el beneficio ha sido evaluado en un estudio comparativo, y pacientes elegibles a monoterapia con quimioterapia, para quienes no hay datos aleatrizados disponibles. Además, no se dispone de datos de seguridad y eficacia en pacientes más debilitados (p.ej., estado funcional ECOG 3), no considerados candidatos a quimioterapia. En ausencia de estos datos, pembrolizumab se debe usar con precaución en esta

población después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

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

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

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC
Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes

con RCC avanzado *[ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio de y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos medicamentos. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib*.]

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

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

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Deberá evitarse el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar KEYTRUDA, debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y con la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, se pueden utilizar

corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de iniciar KEYTRUDA, para tratar reacciones adversas inmunomediadas. *[Ver Advertencias y Precauciones (4).].*

Los corticosteroides también pueden usarse como premedicación cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1. Embarazo

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

6.2 Madres Lactantes

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

6.3 Uso Pediátrico

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

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

La eficacia para pacientes pediátricos con cHL, se extrapoló de los resultados en las poblaciones adultas respectivas [ver Estudios Clínicos (9)].

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia de Estudios Clínicos

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

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

Tabla 4: Reacciones adversas inmunomediadas

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

*En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=984) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total =2602), la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

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

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

mediana de tiempo para la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango de 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 2,1 meses (rango de 3 días a 15,0+ meses). El hipertiroidismo condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango 1 día a 18,9 meses). No se alcanzó la mediana de duración (rango 2 días a 27,7+ meses). Un paciente (<0,1%) descontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron artralgia y tos.

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

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

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

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Melanoma Resecado
Entre 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1.019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Tratamiento de Combinación
La Tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia con pemetrexed y platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo y que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes de KEYNOTE-189, con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4] (KEYNOTE-189)

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

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable
Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en KEYNOTE-671, fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en otros estudios clínicos entre diversos tipos tumorales que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Monoterapia
La tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024, y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-5]) (KEYNOTE-042)

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

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Tratamiento Adyuvante para NSCLC Resecado
Entre los 580 pacientes con NSCLC resecado tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-091, los eventos adversos fueron en general similares a las que ocurren en otros pacientes con NSCLC que reciben KEYTRUDA como monoterapia con la excepción de hipotiroidismo (21%) e hipertiroidismo (11%).

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

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

Cáncer Gástrico
En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20%

de los pacientes y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% vs. 10%), disminución en el recuento plaquetario (7% vs. 5%).

En pacientes con cáncer gástrico que recibieron KEYTRUDA más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (diferencia ≥2%) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómito (4.6% vs 1.9%), anemia (14% vs 12%), disminución del recuento plaquetario (14% vs 10%) y linfopenia (13% vs 9%).

Cáncer cervicouterino

En pacientes con cáncer cervicouterino que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de Grados 3-5 de severidad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%) trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico
En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (≥2%) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% vs 17.3), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

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

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el ULN (Grados 2-4, n=116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en 94%. Cincuenta y nueve por ciento de

los pacientes con incremento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron re-expuestos ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT>3 veces el ULN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT>3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de Grado 5. *[*ver *Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4)]*.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)
La Tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		**Sunitinib n=340**	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				

Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesquelétios y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 10 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de las pacientes tratadas con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con carcinoma endometrial que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-146 fueron en general similares a los que ocurrieron en las pacientes en KEYNOTE-775.

Tabla 10: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		**Doxorrubicina o paclitaxel n=388**	
Eventos Adversos*	**Todos los Gradoss† (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados† (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Investigaciones				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3

Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

* La mediana de duración del tratamiento de estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.
† Graduado por NCI CTCAE v4.03
‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió descontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en 30% de las pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la descontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada 1.0%). Refiérase a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre descontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en 69% de las pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en 50% y ambos fármacos fueron interrumpidos en 31% de las pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥2%) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Refiérase a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

<u>Cáncer de mama triple negativo</u>
KEYNOTE-522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo
En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta (diferencia ≥5%) en comparación con pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel

seguido por doxorrubicina o epirrubicina ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% vs. 34%), erupción (30% vs. 24%), pirexia (28% vs. 19%), y disminución del apetito (23% vs. 17%). De estas reacciones adversas, los eventos Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% vs. 1.8%), erupción (1.8% vs. 0.3%), pirexia (1.3% vs. 0.3%) y disminución del apetito (0.9% vs. 0.3%).

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

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

<u>Carcinoma de las vías biliares</u>
En pacientes con BTC que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia (≥5%) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% vs. 20%), erupción (17% vs. 9%), prurito (15% vs. 10%) e hipotiroidismo (9% vs. 2.6%). De estos eventos adversos, eventos Grados 3-4 fueron pirexia (2.3% vs. 0.9%), erupción (0.6% vs. 0.4%), prurito (0.0% vs. 0.0%) e hipotiroidismo (0.2% vs. 0.0%).

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

Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema nervioso: neuritis óptica

8. SOBREDOSIS

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

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

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia y seguridad clínicas
Melanoma

KEYNOTE-006: Estudio clínico controlado en pacientes con melanoma naive a tratamiento con ipilimumab

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

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento, hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estatus del tumor se realizó a las 12 semanas, posteriormente cada 6 semanas hasta la semana 48, y de ahí en adelante, cada 12 semanas.

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

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la sobrevida global (OS, por las siglas en inglés para *overall survival*) y sobrevida libre de progresión (PFS, *progression-free survival*; evaluada por Revisión Integrada de Radiología y Oncología [*Integrated Radiology and Oncology Assessment,* IRO], utilizando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,* RECIST 1.1]). Las mediciones secundarias de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR, *overall response rate*) y duración de la respuesta. La tabla 11 resume las mediciones clave de eficacia

Tabla 11: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 semanas en Pacientes con Melanoma Avanzado *Naive* a ipilimumab, en KEYNOTE-006

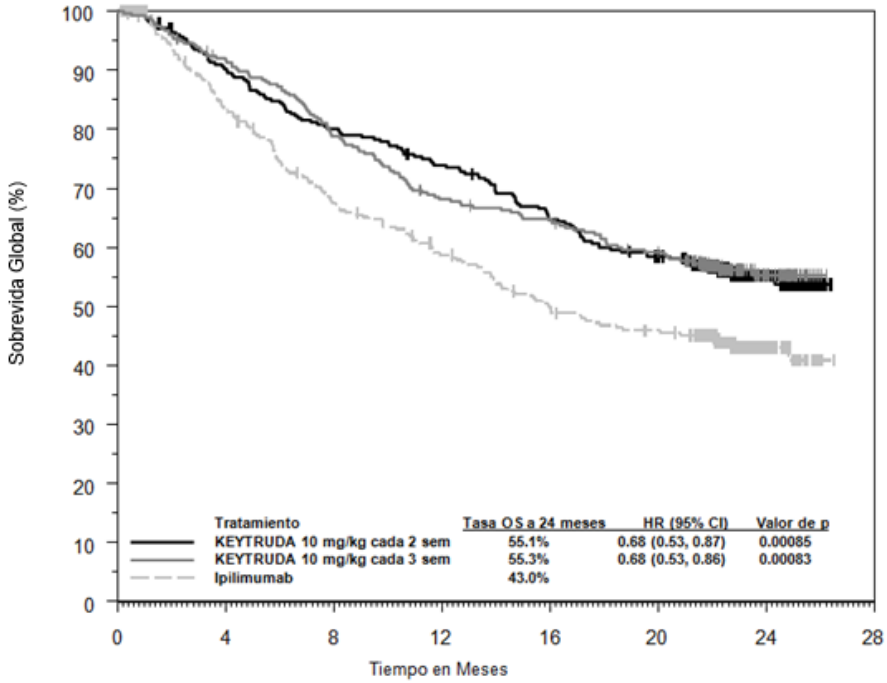
Criterio de Valoración	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Razón de riesgo † (IC del 95%)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor de p ‡	0,00358	0,00052	---
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (13, NA)
PFS§ por IRO¶			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Razón de riesgo † (IC del 95%)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Valor de p ‡	<0,00001	<0,00001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Mejor respuesta global§ por IRO¶			
ORR % (IC del 95%)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Respuesta completa %	6%	5%	1%
Respuesta parcial %	27%	29%	10%
Duración de respuesta# por IRO¶			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2,0+, 22,8+)	No alcanzado (1,8+, 22,8)	No alcanzado (1,1+, 23,8+)
% en curso a 12 meses Þ	79%	75%	79%

* Con base en el segundo análisis intermedio
† Razón de riesgo (Hazard ratio) (KEYTRUDA comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ Con base en el primer análisis intermedio
¶ IRO = revisión independiente de radiología más oncología utilizando RECIST 1.1
\# Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial a partir del análisis final
Þ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
NA = no disponible

Se realizó el análisis final después de que todos los pacientes tuvieran al menos 21 meses de seguimiento. El análisis final de OS fue realizado después de 383 eventos en pacientes (119 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 122 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 142 para ipilimumab). Las HR de OS vs. Ipilimumab fueron 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,86; p<0,001) para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,87; p<0,001) para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas. La tasa de OS a 18 meses y 24 meses fue de 62% y 55% respectivamente, para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 60% y 55% respectivamente, para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas, y 47% y 43% respectivamente, para ipilimumab. En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo, con base en 566 eventos en pacientes (183 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 181 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 202 para ipilimumab). Las HR para PFS vs. Ipilimumab fueron 0,61 (IC del 95%: 0,50, 0,75) para los pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 0,61 (IC del 95%: 0,50, 0,75) para los pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas. (Ver Figuras 1 y 2).

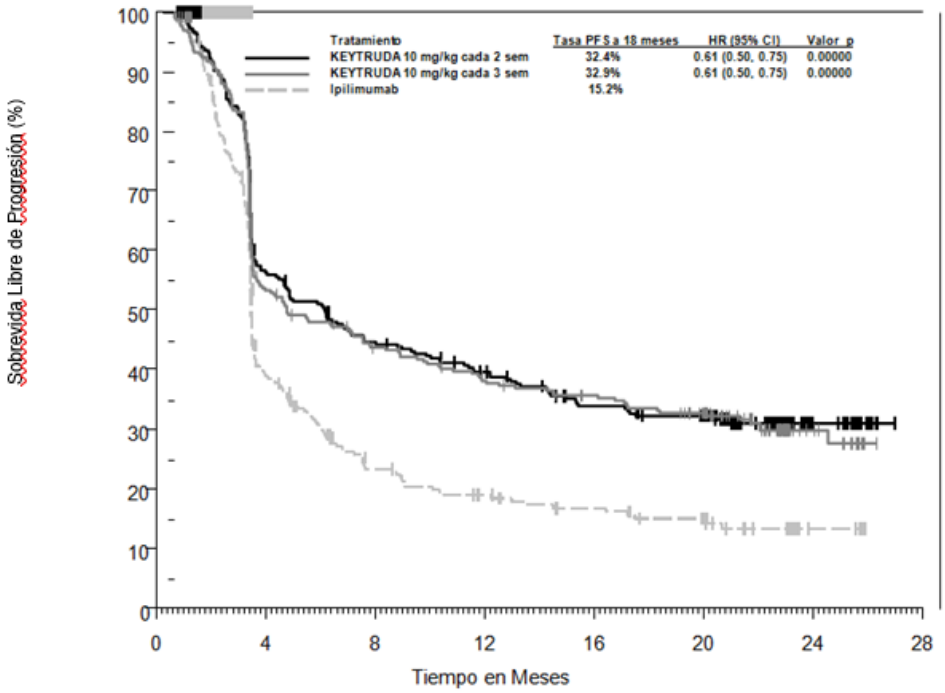
El porcentaje de pacientes que respondieron, con una respuesta en curso a los 18 meses fue de 68% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 71% para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 70% para ipilimumab.

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



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

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



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

Análisis de sub-poblaciones por estatus de mutación BRAF

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

Análisis de sub-poblaciones por estatus PD-L1

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en pacientes que eran positivos a PD-L1 vs negativos a PD-L1. Las HRs para PFS (pacientes de KEYTRUDA agrupados [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs ipilimumab)

fueron 0,53 (IC del 95%: 0,44, 0,65) para pacientes positivos a PD-L1 y de 0,87 (IC del 95%: 0,58, 1,30) para pacientes negativos a PD-L1.

Las HRs para OS para pacientes de KEYTRUDA agrupados vs. Ipilimumab fueron 0,63 (IC del 95%: 0,50, 0,80) para pacientes positivos a PD-L1 y de 0,76 (IC del 95%: 0,48, 1,19) para pacientes negativos a PD-L1.

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

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

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

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

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron PFS (evaluada por la revisión de IRO utilizando RECIST 1.1) y OS. Las mediciones de resultados de

eficacia secundarias fueron PFS (evaluada por el Investigador utilizando RECIST 1.1), ORR y la duración de la respuesta. La Tabla 12 resume las mediciones clave de eficacia en pacientes tratados previamente con ipilimumab. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de OS que no fue ajustado por los efectos potenciales de confusión del *cross over*. De los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia, el 55% cruzó al otro tratamiento y recibió de manera subsecuente tratamiento con KEYTRUDA.

Criterio de Valoración	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180**	**KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181**	**Quimioterapia n=179**
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Valor de p‡	0,117	0,011è	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
PFS§ por IRO¶			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
Valor de p ‡	<0,0001	<0,0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
Promedio en meses (IC del 95%)#	5,4 (4,7, 6,0)	5,8 (5,1, 6,4)	3,6 (3,2, 4,1)
PFS§ por INVÞ			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)

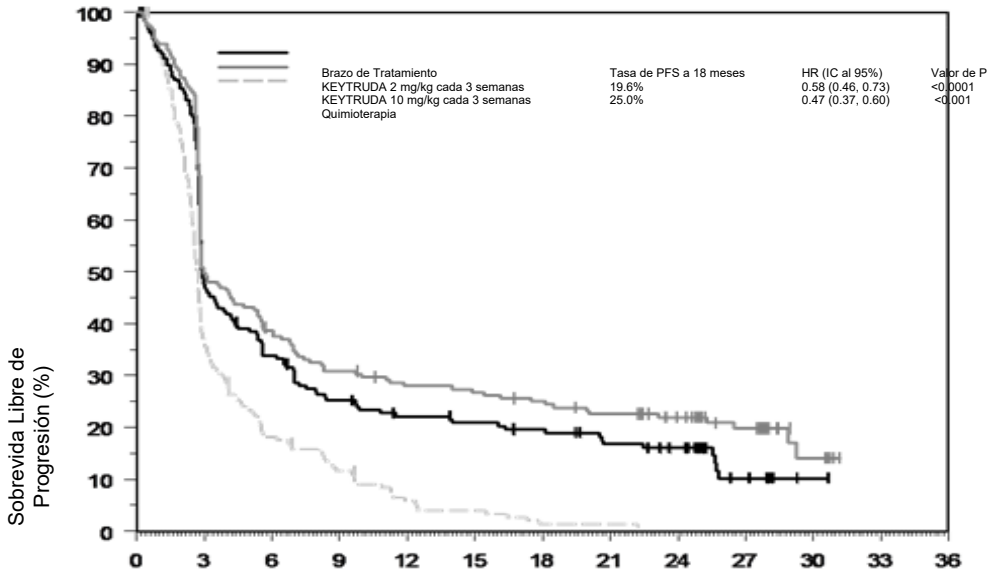
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,49 (0,38, 0,62)	0,41 (0,32, 0,52)	---
Valor de p ‡	<0,0001	<0,0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	3,7 (2,9, 5,4)	5,4 (3,8, 6,8)	2,6 (2,4, 2,8)
Promedio en meses (IC del 95%)#	5,8 (5,2, 6,4)	6,5 (5,8, 7,1)	3,7 (3,2, 4,1)
Mejor respuesta Global§ por IRO¶			
ORR % (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Respuesta completa %	2%	3%	0%
Respuesta parcial %	19%	23%	4%
Duración de la Respuestaß por IRO¶			
Mediana en meses (rango)	22,8 (1,4+, 25,3+)	No alcanzado (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8+, 11,3)
% en curso a 12 mesesà	73%	79%	No alcanzadoð

* Con base en el análisis final
† Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ Con base en el segundo análisis intermedio
¶ IRO = Revisión independiente de radiología más oncólogo utilizando RECIST 1.1
# Tiempo restringido promedio de sobrevida libre de progresión, con base en seguimiento a 12 meses
Þ INV = Evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1
ß Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial a partir del análisis final
à Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier
è Sin significancia estadística después del ajuste por multiplicidad
ð El seguimiento máximo para los pacientes en curso en el brazo de quimioterapia es de 11,3 meses; los pacientes continúan en seguimiento

Tabla 12: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas en Pacientes con Melanoma No resecable o Metastásico en KEYNOTE-002

En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo, con base en 466 eventos de PFS (150 para 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas; 144 para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y 172 para quimioterapia). Las HRs de PFS vs quimioterapia fueron 0.58 (IC del 95%: 0,46, 0,73) para pacientes tratados con 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas y de 0,47 (IC del 95%: 0,37, 0,60 para pacientes tratados con 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas (Figura 3).

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



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

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA también se investigaron en un estudio no controlado, abierto, para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico. La eficacia fue evaluada para 276 pacientes de dos cohortes definidas de KEYNOTE-001, una que incluyó pacientes previamente tratados con ipilimumab (y si eran

positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK) y otra que incluyó pacientes *naive* a tratamiento previo con ipilimumab.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran en tratamiento, hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron similares a los de KEYNOTE-002.

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

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

La medición de resultados de eficacia principal fue la ORR, evaluada por revisión independiente, utilizando respuestas confirmadas y RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron la tasa de control de la enfermedad (DCR, por *disease control rate*; incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), la duración de la respuesta, PFS y OS. La respuesta del tumor se evaluó a intervalos de 12 semanas. La Tabla 13 resume las mediciones clave de eficacia en los pacientes tratados previamente o *naive* a tratamiento con ipilimumab, que recibieron KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg con base en un periodo mínimo de seguimiento de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 13: Respuesta a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-001

Criterio de Valoración	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89**	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes *naive* a tratamiento con ipilimumab n=51**
Mejor Respuesta Global* por IRO†		
ORR %, (IC del 95%)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Tasa de Control de la Enfermedad %‡	48%	49%
Respuesta completa	7%	12%
Respuesta parcial	19%	24%
Enfermedad estable	20%	14%
Duración de la Respuesta§		
Mediana en meses (rango)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% en curso a 24 meses¶	75%	71%
PFS		
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
Tasa de PFS a 12 meses	34%	38%
OS		
Mediana en meses (IC del 95%)	18,9 (11, no disponible)	28,0 (14, no disponible)
Tasa de OS a 24 meses	44%	56%

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

† IRO = Revisión independiente de radiología más oncólogo utilizando RECIST 1.1

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

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

¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

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

KEYNOTE-716: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma Estadio IIB o IIC completamente resecado
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-716, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma estadio IIB o IIC completamente resecado. Un total de 976 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA o la dosis pediátrica (≥ 12 años) de KEYTRUDA de 2 mg/kg de peso por vía intravenosa (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas (n=487) o placebo (n=489) hasta por un año hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el estadio T del *American Joint Committee on Cancer* 8ª. Edición (AJCC). Los pacientes no debían haber sido tratados previamente para melanoma más allá de resección quirúrgica completa para su melanoma antes del ingreso al estudio. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con melanoma mucoso u ocular. Los pacientes fueron sometidos a estudios de imagen cada 6 meses durante 1 año a partir de la aleatorización, cada 6 meses de los años 2 al 4, y posteriormente una vez al año 5 desde la aleatorización o hasta la recurrencia, lo que ocurriera primero.

Entre los 976 pacientes, las características basales fueron: mediana de la edad de 61 años (rango: 16 a 87), 39% de 65 años o más; 60% varones; y 93% con PS por ECOG de 0 y 7% con PS por ECOG de 1. Sesenta y cuatro por ciento tenían estadio IIB y 35% tenían estadio IIC.

La medición de eficacia primaria fue la supervivencia libre de recurrencia (RFS por las siglas en inglés *recurrence free survival*) evaluada por el investigador en la población completa, en donde RFS se definió como el tiempo entre el momento de la aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional, o metástasis a distancia) o muerte, lo que ocurra primero. Las mediciones de eficacia secundarias fueron supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS por las siglas en inglés *distant metastasis-free survival*) y OS en la población completa. En el momento de este análisis, ni DMFS ni OS fueron evaluadas formalmente.

El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en RFS para pacientes aleatorizados al brazo pembrolizumab en comparación con placebo. Estos resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Resultados de Eficacia en KEYNOTE-716

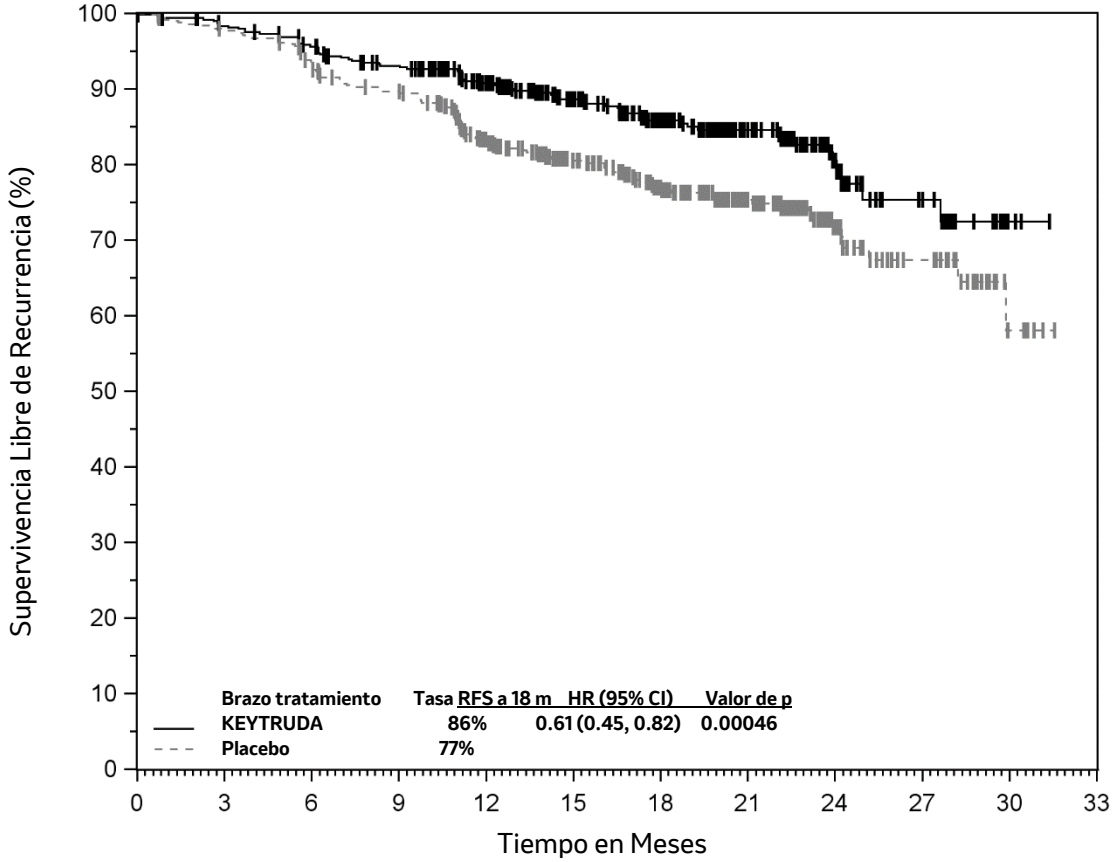
Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=487**	**Placebo n=489**
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Tasa de RFS a 18 meses	85.8%	77%
Mediana en meses (95% CI)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.00658	

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

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

Se realizó un análisis actualizado de RFS con una mediana de seguimiento de 20.5 meses (rango 4.6 a 32.7 meses). En el momento de este análisis, la *Hazard ratio* en pacientes aleatorizados a pembrolizumab versus pacientes aleatorizados a placebo fue de 0.61 (95% CI: 0.45, 0.82) con 72/487 (14.8%) eventos y 115/489 (23.5%), respectivamente. Estos resultados de eficacia se resumen en la Figura 4.

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



Número en Riesgo

KEYTRUDA	487	471	454	432	369	300	229	149	60	28	3	0
Placebo	489	476	451	425	352	273	213	151	63	34	6	0

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

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-054, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con melanoma completamente resecado estadios IIIA (metástasis en ganglio linfático >1mm), IIIB o IIIC. Un total de 1.019 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=514) o placebo (n=505), hasta por un año hasta que hubiera recurrencia de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el estadio según AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥4 ganglios linfáticos positivos) y por región geográfica (Norteamérica, países Europeos, Australia y otros países, según fue designado). Los pacientes debían haber sido sometidos a disección de ganglios linfáticos y, si estaba indicado, a radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento.

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, o una condición médica que requiriera de inmunosupresión, o con melanoma mucoso u ocular fueron inelegibles. Los pacientes se sometieron a imagenología cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los primeros dos años, después cada 6 semanas del año 3 al 5, y entonces anualmente.

Entre los 1.019 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 54 años (25% de 65 años de edad o más); 62% varones; PS ECOG de 0 (94%) y 1 (6%). Dieciséis porciento tenían estadio IIIA; 46% tenían estadio IIIB; 18% tenían estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos), y 20% tenían estadio IIIC (≥4 ganglios linfáticos positivos); 50% eran positivos a la mutación BRAF V600 y 44% eran BRAF tipo salvaje (*wild-type*); 84% tenían melanoma positivo a PD-L1 con puntuación de proporción tumoral (TPS≥1%), de acuerdo con un ensayo de uso exclusivamente de investigación (IUO, por las siglas en inglés para *investigational use only*).

Las mediciones primarias de eficacia fueron la RFS evaluada por el investigador, en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1.Las mediciones secundarias de desenlace fueron supervivencia libre de metástasis distante (DMFS por las siglas en inglés para distant metastasis-free survival) y OS en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1. La OS no se evaluó formalmente en el momento de estos análisis. El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en la RFS (HR 0.57; 98.4% CI 0.43, 0.74; valor de p <0.0001) para pacientes aleatorizados al brazo KEYTRUDA en comparación con placebo en este análisis intermedio previamente especificado. Los resultados de eficacia actualizados se resumen en la Tabla 15 y la Figura 5 y 6.

Tabla 15: Resultados de eficacia en KEYNOTE-054

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514**	**Placebo n=505**
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Tasa de RFS	82%	73%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	20,4 (16,2, NR)
*Hazard ratio** (IC del 98%)	0,57 (0,43, 0,74)	
Valor de p (estratificado por rango logarítmico)	<0.0001	
DMFS		
Número (%) de pacientes con evento	173 (34%)	245 (49%)
Tasa de DMFS a 42 meses	65%	49%
Mediana en meses (95% CI)	NR	40.0 (27.7, NR)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor de p (estratificado por rango logarítmico)	<0.0001	

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

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

Para pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de RFS a los 42 meses fue de 61% en el brazo de KEYTRUDA y de 44% en el brazo placebo (la HR fue de 0,59 IC del 95%:0,49, 0,73). Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos pre-definidos en los pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos o negativos a mutación BRAF. El beneficio de RFS de KEYTRUDA en comparación con placebo se observó independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor o el estado de mutación BRAF. La HR de RFS para KEYTRUDA fue de 0,46 (IC del 95%: 0,27, 0,77) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. La HR de RFS fue 0,52 (IC del 95%: 0,40, 0,66) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF y 0,67 (IC del 95%: 0,51, 0,88) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Para los pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de DMFS a los 42 meses fue de 67% en el brazo KEYTRUDA y 52% en el brazo placebo (la HR fue de 0.61 (95% CI: 0.49, 0.76); p<0.0001). Adicionalmente, se realizaron análisis en subgrupos previamente definidos en pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos a mutación BRAF, o negativos a mutación BRAF. Se observó beneficio en DMFS para KEYTRUDA en comparación con placebo independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o el estatus de mutación BRAF. La HR de DMFS para KEYTRUDA fue de 0.49 (95% CI: 0.28, 0.83) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. La HR de DMFS fue de 0.51 (95% CI: 0.39, 0.68) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF, y de 0.73 (95% CI: 0.55, 0.98) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Libre de Recurrencia en KEYNOTE-054 (población con intención de tratar)

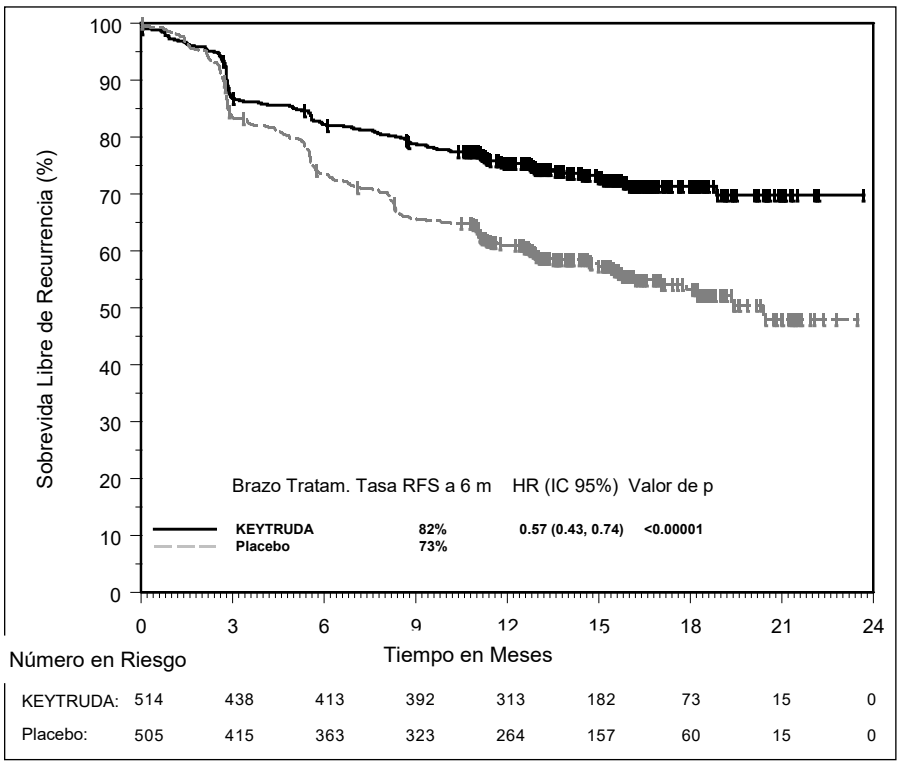
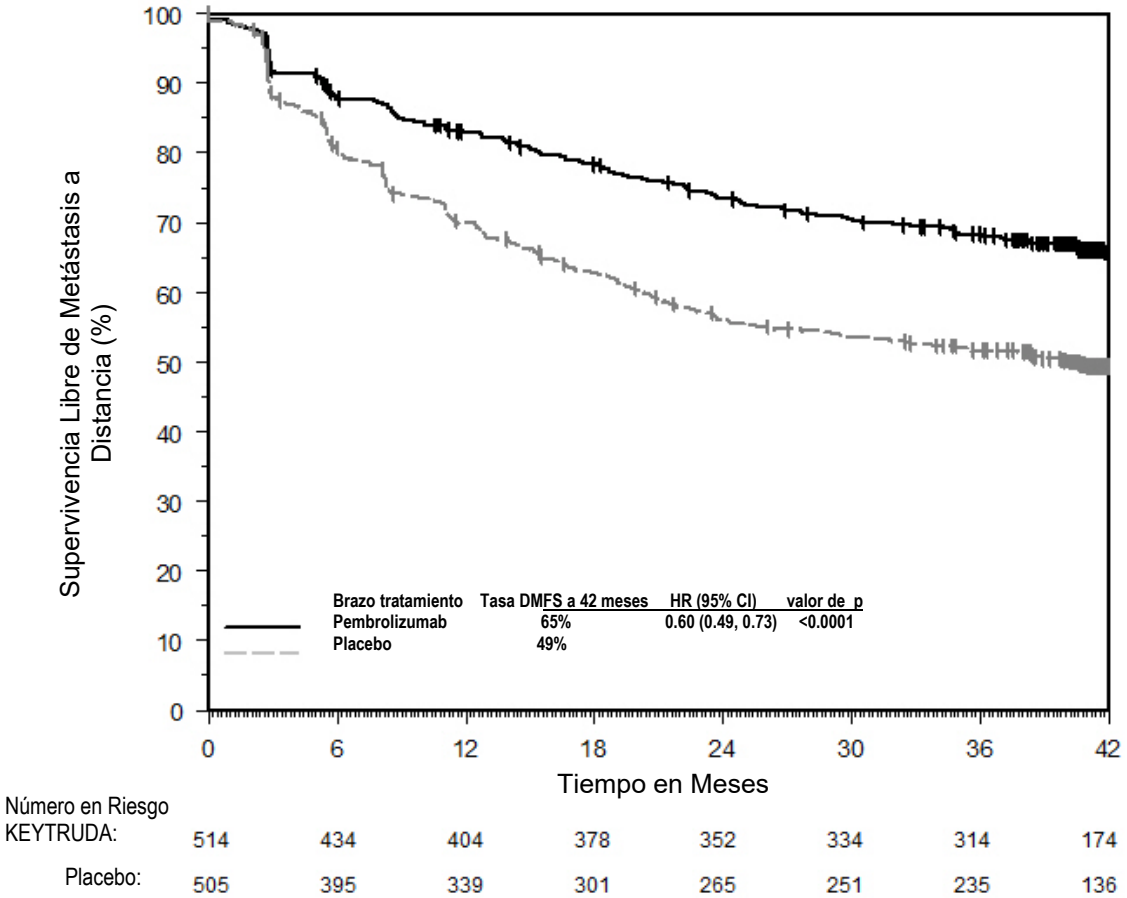


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Metástasis en KEYNOTE-054 (Población con Intención de Tratar)



Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo y doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC metastásico no escamoso, ningún tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Fueron inelegibles pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron tratamiento

sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, pacientes con alguna condición médica que requirieron inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes regímenes:

- 200 mg de KEYTRUDA con 500 mg/m^2 de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m^2 de cisplatino o AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por 200 mg de KEYTRUDA y 500 mg/m^2 de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Placebo con 500 mg/m^2 de pemetrexed y la elección del investigador entre 75 mg/m^2 de cisplatino o AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido por placebo y 500 mg/m^2 de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, según lo determinaba el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST por BICR o más allá de la descontinuación de pemetrexed si el paciente estaba clínicamente estable y estaba obteniendo beneficio clínico, determinado por el investigador. Para pacientes que completaron 24 meses de tratamiento o tuvieron una respuesta completa, el tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse por progresión de la enfermedad y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estatus tumoral se realizó a la Semana 6 y la Semana 12, seguido por cada 9 semanas de ahí en adelante. A los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia quienes experimentaron progresión de la enfermedad verificada de manera independiente, se les ofreció KEYTRUDA como monoterapia.

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

Las mediciones primarias de las variables de eficacia fueron OS y PFS (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las mediciones secundarias de las variables de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10.5 meses (rango: 0.2 – 20.4 meses). La tabla 16 resume las mediciones clave de eficacia.

Tabla 16: Respuesta a KEYTRUDA, Quimioterapia con Pemetrexed y platino, en Pacientes con NSCLC no escamoso en KEYNOTE-189

Punto final	**KEYTRUDA + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=410**	**Placebo + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=206**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.49 (0.38, 0.64)	
Valor de p†	<0.00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	245 (60%)	166 (81%)
*Hazard Ratio*** (IC del 95%)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor de p†	<0.00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR‡ % (IC del 95%)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Respuesta completa %	0.5%	0.5%
Respuesta parcial %	47%	18%
Valor de p§	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
% con duración ≥6 meses¶	81%	63%
% con duración ≥9 meses¶	59%	44%

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

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 18.8 meses de duración después de 421 eventos en pacientes (258 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 163 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de OS fue de 22.0 meses (IC del 95%: 19.5, 24.5) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 10.6 meses (IC del 95%: 8.7, 13.6) para el brazo de placebo más

quimioterapia. La HR de OS fue de 0.56 (IC del 95%: 0.46, 0.69: p<0.00001). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 534 eventos en pacientes (337 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 197 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de PFS fue de 9.0 meses (IC del 95%: 8.1, 10.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 4.9 meses (IC del 95%: 4.7, 55) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.49 (IC del 95%: 0.41, 0.59, p<0.00001). Ver las Figuras 7 y 8.
La ORR en el análisis final fue de 48% para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 20% para el brazo de placebo más quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta fue de 12.5 meses (rango 1.1+, 34.9+) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 7.1 meses (rango 2.4, 27.8+) para el brazo de placebo más quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en la estimación de Kaplan-Meier fue de 53% a los 12 meses o más, en pacientes que recibieron tratamiento con KEYTRUDA en combinación, en comparación con 27% en pacientes que recibieron placebo más quimioterapia.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global por brazo de tratamiento en KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)

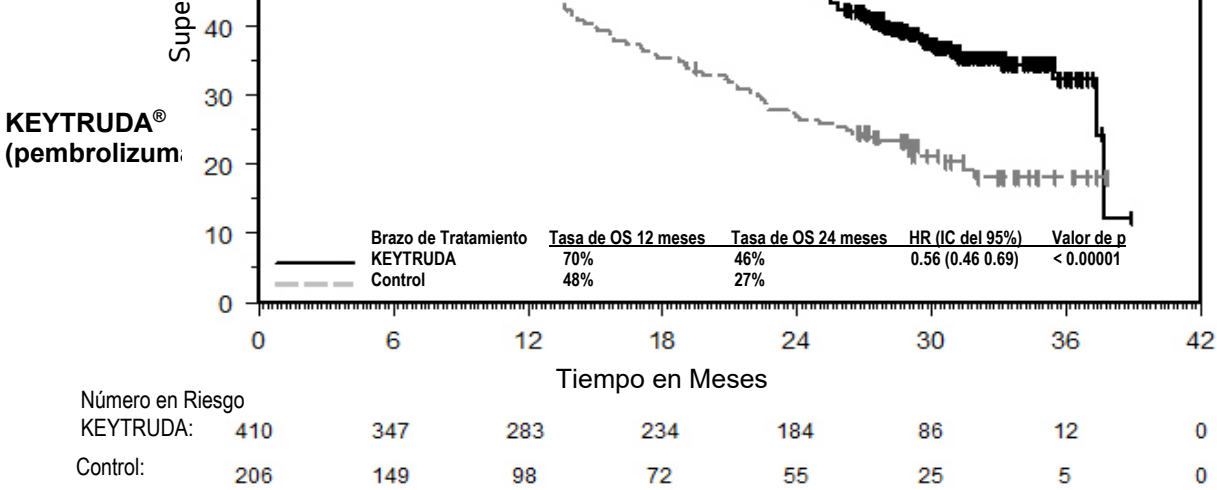
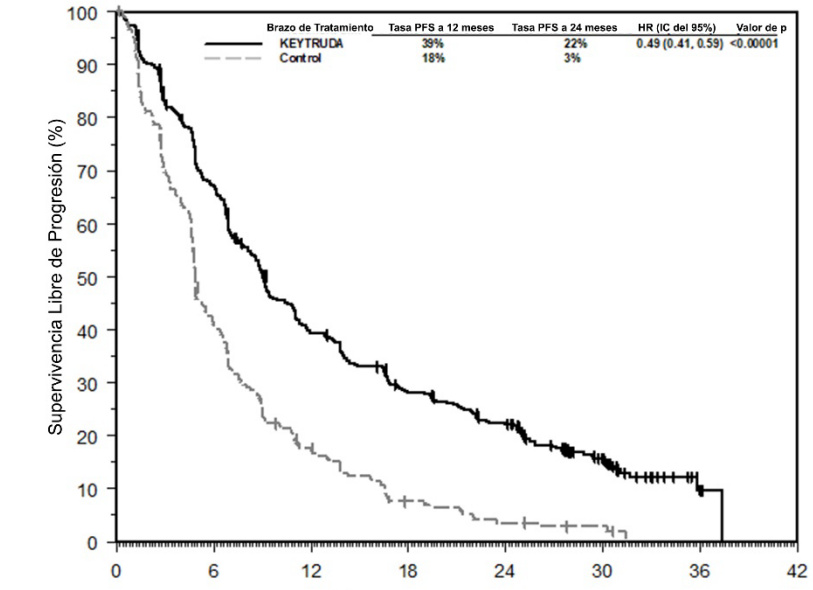


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo								
KEYTRUDA:	410	270	154	107	80	32	2	0
Control:	206	83	33	13	6	3	0	0

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

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

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

- 200 mg de KEYTRUDA y AUC de carboplatino de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y 200 mg/m^2 de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m^2 de nab-paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido por 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas. KEYTRUDA fue administrado antes de la quimioterapia el Día 1.
- Placebo y AUC de carboplatino de 6 mg/mL/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y 200 mg/m^2 de paclitaxel el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o 100 mg/m^2 de nab-paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido por placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta que se determinó la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, por revisión central independiente ciega (BICR, por las siglas en inglés para *Blinded Independent Central Review*), toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y estaba obteniendo beneficio

clínico, según lo determinado por el investigador. Podía reiniciarse el tratamiento con KEYTRUDA por progresión de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional.

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

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

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

En KEYNTOE-407, hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en comparación con pacientes aleatorizados a placebo con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel (ver Tabla 17).

Tabla 17: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Punto final	**KEYTRUDA Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278**	**Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281**
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NA)	11.3 (9.5, 14.8)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.0008	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta en General		
Tasa de respuesta en general†	58%	38%
(IC del 95%)	(52, 64)	(33, 44)
Duración de la Respuesta		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	7.7 (1.1+, 14.7+)	4.8 (1.3+, 15.8+)
% con duración ≥ 6 meses‡	62%	40%

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† En el análisis intermedio inicial (n=101 para tratamiento de combinación con KEYTRUDA, n=102 para placebo), se observó una diferencia estadísticamente significativa; la ORR fue de 58% [IC del 95% (48, 68)] y 35% [IC del 95% (26, 45)] para placebo, p=0.0004
‡ Con base en estimación de Kaplan-Meier
NA = no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 14.3 meses de duración después de 365 eventos en pacientes (168 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 197 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de OS

fue de 17.1 meses (IC del 95%: 14.4, 19.9) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 11.6 meses (IC del 95%: 10.1, 13.7) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de OS fue de 0.71 (IC del 95%: 0.58, 0.88; p=0.0006). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 469 eventos en pacientes (217 para el brazo de KEYTRUDA en combinación y 252 para el brazo de placebo más quimioterapia). La mediana de PFS fue de 8.0 meses (IC del 95%: 6.3, 8.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 5.1 meses (IC del 95%: 4.3, 6.0) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.57 (IC del 95%: 0.47, 0.69, p<0.0001). Ver Figuras 9 y 10.

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

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para Subrevida Global en KEYNOTE-407

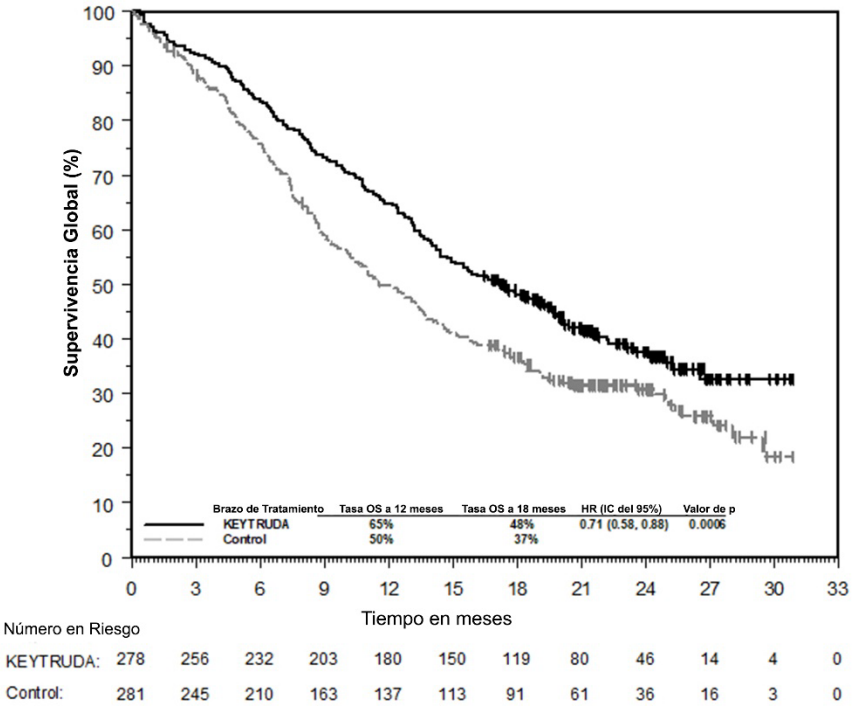
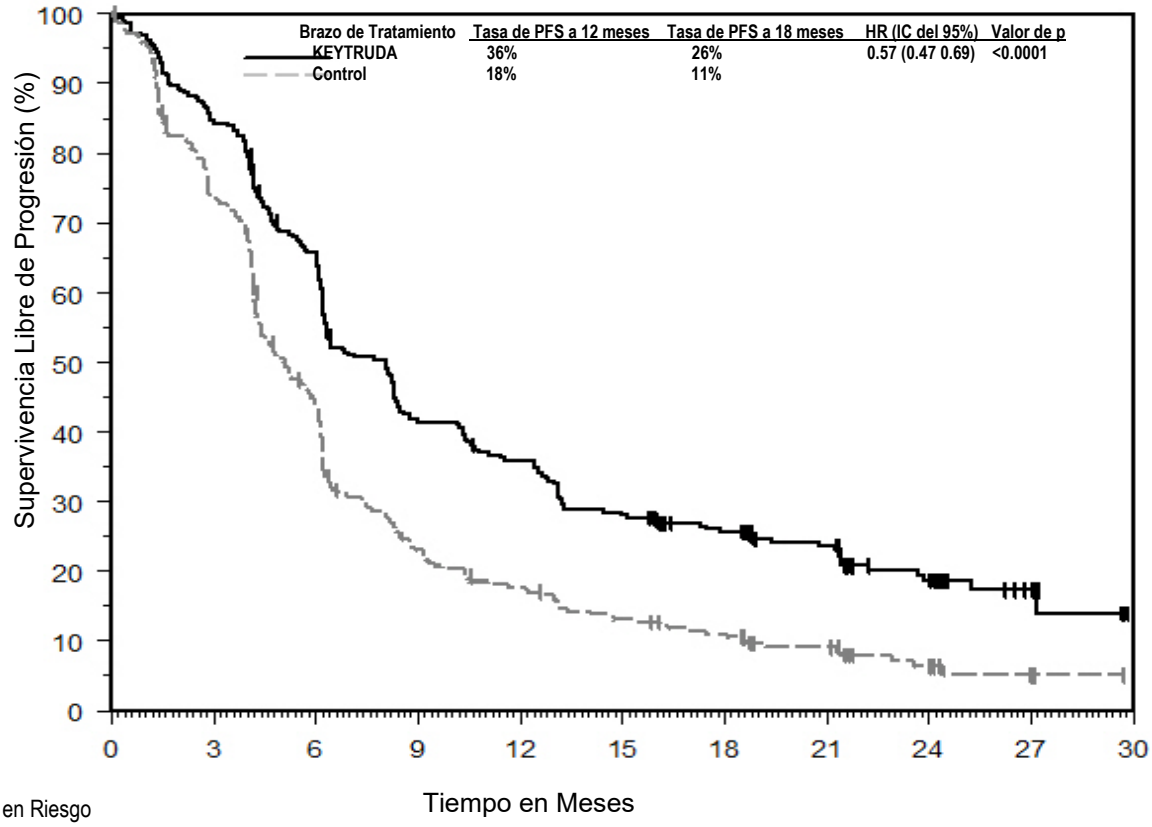


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-407



Número en Riesgo											
KEYTRUDA:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Control:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

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

En el KEYNOTE-042 se investigó la eficacia de KEYTRUDA (NCT02220894), un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo realizado en 1274 pacientes con NSCLC en estadio III, que no eran candidatos para extirpación quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva o pacientes con NSCLC metastásico. Solo pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (TPS ≥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 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa), región geográfica (Asia Oriental frente a Asia no Oriental) y expresión PD-L1 (TPS ≥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^2 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^2 de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;

- 200 mg/m^2 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^2 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 ≥50%, el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS ≥20%, y la

población global que padecía NSCLC con un TPS ≥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 ≥50%, el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC con un TPS ≥20%, y la población global que padecía NSCLC con un TPS ≥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 ≥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 ≥50%, TPS ≥20%, TPS ≥1%) aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La tabla 18 y la Figura 11 resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con un TPS ≥50% y de todos los pacientes aleatorizados con un TPS ≥1%.

Tabla 18: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥1% y TPS ≥50%) en el KEYNOTE-042

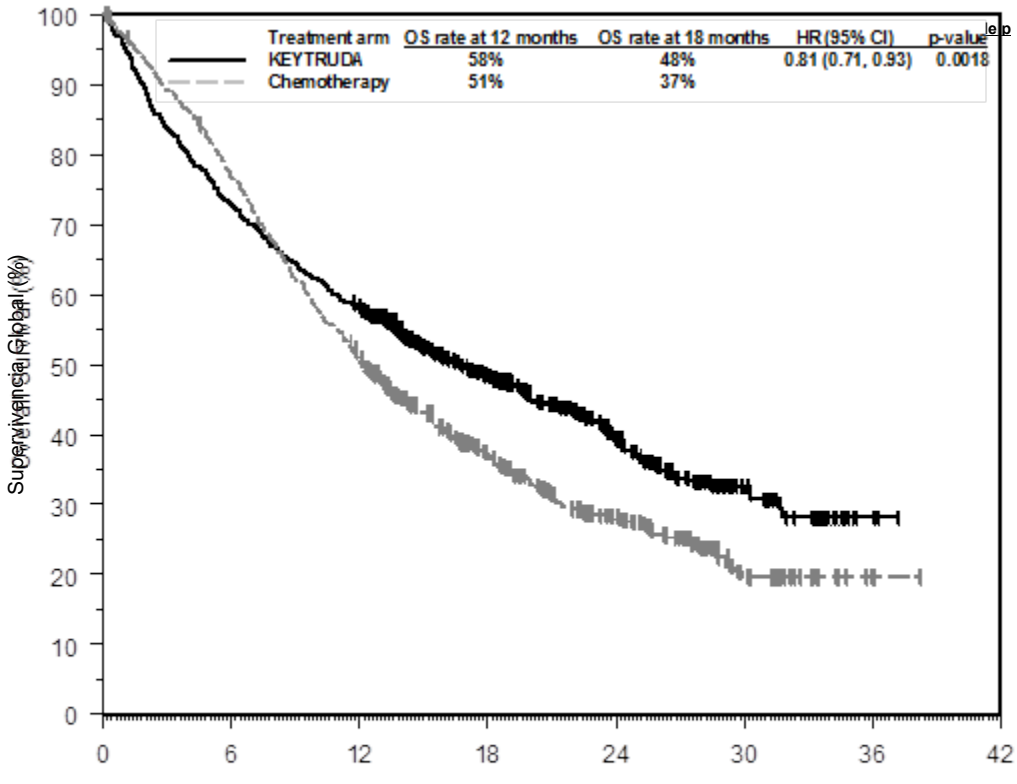
	TPS ≥1%		**TPS ≥50%**	
Criterio de valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=637**	**Quimioterapia n=637**	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=299**	**Quimioterapia n=300**
OS				
Número de eventos (%)	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana en meses (CI de 95%)†	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)	20.0 (15.4, 24.9)	12.2 (10.4, 14.2)
Índice de riesgos* (CI de 95%)	0.81 (0.71, 0.93)		0.69 (0.56, 0.85)	
Valor p†	0.0036		0.0006	
PFS				

Número de eventos (%)	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana en meses (CI de 95%)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)	6.9 (5.9, 9.0)	6.4 (6.1, 6.9)
Índice de riesgos*,‡ (CI de 95%)	1.07 (0.94, 1.21)		0.82 (0.68, 0.99)	
Valor p†	-‡		NS§	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR‡ (CI de 95%)	27% (24, 31)	27% (23, 30)	39% (33.9, 45.3)	32% (26.8, 37.6)
Tasa de respuesta completa	0.5%	0.5%	0.7%	0.3%
Tasa de respuesta parcial	27%	26%	39%	32%
Duración de la respuesta				
% con duración ≥12 meses¶	47%	16%	42%	17%
% con duración ≥18 meses¶	26%	6%	25%	5%

* Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox
† Con base en la prueba estratificada del orden logarítmico; en comparación con un límite de valor p de 0.0291
‡ No evaluado para significación estadística como resultado del procedimiento de pruebas secuenciales para los criterios de valoración secundarios
§ No significativo en comparación con un límite de valor p de 0.0291.
¶ Con base en la duración de respuesta observada.

Los resultados de todas las medidas de los resultados de la eficacia en el subgrupo de pacientes que padecían NSCLC PD-L1 con un TPS ≥20% se encontraban intermedios entre los resultados de aquellos con un TPS ≥1% del tumor PD-L1 y aquellos con un TPS ≥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 de 95%: 10.7, 18.2) para el grupo de pembrolizumab y 12.1 meses (IC de 95%: 11.0, 14.0) en el grupo de quimioterapia, con un índice de riesgo de 0.92 (IC de 95%: 0.77, 1.11).

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-042 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



Número en riesgo
Number at Risk

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

KEYNOTE-024: Estudio controlado en pacientes con NSCLC naive a tratamiento previo

También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en pacientes con NSCLS sin tratamiento previo en KEYNOTE-024, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado. El diseño fue similar al de KEYNOTE-042, excepto en que solamente los pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores expresaban PD-L1 con una TPS de 50% o mayor, por un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el Kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx fueron elegibles. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=154) o la elección del investigador de quimioterapia que contenía platino (n=151; incluyendo pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino, o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con NSCLC no escamoso podían recibir mantenimiento con pemetrexed).

Los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada de manera independiente fueron capaces de cruzar al otro grupo y recibir KEYTRUDA. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas.

Entre los 305 pacientes en KEYNOTE-024, las características basales fueron: mediana de la edad 65 años (54% de 65 años o mayores); 61% varones; 82% Blancos y 15% Asiáticos; y 35% y 65% con un escala de estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso (18%) y no escamoso (82%); M1 (99%); y metástasis cerebrales (9%).
La medición de los resultados de eficacia principal fue PFS, evaluada por revisión central independiente ciega (BICR, por las siglas en inglés para *blinded independent central review*) utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron OS y ORR (evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1). La Tabla 19 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa.

Tabla 19: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-024

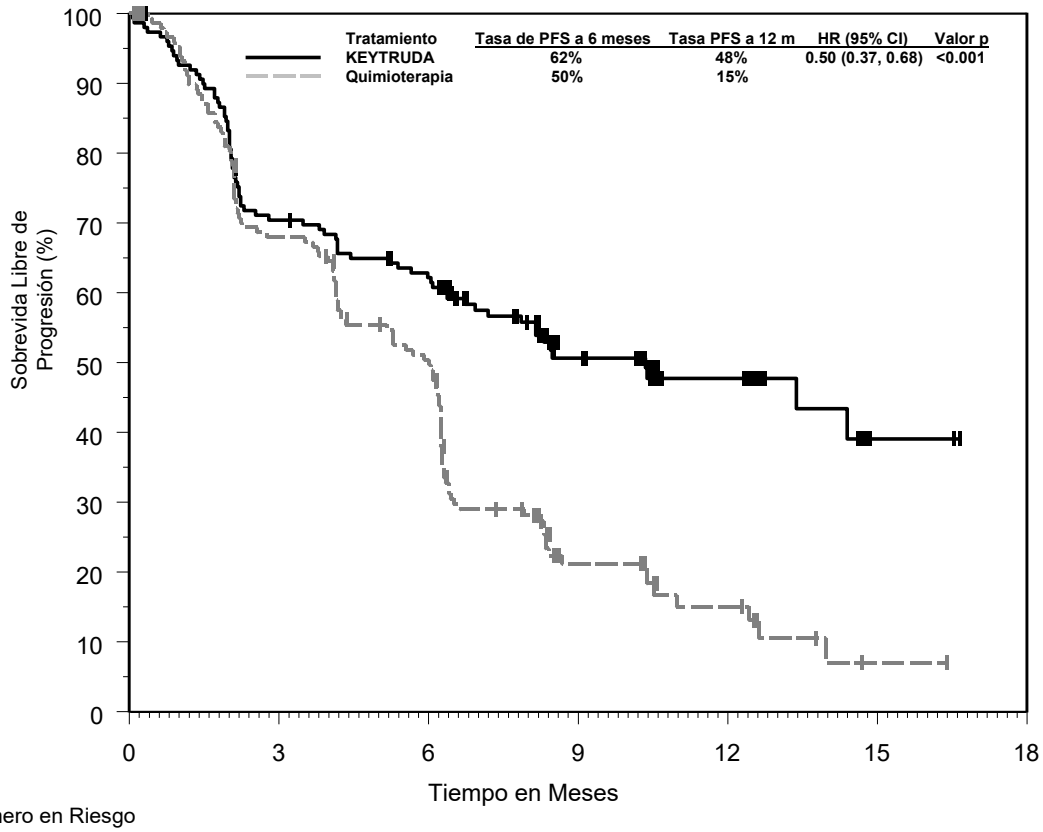
Criterio de Valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154**	**Quimioterapia n=151**
PFS*		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	
Valor de p‡	<0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Razón de riesgo† (IC del 95%)	0,60 (0,41, 0,89)	
Valor de p‡	0,005	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (9.4, NA)
Tasa de respuesta objetiva *		
ORR % (IC del 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Respuesta completa %	4%	1%
Respuesta parcial %	41%	27%
Duración de la Respuesta§,¶		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% con duración ≥ 6 meses	88%	59%

* Evaluada por BICR usando RECIST 1.1
† Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
§ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial
¶ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
NA = no disponible

El análisis final de OS fue realizado a una mediana de seguimiento de 25 meses después de 169 eventos en pacientes (73 para KEYTRUDA y 96 para quimioterapia).

La OS mediana fue de 30,0 meses (IC del 95%: 18,3, NA) para KEYTRUDA y 14,2 meses (IC del 95%: 9,8, 19,0) para quimioterapia. La HR de la OS fue de 0,63 (IC del 95%: 0,47, 0,86; p=0,002). Ver la Figura 12.

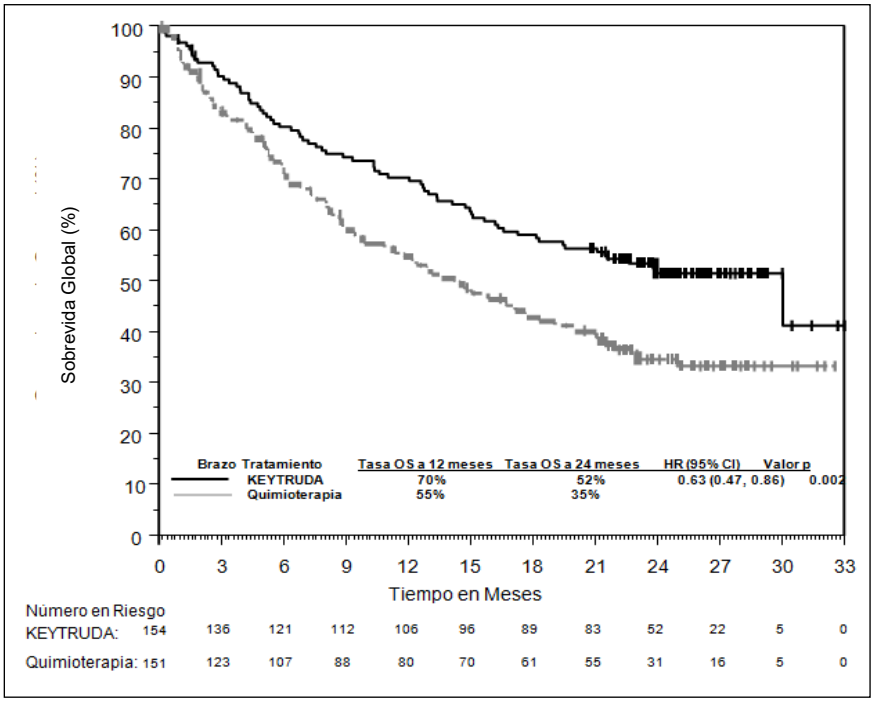
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida libre de progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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

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



La mejoría en el beneficio, evaluada mediante PFS, OS, ORR y la duración de la respuesta para KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia en la población estudiada, se asoció con mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés, *health-related quality of life*). El cambio desde el nivel basal a la Semana 15 mostró una mejoría significativa en la puntuación del estado general de salud/QoL del *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ) C30 para pacientes que recibieron KEYTRUDA, comparado con quimioterapia (diferencia en el promedio de mínimos cuadrados (*LS means*) = 7,82; IC del 95%: 2,85, 12,79; p de dos colas=0,002). El tiempo hasta el deterioro en el punto final compuesto de EORTC QLQ-LC13 de tos, disnea, y dolor torácico fue prolongado para pacientes que recibieron KEYTRUDA, comparado con quimioterapia (HR = 0,66; IC del 95%: 0,44, 0,97; p de dos colas=0,029), en donde el deterioro se definió como una puntuación de 10 puntos o mayor desde el nivel basal en cualquiera de estos tres síntomas.

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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC avanzado que había progresado después de quimioterapia que contenía platino, y si era

adecuado, terapia dirigida para mutaciones ALK o EGFR y con TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, medida por una versión de estudio clínico del kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune, una condición médica que requiriera inmunosupresión o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir 2 mg/kg (n=344) o 10 mg/kg (n=346) de KEYTRUDA cada 3 semanas o 75 mg/m^2 de docetaxel cada 3 semanas (n=343). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizó una evaluación del estado del tumor cada 9 semanas.

Entre los 1.033 pacientes en KEYNOTE-010, las características basales fueron: mediana de la edad 63 años (42% de 65 años o más); 61% varones; 72% Blancos y 21% asiáticos, y 34% y 66% con una escala de estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron: escamoso (21%) y no escamoso (70%); M1 (91%); metástasis cerebrales (15%) y la incidencia de aberraciones genómicas fue EGFR (8%) o ALK (1%). La terapia previa incluyó régimen doble con platino (100%); los pacientes recibieron uno (69%) o dos o más tratamientos previos (29%).

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron OS y PFS, evaluadas mediante un comité revisor independiente, utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia secundarias fueron la ORR y la duración de la respuesta. La Tabla 20 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS ≥1%) y para el sub-grupo de pacientes con TPS ≥50%. Las curvas de Kaplan-Meier para OS (TPS ≥1% y TPS ≥50%) se muestran en las Figuras 14 y 15.

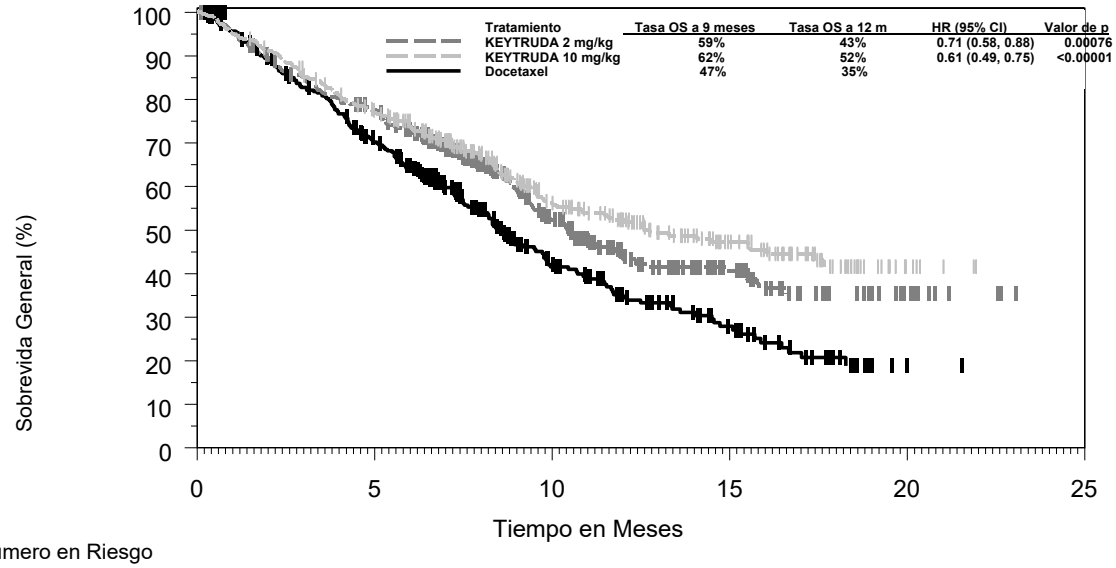
Tabla 20: Respuesta a 2 mg/kg o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente, en KEYNOTE-010

Criterio de Valoración	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas**	**KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas**	**Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas**
TPS ≥1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,71 (0,58, 0,88)	0,61 (0,49, 0,75)	---
Valor de p†	<0,001	<0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	10,4 (9,4, 11,9)	12,7 (10,0, 17,3)	8,5 (7,5, 9,8)
PFS‡			
Número (%) de pacientes con evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,88 (0,73, 1,04)	0,79 (0,66, 0,94)	---
Valor de p†	0,068	0,005	---
Mediana en meses (IC del 95%)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,6, 4,3)	4,0 (3,1, 4,2)
Tasa de respuesta global‡			
ORR %§ (IC del 95%)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duración de la respuesta‡,¶,#			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0,7+, 20,1+)	No alcanzado (2,1+, 17,8+)	6.2 (1,4+, 8,8+)
% en curso	73%	72%	34%
TPS ≥50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,54 (0,38, 0,77)	0,50 (0,36, 0,70)	---
Valor de p†	<0,001	<0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	14,9 (10,4, NA)	17,3 (11,8, NA)	8,2 (6,4, 10,7)
PFS‡			
Número (%) de pacientes con evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,58 (0,43, 0,77)	0,59 (0,45, 0,78)	---

Valor de p†	<0,001	<0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	5,2 (4,0, 6,5)	5,2 (4,1, 8,1)	4,1 (3,6, 4,3)
Tasa de respuesta global ‡			
ORR %§ (IC del 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duración de la respuesta ‡,¶,Þ			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0,7+, 16,8+)	No alcanzado (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)
% en curso	76%	75%	33%

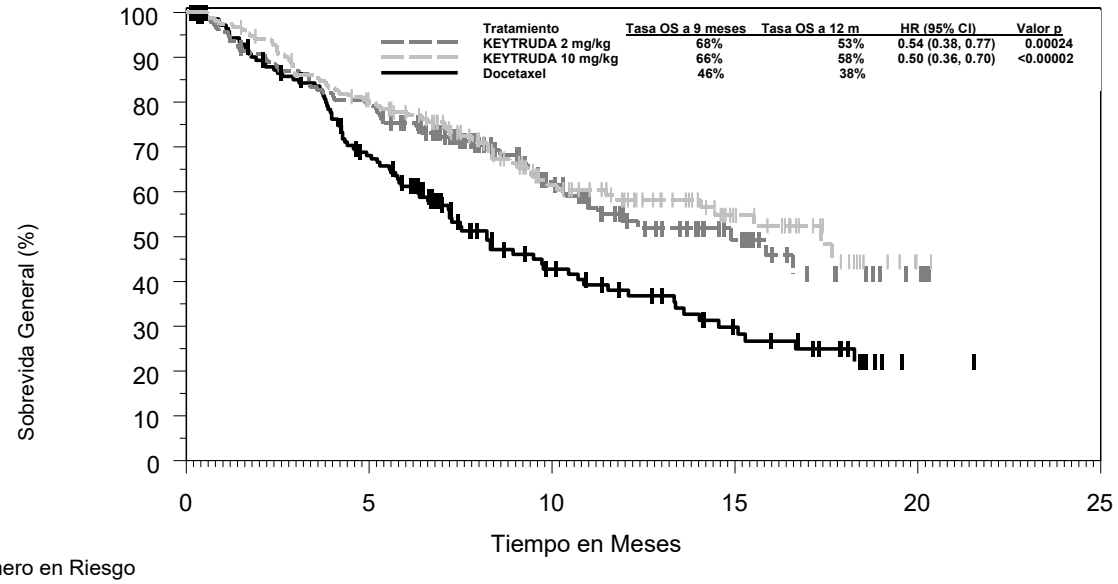
* Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con docetaxel) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log rank)
‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales
¶ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
# Incluye 30, 31, y 2 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 10 mg/kg de KEYTRUDA y docetaxel, respectivamente
Þ Incluye 22, 24, y 1 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 10 mg/kg de KEYTRUDA y docetaxel, respectivamente

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



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

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥50%, Población con Intención de Tratar)



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

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

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

La eficacia de KEYTRUDA también se investigó en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, con cohorte de dosis comparativas de KEYNOTE-001. Los pacientes tenían NSCLC avanzado positivo a PD-L1, con progresión de la enfermedad después de tratamiento con quimioterapia que contenía platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK tuvieron progresión de la enfermedad con tratamiento aprobado para estas aberraciones, antes de recibir KEYTRUDA. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requería inmunosupresión o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 (n=69) o 3 (n=87) semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizó evaluación del estatus tumoral cada 9 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia

principales fueron la ORR (de acuerdo con RECIST 1.1, evaluada por un revisor central independiente ciego) y duración de la respuesta.

La prevalencia de pacientes con una TPS con expresión de PD-L1 mayor de o igual a 50% entre los pacientes evaluados con NSCLC, como se corroboró retrospectivamente por el kit diagnóstico PDL-1 IHC 22C3 pharmDx™, fue 26%. Entre los pacientes aleatorizados con muestras de tumor evaluables para expresión de PD-L1, 61 tenían una TPS mayor de o igual a 50%.

Las características basales para esta población incluyeron: mediana de edad de 60 años (34% con 65 años o más); 61% varones, 79% Blancos y 34% y 64% con una escala de estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso y no escamoso (21% y 75%, respectivamente); M1 (98%); metástasis cerebrales (11%) y uno (25%), dos (31%) o tres o más (44%) tratamientos previos. El estatus de mutaciones entre los pacientes fue: EGFR (10%), ALK (0%) o Kras (16%).

Los resultados de eficacia para pacientes con NSCLC tratados con 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en KEYNOTE-001 se resumen en la Tabla 21.

Tabla 21: Respuesta a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 Semanas en Pacientes con NSCLC Tratados Previamente, con TPS de expresión de PD-L1 ≥50% (n=61)

Criterio de Valoración	
Mejor Respuesta Global*	
ORR %, (IC del 95%)	43% (30, 56)
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	41%
Duración de la Respuesta†	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2,1+, 13,4+)
% en curso	65%‡
Tiempo hasta la Respuesta†	
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,4, 6,2)
PFS§	
Mediana en meses (IC del 95%)	6,3 (2,1, 10,7)
Tasa de PFS a 6 meses	53%
OS§	
Tasa de OS a 12 meses	60%

* Con base en todos los pacientes tratados (n=61), con evaluación por revisión independiente y RECIST 1.1
† Con base en pacientes (n=26) con una respuesta confirmada por revisión independiente
‡ Incluye 17 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más
§ Con base en todos los pacientes tratados (n=61)

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

KEYNOTE-671: Estudio controlado para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con NSCLC resecable

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en KEYNOTE-671, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC Estadio II, IIIA o IIIB (N2) previamente sin tratamiento y resecable por la 8ª Edición de la AJCC, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por estadio (II vs III),

expresión de PD-L1 en el tumor (TPS ≥50% o <50%), histología (escamoso versus no escamoso) y región geográfica (Este de Asia vs no Este de Asia).

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

- Brazo de tratamiento A: 200 mg de KEYTRUDA neoadyuvante el Día 1 en combinación con 75 mg/m^2 de cisplatino y ya sea 500 mg/m^2 de pemetrexed el Día 1 o 1000 mg/m^2 de gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Después de la cirugía, se administraron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta por 13 ciclos.
- Brazo de tratamiento B: placebo neoadyuvante el Día 1 en combinación con 75 mg/m^2 de cisplatino y ya sea 500 mg/m^2 de pemetrexed el Día 1 o 1000 mg/m^2 de gemcitabina los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Después de la cirugía, se administró placebo cada 3 semanas hasta por 13 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron vía infusión intravenosa. El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta completar el tratamiento (17 ciclos), progresión de la enfermedad que evitara la cirugía definitiva, recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante, progresión de la enfermedad para aquellos que no tuvieron cirugía o tuvieron una resección incompleta y entraron a la fase adyuvante, o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó a nivel basal, en la Semana 7 y la Semana 13 en la fase neoadyuvante y dentro de las 4 semanas antes del inicio de la fase adyuvante. Después del inicio de la fase adyuvante, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 16 semanas hasta el final del Año 3 y después cada 6 meses en adelante.

Las mediciones de resultado primarias de eficacia fueron la OS y la supervivencia libre de eventos (EFS por sus siglas en inglés, event-free survival) , evaluadas por el investigador. Las mediciones de resultado secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta completa patológica (pCR por sus siglas en inglés, pathological complete response) y tasa de respuesta patológica mayor (mPR por sus siglas en inglés, major pathological response) según lo evaluado por revisión de patología independiente ciega (BIPR por sus siglas en inglés, blinded independent pathology review).

Se aleatorizó un total de 797 pacientes en KEYNOTE-671: 397 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 400 al brazo de placebo. Las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 26 a 83), 45% de 65 años o mayores; 71% masculinos; 61% blancos, 31% asiáticos y 2.0% negros. Sesenta y tres por ciento y 37% tuvieron desempeño por ECOG de 0 o 1, respectivamente; 30% tenían enfermedad en Estadio II y 70% tenían enfermedad en Estadio III; 33% tenían TPS ≥50% y 67% tenían TPS <50%; 43% tenían tumores con histología escamosa y 57% tenían tumores con histología no escamosa; 31% fueron de la región del Este de Asia.

Ochenta y uno por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino tuvieron cirugía definitiva en comparación con 76% de los pacientes en el brazo de quimioterapia que contenía platino.

El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en la OS y la EFS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino seguido por monoterapia con KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia que contenía platino seguido por placebo solo. Los resultados de eficacia de OS con una mediana de tiempo de seguimiento de 29.8 meses (rango: 0.4 a 62.0 meses) se resumen en la Tabla 20 y la Figura 17. Los resultados de eficacia de EFS, pCR y mPR con una mediana de tiempo de seguimiento de 21.4 meses (rango: 0.4 a 50.6 meses) se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-671

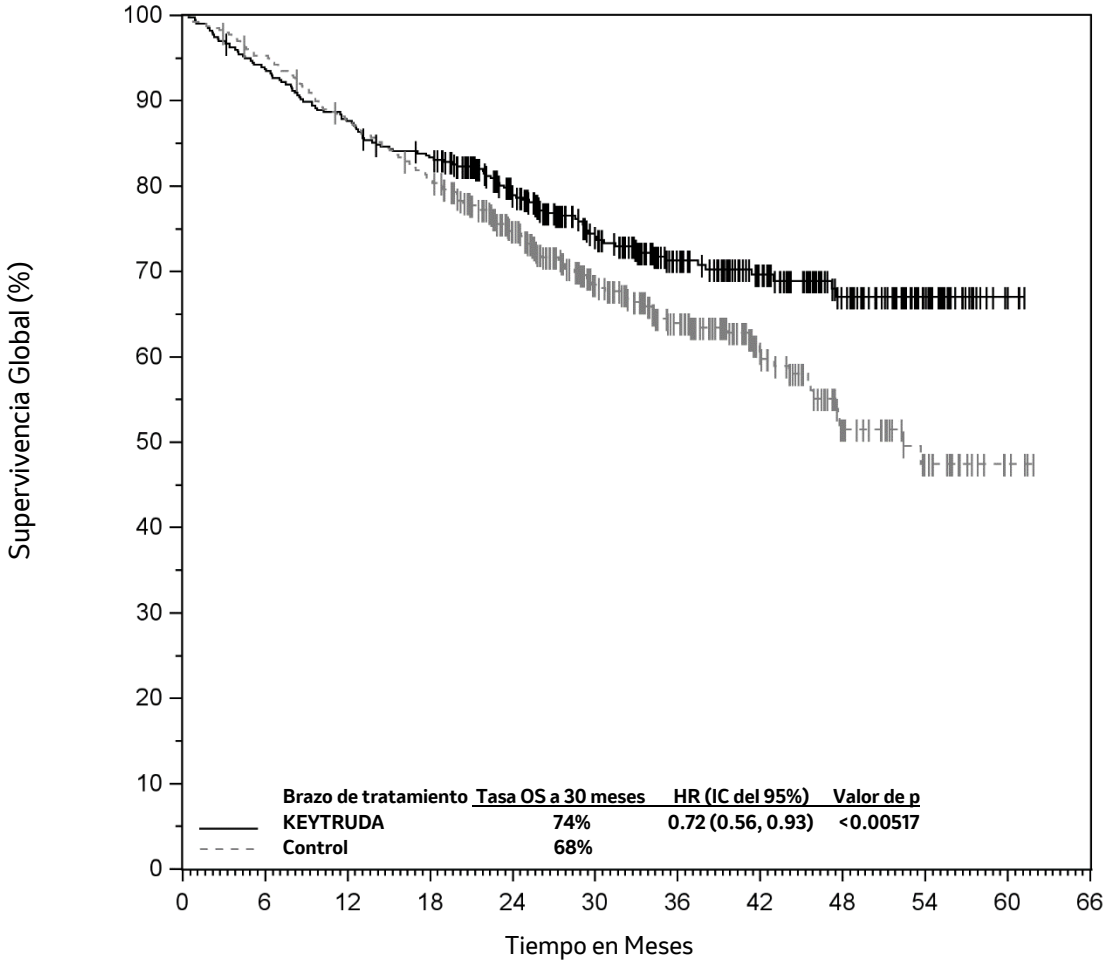
Punto final	**KEYTRUDA con quimioterapia/KEYTRUDA n=397**	**Placebo con quimioterapia/Placebo n=400**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NR (NR, NR)	52.4 (45.7, NR)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valor de p‡	0.00517	
EFS		
Número de pacientes con evento (%)	139 (35%)	205 (51%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NR (34.1, NR)	17.0 (14.3, 22.0)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.58 (0.46, 0.72)	
Valor de p‡	< 0.0001	
pCR		
Número de pacientes con pCR	72	16
Tasa de pCR (%), (IC del 95%)	18.1 (14.5, 22.3)	4.0 (2.3, 6.4)
Estimación de diferencia de tratamiento (%), (IC del 95%)§	14.2 (10.1, 18.7)	
Valor de p	< 0.0001	
mPR		
Número de pacientes con mPR	120	44
Tasa de mPR (%), (IC del 95%)	30.2 (25.7, 35.0)	11.0 (8.1, 14.5)
Estimación de diferencia de tratamiento (%), (IC del 95%)§	19.2 (13.9, 24.7)	
Valor de p	< 0.0001	

* Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
† Con base en el modelo de regresión de Cox con el tratamiento como una covariable estratificada por estadio, expresión tumoral de PD-L1, histología y región geográfica
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estadio, expresión tumoral de PD-L1, histología y región geográfica
NR= no alcanzado

El análisis final de EFS se realizó con una mediana de duración del seguimiento de 29.8 meses después de 422 pacientes/eventos (174 para el brazo de KEYTRUDA y 248 para el brazo de placebo). La mediana de EFS fue de 47.2 meses (IC del 95%: 32.9, NR) para el brazo de KEYTRUDA y de 18.3 meses (IC del 95%: 14.8, 22.1) para

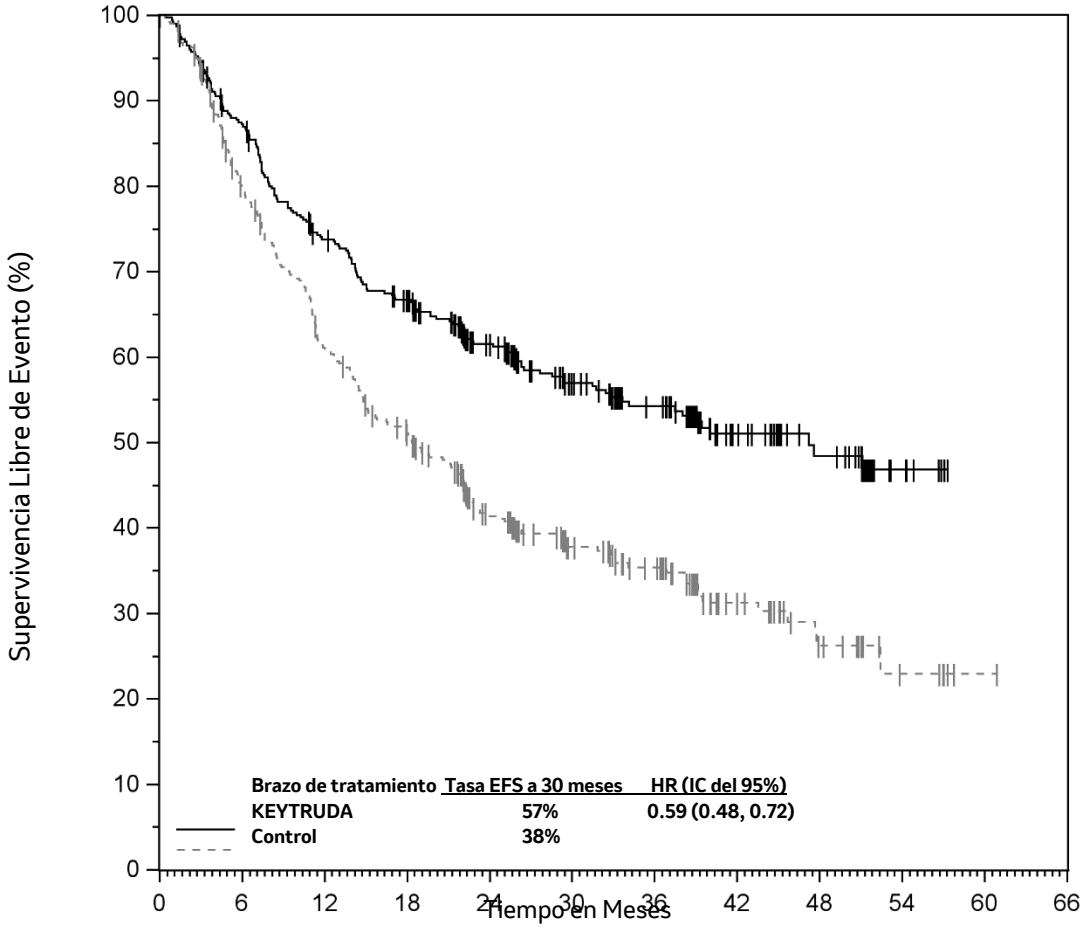
el brazo de placebo. La HR de la EFS fue 0.59 (IC del 95%: 0.48; 0.72). Consulte la Figura 18.

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE 671 (Población con intención de tratar)



Número en Riesgo												
KEYTRUDA	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Control	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Evento por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-671 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo												
KEYTRUDA	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Control	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-091, un estudio multicéntrico, aleatorio, triple ciego, controlado con placebo. Los criterios de elegibilidad clave fueron NSCLC completamente resecado estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA por AJCC 7ª edición, independientemente del estatus de expresión tumoral de PD-L1, sin radioterapia neoadyuvante previa y/o quimioterapia neoadyuvante y sin tratamiento adyuvante previo o planeado para la neoplasia maligna actual. Los pacientes podían o no haber recibido quimioterapia adyuvante. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requerían tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, una condición médica que requiriera de inmunosupresión o quienes

habían recibido más de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante. La aleatorización se estratificó por estadio (IB vs II vs IIIA), quimioterapia adyuvante (sin quimioterapia adyuvante vs quimioterapia adyuvante), estatus de PD-L1 (TPS <1% [negativo] vs TPS 1-49% vs TPS ≥50%) y región geográfica (Europa Occidental vs Europa Oriental vs Asia vs Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

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

Entre los 1177 pacientes en KEYNOTE-091 (590 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 587 en el brazo placebo), las características basales fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 31 a 87), 53% de 65 años o más; 68% masculinos y 77% blancos, 18% asiáticos. Sesenta y uno por ciento y 39% tuvieron un estado funcional del ECOG de 0 o 1, respectivamente. Catorce por ciento tenían enfermedad en estadio IB (T2a ≥4 cm), 57% tenían estadio II y 29% tenían estadio IIIA. Cuarenta por ciento tenían una expresión tumoral de PD-L1 con TPS <1% [negativa], 32% tenía una TPS 1-49%, 28% tenía una TPS ≥50% y 86% recibió quimioterapia adyuvante. Cincuenta y uno por ciento eran de Europa Occidental.

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

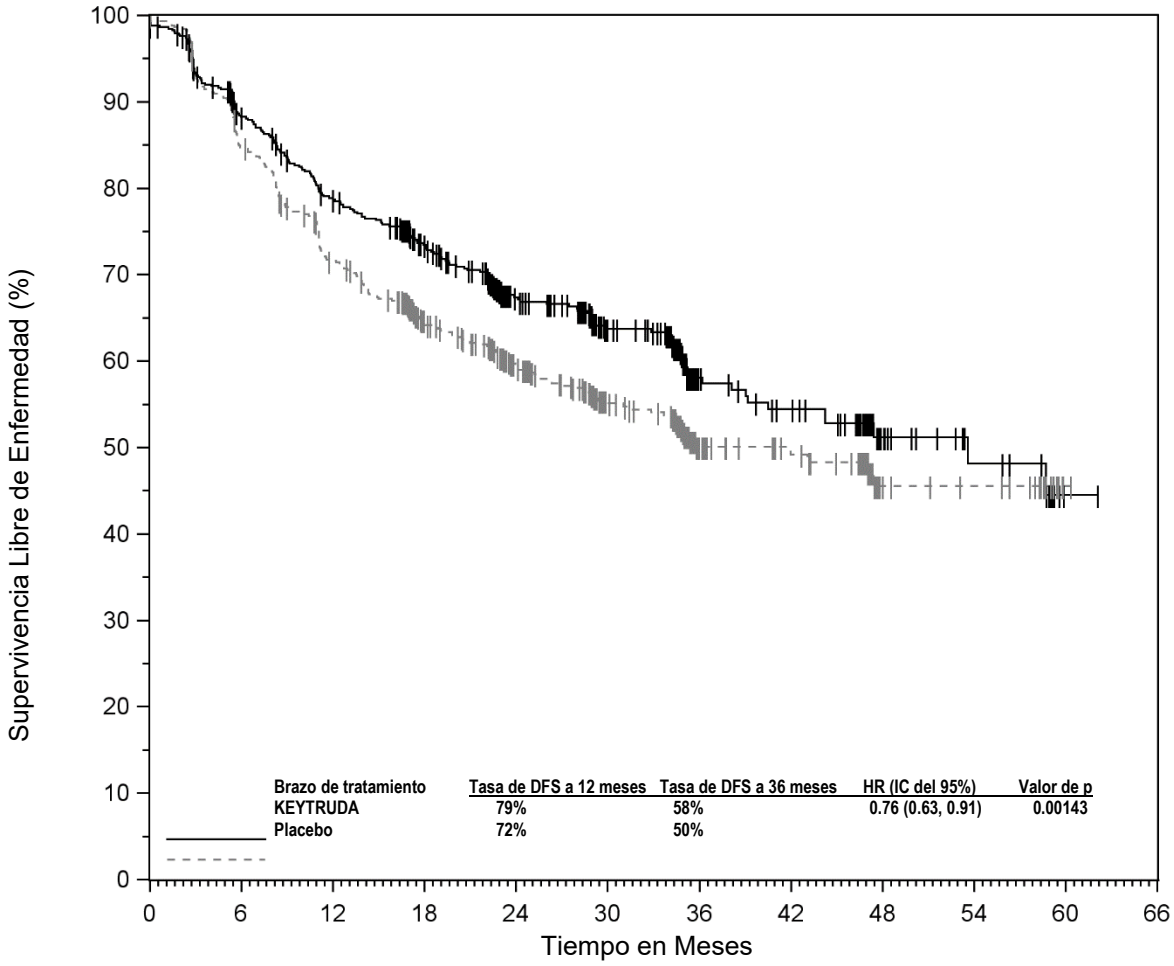
El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la DFS en la población global en el análisis intermedio previamente especificado para pacientes aleatorizados al brazo KEYTRUDA en comparación con los pacientes aleatorizados al brazo placebo. En el momento del análisis, los resultados de OS no estaban maduros (18% con eventos en la población global). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 32.4 meses (rango: 0.6 a 68 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 23 y la Figura 18.

Tabla 23: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-091

Punto final	**KEYTRUDA** **200 mg cada 3 semanas** **n=590**	**Placebo** **n=587**
DFS (Global)		
Número (%) de pacientes con el evento	212 (36%)	260 (44%)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.76 (0.63, 0.91)	
Valor de p†	0.0014	
Mediana en meses (IC del 95%)	53.6 (39.2, NR)	42.0 (31.3, NR)

* Con base en el modelo de regresión de Cox multivariado
† Con base en la prueba de permutación con modelo de regresión de Cox multivariado
NR = no alcanzado

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-091 (Población Global con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

KEYTRUDA	590	493	434	358	264	185	82	70	28	16	1	0
Placebo	587	493	409	326	241	160	72	57	22	18	1	0

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-048, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo, en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad recurrente o recurrente que fueron considerados como incurables por tratamientos locales. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran tratamiento sistémico dentro de los dos años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS≥50% o <50%) de acuerdo al kit PD-L1 IHC

22C3 pharm Dx, estatus HPV según al p16 IHC (positivo o negativo) y PS ECOG (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA, 200 mg cada 3 semanas
- KEYTRUDA, 200 mg cada 3 semanas, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1,000 mg/m^2/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab, 400 mg/m^2 de carga y después 250 mg/m^2 una vez a la semana, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1000 mg/m^2/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)

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

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

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94); 36% de 65 años de edad o más; 83% varones, 73% Blancos y 20% Asiáticos; 61% con PS ECOG de 1; y 79% eran fumadores previos/actuales. El veintidós por ciento de los tumores de los pacientes fueron positivos a VPH, 23% tenían PD-L1 TPS ≥50%, y 95% tenía enfermedad Estadio IV (Estadio IVa 19%, Estadio IVb 6%, y Estadio IVc 70%). El ochenta y cinco por ciento de los tumores de los pacientes tenían expresión PD-L1 de CPS ≥1% y el 43% tenía CPS ≥20%.

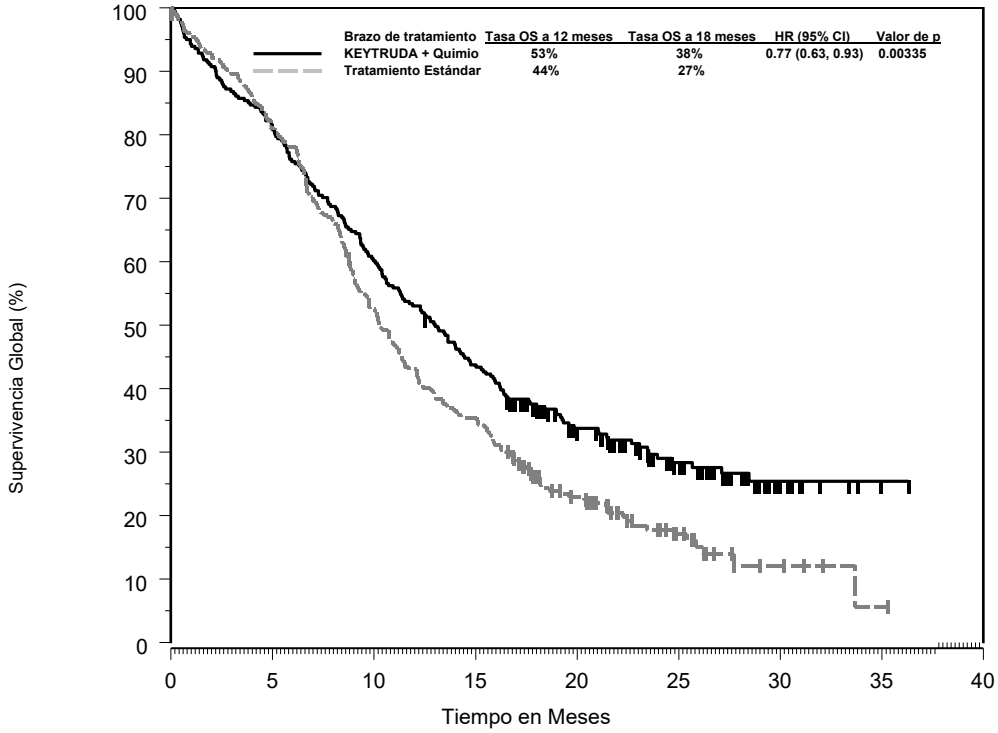
El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos asignados al azar a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis intermedio preespecificado en la población general.
. La Tabla 24 y Figura 19 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Tabla 24: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=281**	**Cetuximab Platino FU n=278**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	197 (70%)	223 (80%)
Medianas en meses (95% CI)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Hazard ratio* (95% CI)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor de p†	0.0067	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	244 (87%)	253 (91%)
Medianas en meses (95% CI)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Hazard ratio* (95% CI)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor de p†	0.3394	
Tasa de Respuesta objetiva (ORR)		
ORR§ (95% CI)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
Respuesta completa	6%	3%
Respuesta parcial	30%	33%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

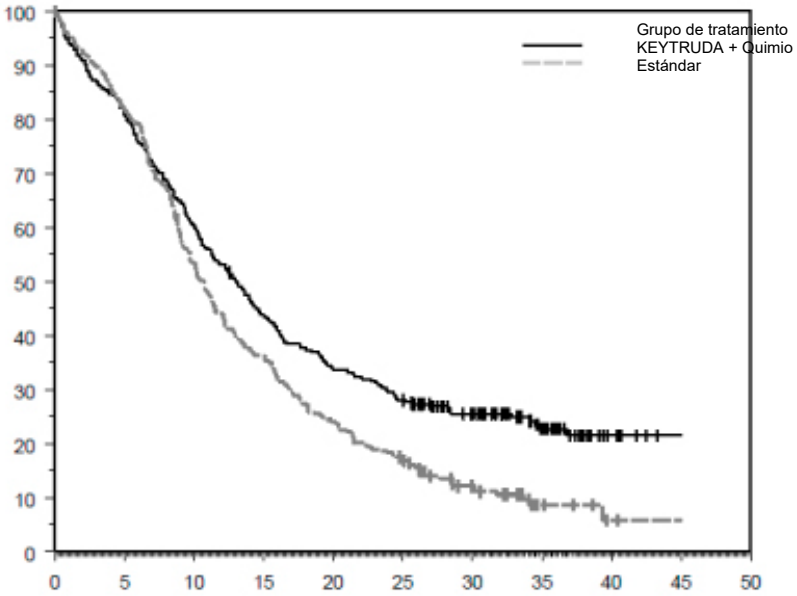
* Resultados en el análisis intermedio preespecificado
† Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Basado en la prueba estratificada de log-rank
§ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

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



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

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de KEYTRUDA más quimioterapia en el KEYNOTE-048*



Número en riesgo											
KEYTRUDA + Quimio:	281	227	169	122	94	77	55	29	5	0	0
Estándar	278	227	147	100	66	45	23	6	1	0	0

* Al momento del análisis final especificado en el protocolo.

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

La Tabla 25 resume los resultados de eficacia de KEYTRUDA en monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC y CPS ≥ 20 HNSCC. La Figura 20 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC.

Tabla 25: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA como Monoterapia en KEYNOTE-048(CPS ≥1 and CPS ≥20)

Punto final	CPS ≥1		CPS ≥20	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=257	**Cetuximab Platino FU n=255**	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=133**	**Cetuximab Platino FU n=122**
OS				
Número de eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana en meses (95% CI)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0,11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
Hazard ratio* (95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor de p†	0.0171		0.0015	
PFS				
Número de eventos (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (95% CI)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
Hazard ratio * (95% CI)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
Tasa de Respuesta objetiva (ORR)				
ORR‡ (95% CI)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
Respuesta completa	5%	3%	8%	3%
Respuesta pacial	14%	32%	16%	33%
Duracion de la respuesta				
Mediana en meses (rango)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

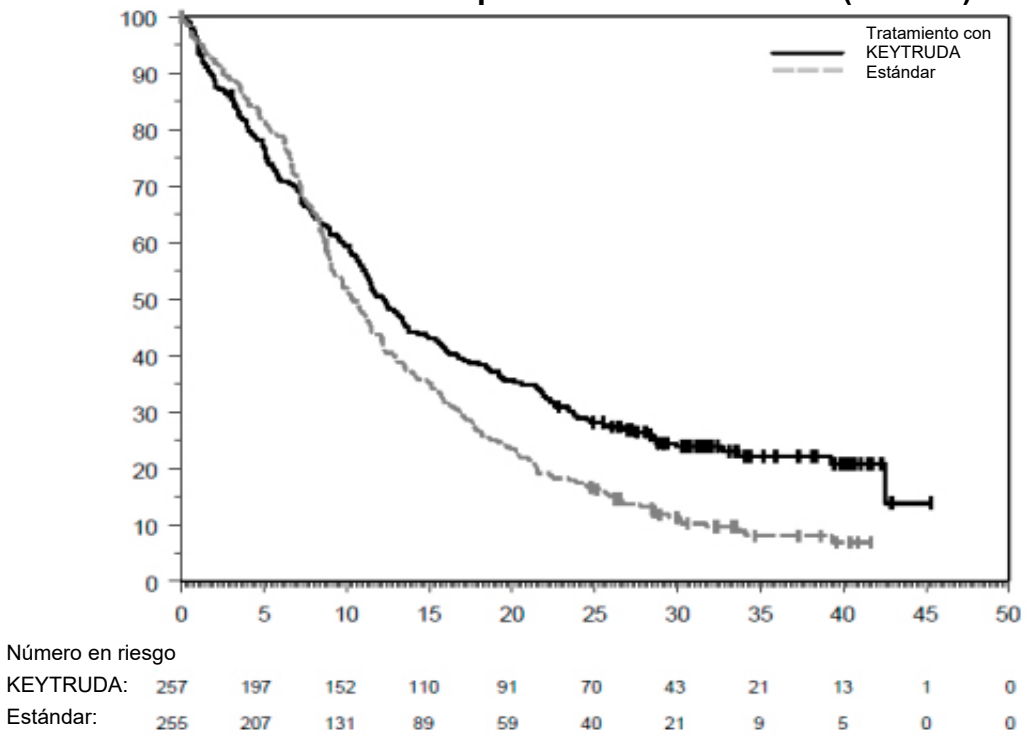
* Resultados de un análisis provisional especificado previamente
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado
§ Respuesta: Mejor respuesta objetivo como respuesta completa confirmada o respuesta parcial

En el análisis final de OS especificado previamente que comparaba KEYTRUDA como monoterapia con cetuximab en combinación con quimioterapia, el índice de riesgo para el subgrupo de pacientes con CPS ≥1 fue 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90) y

el índice de riesgo para el subgrupo de pacientes con CPS ≥20 fue 0.58 (IC del 95%: 0.44, 0.78).

En un análisis exploratorio de subgrupos para pacientes con CPS 1-19 HNSCC al tiempo del análisis final de OS especificado previamente, la mediana de OS fue de 10.8 meses (IC del 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA como monoterapia y 10.1 meses (IC del 95%: 8.7, 12.1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con un índice de riesgo de 0.90 86 (IC del 95%: 0.6866, 1.812).

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de KEYTRUDA como monoterapia en el KEYNOTE-048 (CPS ≥1)*



* Al momento del análisis final especificado en el protocolo

Linfoma de Hodgkin Clásico

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

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-204, un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, llevado a cabo en 304 pacientes con LHc en recaída o refractario. Se excluyeron del ensayo los pacientes con neumonitis no infecciosa activa, con un TPH alogénico en los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con síntomas de EICH), con enfermedad autoinmune activa o con una afección que requiriera inmunosupresión, o con una infección activa que precisara tratamiento sistémico. La aleatorización se estratificó por EICH previa (si o no) y estado de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario frente a recaída menos de 12 meses después de haber completado el tratamiento frente a recaída 12 meses o más después de haber completado el tratamiento). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas
- Brentuximab vedotina (BV) 1,8 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.

Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad o un máximo de 35 ciclos. Los datos disponibles actualmente sobre la duración de la respuesta después de la suspensión definitiva de pembrolizumab en el ciclo 35 son limitados. La respuesta se evaluó cada 12 semanas, realizándose la primera evaluación planeada posterior al estado basal en la semana 12.

Entre los 304 pacientes del ensayo KEYNOTE-204, hay una subpoblación de 112 pacientes que no respondieron a un trasplante antes de ser incluidos en el ensayo y de 137 pacientes que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH en el momento de ser incluidos en el ensayo. Las características basales para estos 249 paciente fueron: mediana de edad de 34 años (11% de 65 años o más); 56% varones; 80% de raza blanca y 7% de raza asiática; y 58% y 41% con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Aproximadamente el 30% fueron refractarios a quimioterapia de primera línea y ~45% habían recibido TAPH previo. El linfoma con esclerosis nodular fue el subtipo histológico de LHc más representado (~81%) y la enfermedad con gran masa tumoral, los síntomas B y la afectación de médula ósea estuvieron presentes en alrededor del 21%, 28% y 4% de los pacientes, respectivamente.

La variable primaria de eficacia fue la SLP y la variable secundaria de eficacia fue la TRO, ambas evaluadas mediante RCIE de acuerdo con los criterios revisados en 2007 del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, por sus siglas en inglés). La variable primaria adicional de eficacia, SG, no fue evaluada formalmente en el momento del análisis. En la población con intención de tratar, la mediana del tiempo de seguimiento para 151 pacientes tratados con pembrolizumab fue de 24,9 meses (rango: 1,8 a 42,0 meses). El análisis inicial presentó un cociente de riesgo (Hazard Ratio) de 0,65 (IC del 95%: 0,48, 0,88) para la SLP con un valor de p unidireccional de 0,0027. La TRO fue del 66% para pembrolizumab comparado con el 54% para el tratamiento estándar con un valor de p de 0,0225. La Tabla 26 resume los resultados de eficacia en la subpoblación. Los resultados de eficacia en esta subpoblación fueron coherentes con la población con intención de tratar. En la Figura 21 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP para esta subpoblación.

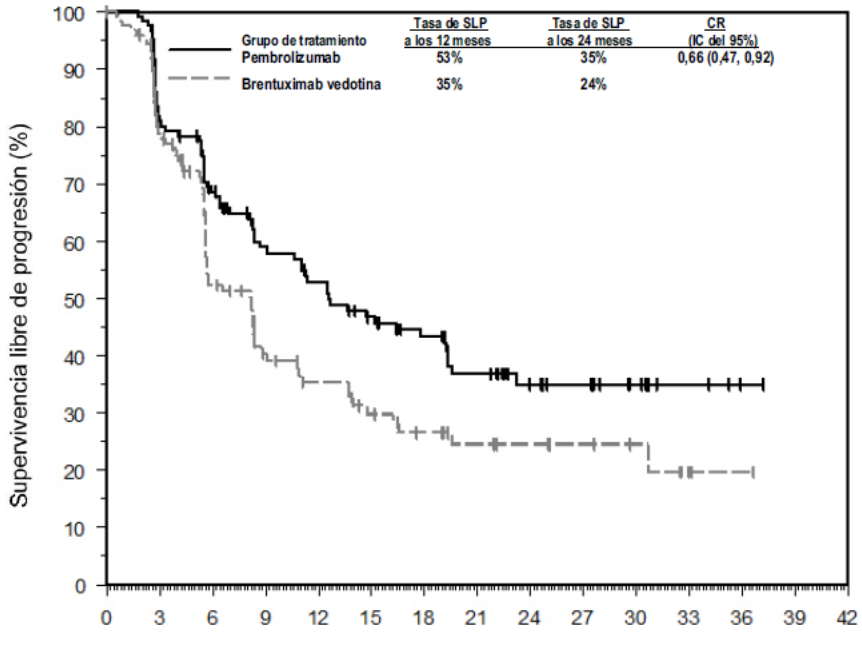
Tabla 26: Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-204 en pacientes con LHc que no respondieron a trasplante antes de ser incluidos en el ensayo o que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=124	Brentuximab vedotina 1,8 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=125
SLP		

Número (%) de pacientes con acontecimiento	68 (55%)	75 (60%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,66 (0,47, 0,92)	
Mediana en meses (IC del 95%)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO‡ (IC del 95%)	65% (56,3, 73,6)	54% (45,3, 63,3)
Respuesta completa	27%	22%
Respuesta parcial	39%	33%
Enfermedad estable	12%	23%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	20,5 (0,0+, 33,2+)	11,2 (0,0+, 33,9+)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 6 meses	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 12 meses	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcial
¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en pacientes con LHc que no respondieron a trasplante antes de ser incluidos en el ensayo o que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH en el ensayo KEYNOTE-204



Número con Riesgo														
Pembrolizumab:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuximab vedotina:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

Carcinoma Urotelial

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

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

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que ocurriera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por una progresión subsecuente de la enfermedad y ser administrado hasta por 1 año adicional. Se realizó evaluación del estatus del tumor a las 9 semanas después de la primera dosis, después cada 6 semanas a lo largo del primer año, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones principales de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1 y duración de la respuesta. Se reportó la eficacia para pacientes que tuvieron la oportunidad de al menos 2 escaneos post-basales que representaron al menos 4 meses de seguimiento.

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

Entre los 370 pacientes, 30% (n=110) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una puntuación combinada positiva (CPS, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) mayor que o igual a 10. El estatus de PD-L1 se determinó utilizando el Kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estos 110 pacientes fueron: mediana de edad de 73 años, 68% masculinos, y 87% Blancos. Ochenta y dos por

ciento tenían enfermedad M1, y 18% tenían enfermedad M0. Ochenta y uno por ciento tenían un tumor primario en el tracto inferior, y 18% de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior. El 76% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluyendo 11% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad para cisplatino incluyeron: 45% con medición basal de la depuración de creatinina <60 mL/min, 37% con estatus de desempeño ECOG de 2, 10% con ECOG 2 y medición basal de la depuración de creatinina <60 mL/min y 8% con otras razones (insuficiencia cardíaca Clase III, neuropatía periférica Grado 2 o mayor, pérdida auditiva Grado 2 o mayor). El 90% de los pacientes no tenían exposición previa al tratamiento y 10% recibieron previamente quimioterapia adyuvante o neo-adyuvante basada en platino.

En un análisis interino pre-especificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 11,5 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 27. La información presentada para sujetos con CPS de PD-L1 ≥10 está basada en un análisis de sub-grupo en un estudio de un solo brazo. Está en curso un estudio aleatorizado, controlado confirmatorio.

Tabla 27: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Inelegibles para Quimioterapia que Contenía Cisplatino

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

* Evaluada por BICR usando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 85 pacientes con respuestas de 6 meses o más larga
§ Not available.

El análisis ORR final fue realizado 9.9 meses después del análisis intermedio con 106 eventos de ORR para todos los pacientes [mediana de tiempo de seguimiento de 11.4 meses (rango: 0.1, 41.2 meses)]. La ORR fue de 29% (IC del 95%: 24, 34) y 47% (IC del 95%: 38, 57), respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10. Las

tasas de respuesta completa y parcial fueron de 9% y 20%, respectivamente en todos los sujetos y 20% y 27%, respectivamente, en sujetos con CPS ≥10. En el análisis final entre los pacientes que respondieron, la mediana de duración de la respuesta fue de 30.1 meses (rango 1.4+ a 35.9+ meses) en todos los sujetos (n=106) y no alcanzado (rango 1.4+ a 35.4+ meses) en sujetos con CPS ≥10 (n=52). Respuestas de 6 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) fueron de 81% y 82%, respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10.

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

Los pacientes se aleatorizaron para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados intravenosamente cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), o vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por progresión subsecuente de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estatus del tumor se realizó a las 9 semanas después de la aleatorización, después cada 6 semanas a lo largo del primer año, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones principales de eficacia fueron OS y PFS, evaluadas por BICR por RECIST v1.1. Las mediciones adicionales de eficacia fueron ORR, evaluada por BICR por RECIST v1.1 y duración de la respuesta.

Entre los 542 pacientes aleatorizados, las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 66 años (rango: 26 a 88), 58% de 65 años o más; 74% varones; 72% Blancos y 23% Asiáticos; 57% con escala de estado funcional ECOG de 1 o mayor; 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluyendo 34% con metástasis hepáticas. El 86% tuvo un tumor primario en el tracto inferior y 14% tuvieron un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante que contenía platino, como la línea más reciente de terapia. El 21% había recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en los pacientes con metástasis. El 76% de los pacientes recibió

cisplatino previo, 23% tuvo carboplatino previo y el 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

En un análisis interino pre-especificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 270 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 10,3 meses. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en OS y ORR para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, comparado con quimioterapia (Tabla 28 y Figura 22). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a PFS. Los resultados de eficacia son resumidos en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Tratado Previamente con Quimioterapia

Criterio de Valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270**	**Quimioterapia n=272**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,73 (0,59, 0,91)	
Valor de p†	0,002	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (8,0, 11,8)	7,4 (6,1, 8,3)
PFS‡		
Número (%) de pacientes con evento	218 (81%)	219 (81%)
Razón de riesgo* (IC del 95%)	0,98 (0,81, 1,19)	
Valor de p†	0,416	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,3, 3,5)
Tasa de Respuesta Objetiva‡		
ORR % (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Respuesta Completa	7%	3%
Respuesta Parcial	14%	8%
Valor de p§,	0.001	
Duración de la respuesta‡,¶		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1,6+, 15,6+)	4,3 (1,4+, 15,4+)
Número (%#) de pacientes con duración ≥6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%#) de pacientes con duración ≥12 meses	14 (68%)	3 (35%)

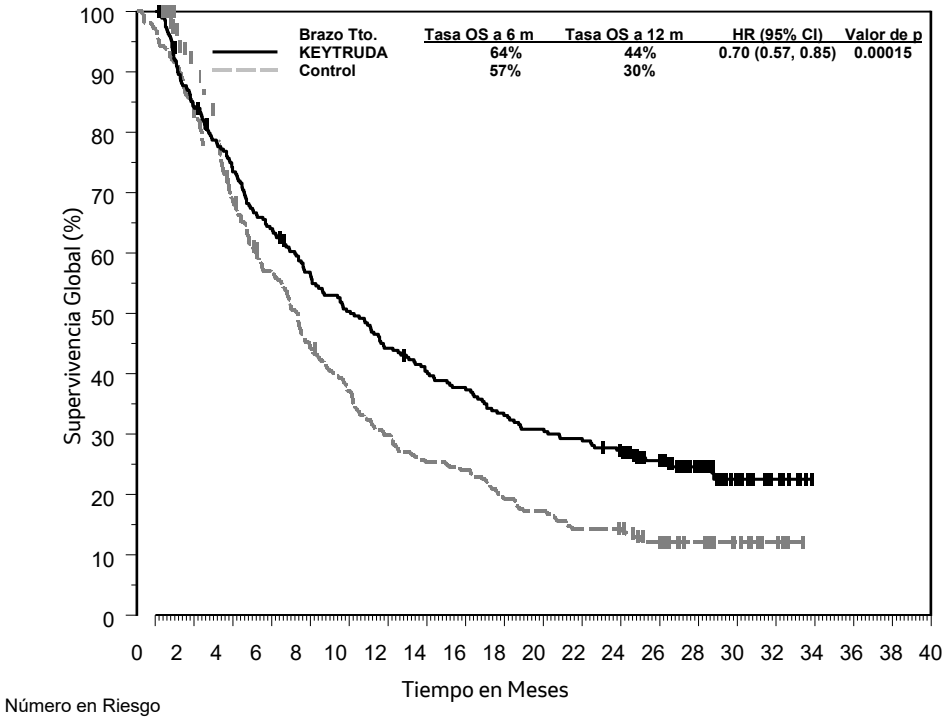
* Razón de riesgo (KEYTRUDA comparado con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen
¶ Con base en los pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial
\# Con base en estimación de Kaplan-Meier

El análisis final de OS se realizó 13,6 meses después del análisis intermedio con 419 pacientes eventos (200 para KEYTRUDA y 219 para quimioterapia). La mediana de la OS fue de 10,1 meses (IC del 95%: 8,0, 12,3) para KEYTRUDA y 7,3 meses (IC del 95%: 6,1, 8,1) para quimioterapia. La HR para la OS fue de 0,70 (IC del 95%: 0,57, 0,85; p<0,001). Ver la Figura 20. En el análisis final no hubo una diferencia

estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a la PFS.

En el análisis final, entre los 57 pacientes con respuesta que recibieron KEYTRUDA versus 30 pacientes con respuesta que recibieron quimioterapia, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (rango 1,6+ a 30,0+ meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA versus 4,4 meses (rango 1,4+ a 29,9+ meses) en pacientes que recibieron quimioterapia. En los pacientes que recibieron KEYTRUDA, 84% tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 68% tuvieron respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) versus 47% que tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 35% que tuvieron respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) en pacientes que recibieron quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron 9% y 12%, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA versus 3% y 8%, respectivamente en pacientes que recibieron quimioterapia.

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-045 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

KEYTRUDA:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Control:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

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

salud/QoL del EORTC QLQ-C30, para pacientes tratados con pembrolizumab, en comparación con la elección de quimioterapia hecha por el investigador (HR 0,70; IC del 95% 0,55-0,90). Con más de 15 semanas de seguimiento, pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron puntuaciones estables en el estado general de salud/QoL, mientras que aquellos tratados con la elección de quimioterapia hecha por el investigador tuvieron una declinación en las puntuaciones de estado general de salud/QoL. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño abierto del estudio y por lo tanto, ser considerados con cautela.

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

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

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

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad 73 años (69% de 65 años de edad o mayores), 84% de sexo masculino; 67% de raza blanca,

y 73% y 27% con un estatus de desempeño por ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón del tumor al ingreso al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS (63%). El estatus basal del NMIBC de alto riesgo fue 27% persistente y 73% recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 28.0 meses (rango: 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resuman en la Tabla 29

Tabla 29: Resultados de Eficacia para Pacientes con NMIBC de alto riesgo, sin respuesta a BCG

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

* Con base en cistoscopia negativa (con TURBT/biopsias, según aplicara), citología urinaria, y urografía por tomografía computarizada (CTU)

† La duración refleja el periodo desde el momento que se alcanzó la respuesta completa

‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 27 pacientes con respuestas de 6 meses o más largas

§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 18 pacientes con respuestas de 12 meses o más largas

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

Los pacientes que tuvieron una respuesta completa a pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-057 mantuvieron su calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, por las siglas en inglés para *health-related quality of life*), evaluada por las escalas Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer–Cáncer de Vejiga (FACT-BI, por

las siglas en inglés para *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer*), la Escala Core de Síntomas de Tracto Urinario Inferior (CLSS por las siglas en inglés para *Core Lower Urinary Tract Symptom Score*) y el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de Cinco Dimensiones (EQ-5D).

Cáncer Gástrico

Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente irresecable o metastásico HER2-negativo

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidina y platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-859 (NCT03675737), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado HER2-negativo que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requería tratamiento sistémico dentro de los 2 años anteriores al tratamiento o una condición médica que requería inmunosupresión no eran elegibles. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 (CPS ≥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 se asignaron al azar (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, elección del investigador de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m2 y 5-FU 800 mg/m2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m2 y capecitabina 1000 mg/m2 cada 12 horas durante 14 días (CAPOX).

• Placebo, elección del investigador de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m2 y 5-FU 800 mg/m2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m2 y capecitabina 1000 mg/m2 cada 12 horas durante 14 días (CAPOX).

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como infusión intravenosa en ciclos de 3 semanas. Los agentes de platino podían administrarse durante 6 o más ciclos siguiendo las pautas locales. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 determinada por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La medida principal de eficacia fue la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés). Otras medidas secundarias de eficacia incluyeron la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés), evaluadas por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivas y un máximo de 5 lesiones objetivas por órgano. Las características de la poblaciónfueron: edad media de 62 años (rango: 21 a 86), 39% tenían 65 años o más; 68% hombres y 32% mujeres; 55% blancos, 34% asiáticos, 4,6% múltiples, 4,2% amerindios o nativos de Alaska, 1,3% negros y 0,2% nativos hawaianos u otros isleños del Pacífico; 76% no eran hispanos o latinos y 21% eran hispanos o latinos; 37% tenían un estado funcional ECOG de 0 y el 63% un estado funcional ECOG de

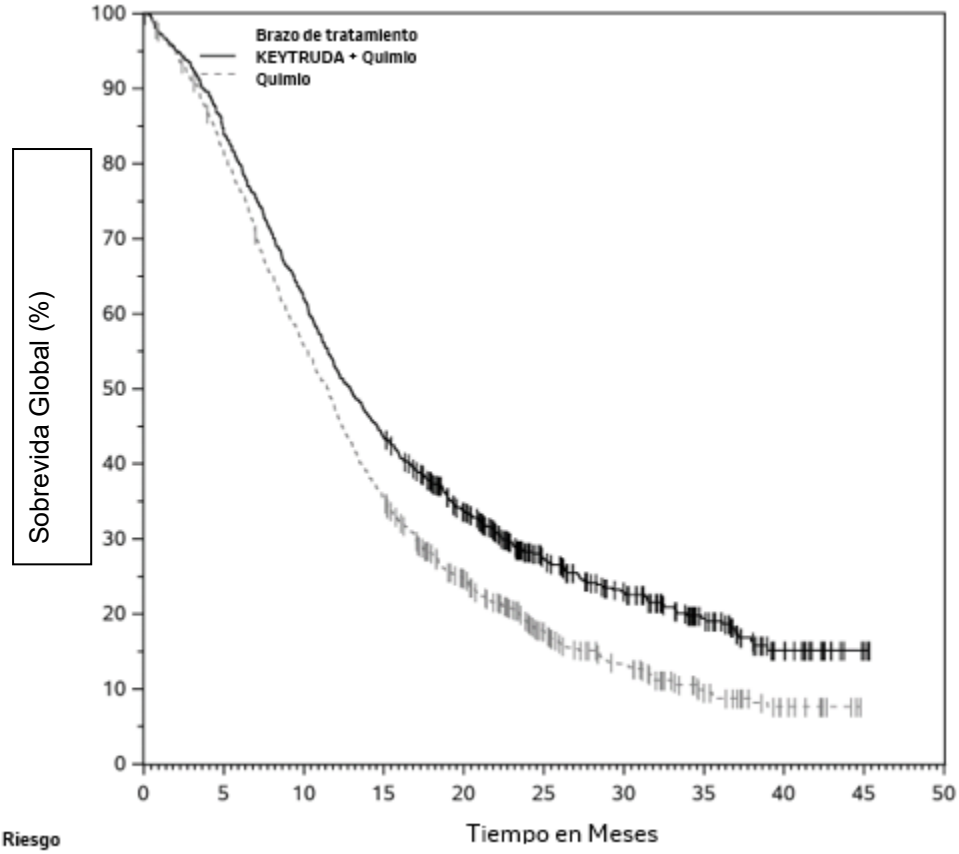
1. El noventa y siete por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (etapa IV) y el 3% tenía enfermedad localmente avanzada irresecable. El setenta y ocho por ciento tenía tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥1 y el 5% (n=74) tenía tumores que eran MSI-H. El ochenta y seis por ciento de los pacientes recibieron CAPOX. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva en los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia en el momento de un análisis intermedio de supervivencia global preespecificado. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 31 y las Figuras 23 y 24.

Tabla 31: Resultados de eficacia* para KEYNOTE-859

Criterio de valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=790**	**Placebo Y FP or CAPOX n=789**	**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**
	Todos los pacientes		**CPS≥1**		**CPS≥10**	
OS						
Número (%) de pacientes con evento	603 (76)	666 (84)	464 (75)	526 (85)	188 (67)	226 (83)
Mediana en meses (95% CI)	12.9 (11.9, 14.0)	11.5 (10.6, 12.1)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)	15.7 (13.8, 19.3)	11.8 (10.3, 12.7)
Hazard ratio† (95% CI)	0.78 (0.70, 0.87)		0.74 (0.65, 0.84)		0.65 (0.53, 0.79)	
p-Value (log- rank estratificado)‡	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
PFS						
Número (%) de pacientes con evento	572 (72)	608 (77)	443 (72%)	483 (78%)	190 (68)	210 (77)
Mediana en meses (95% CI)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)	8.1 (6.8, 8.5)	5.6 (5.4, 6.7)
Hazard ratio† (95% CI)	0.76 (0.67, 0.85)		0.72 (0.63, 0.82)		0.62 (0.51, 0.76)	
p-Value (log- rank estratificado)‡	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva (ORR)						
ORR§ (95% CI)	51% (48, 55)	42% (38, 45)	52% (48, 56)	43% (39, 47)	61% (55, 66)	43% (37, 49)
Tasa de Respuesta Completa	9%	6%	10%	6%	13%	5%
Tasa de Respuesta Parcial	42%	36%	42%	37%	48%	38%
p-Value¶	<0.0001		0.0004		<0.0001	
Duración de la Respuesta	n=405	n=331	n=322	n=263	n=169	n=117
Mediana en meses (95% CI)	8.0 (7.0, 9.7)	5.7 (5.5, 6.9)	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+, 34.7+	1.2+, 41.5+	1.3+, 34.2+	1.2+, 41.5+	1.4+, 31.2+

*Basado en un análisis interino preespecificado
† Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Valor p unilateral basado en la prueba de log-rank estratificada
§ Respuesta: mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
¶ Valor p unilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado # Basado en estimaciones de Kaplan-Meier + Indica respuesta en curso

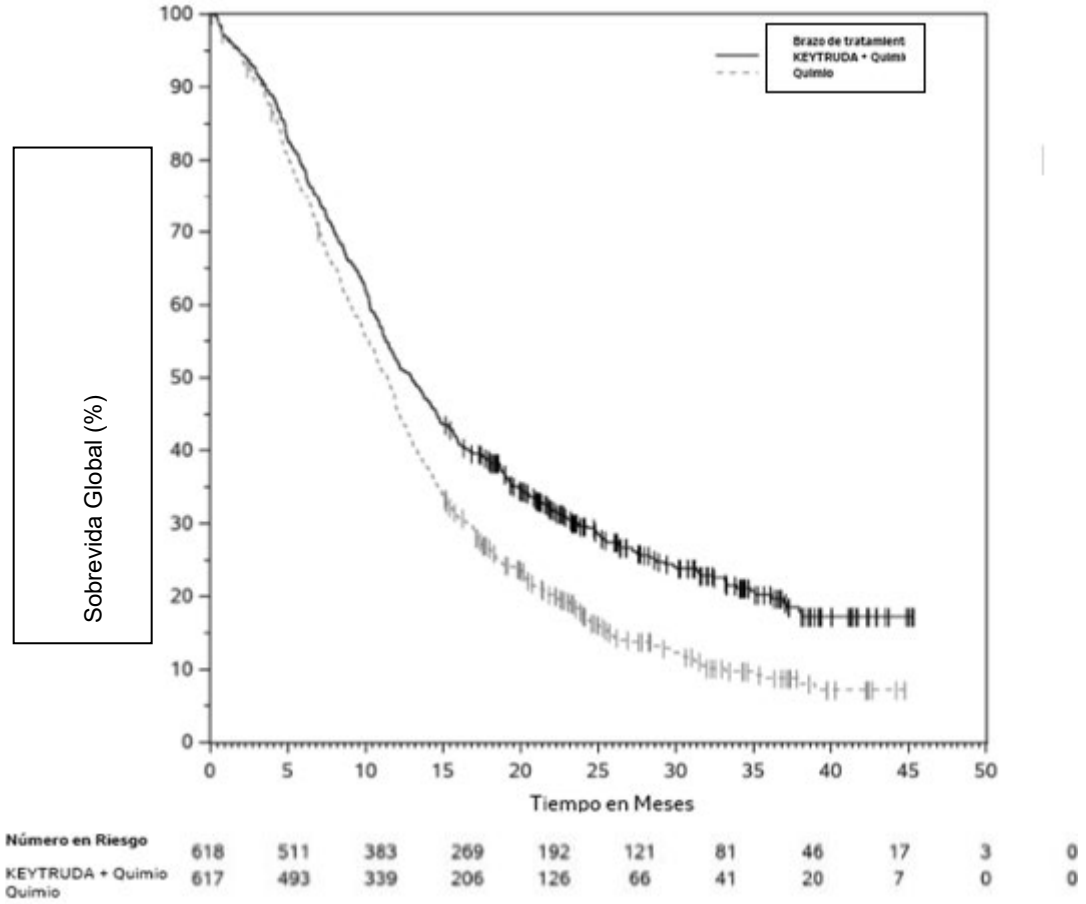
Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-859



Número en Riesgo

KEYTRUDA + Quimio	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
Quimio	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en KEYNOTE-859 (CPS≥1)



En un análisis de subgrupo exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS<1 (n=344) en el momento del análisis intermedio preespecificado de la supervivencia global (OS), la OS media fue de 12.7 meses (IC del 95%: 11.4, 15.0) en el grupo tratado con KEYTRUDA y de 12.2 meses (IC del 95%: 9.5, 14.0) en el grupo tratado con placebo, con un HR de 0.92 (IC del 95%: 0.73, 1.17).

KEYNOTE-811: Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado, irresecable o metastásico HER2 positivo

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más fluoropirimidina y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-811, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 698 pacientes con

adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) avanzado HER2 positivo, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 (CPS ≥1 o <1), el régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [PF] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y la región geográfica (Europa/ Israel/ América del Norte/ Australia, Asia o el resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como infusión intravenosa por cada ciclo de 3 semanas:

- KEYTRUDA 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador de quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg/m2 durante un máximo de 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m ^{2}/día durante 5 días (PF) u oxaliplatino 130 mg/m2 hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg/^{m2} dos veces al día durante 14 días (CAPOX). KEYTRUDA se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el día 1 de cada ciclo.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador de quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg/m2 durante un máximo de 6 ciclos y 5FU 800 mg/m ^{2}/día durante 5 días (PF) u oxaliplatino 130 mg/m2 hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg/m^2 dos veces al día (CAPOX). Se administró placebo antes de trastuzumab y quimioterapia el día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con KEYTRUDA, trastuzumab y quimioterapia o placebo, trastuzumab y quimioterapia continuó hasta que la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1por BICR , toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. El tratamiento se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas.

Entre los 698 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-811, 594 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥1. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características poblacionales de estos 594 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 85), 43% de 65 años o más; 80% hombres; 63% blancos, 33% asiáticos y 0,7% negros; 42% ECOG PS de 0 y 58% ECOG PS de 1. El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 2% tenían enfermedad irresecable localmente avanzada. El noventa y cinco por ciento (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) el estado no se conocía. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Las medidas primarias de resultados de eficacia fueron la PFS, basada en el BICR mediante RECIST 1.1, y la OS. Las medidas secundarias de resultados de eficaciaincluyeron la ORR y la DoR, basadas en BCIR mediante la RECIST 1,1.

En la población general, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global (HR 0.80; IC del 95% 0.67, 0.94; Valor de p = 0.004), en el análisis final, y en la supervivencia libre de progresión (HR 0.72; IC del 95% 0.60, 0.87; Valor de p = 0.0002), en un análisis intermedio preespecificado, en los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

En un análisis previamente esfecificado intermedio realizado en los primeros 264 pacientes aleatorizados en la población general (133 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 131 en el brazo de placebo), se observó una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva (74,4% vs 51,9%, lo que representa una diferencia del 22,7%; IC del 95% (11,2, 33,7); valor de p 0,0001). Se demostró en pacientes asignados aleatoriamente a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Un análisis de subgrupos predefinido indicó que la adición de KEYTRUDA a trastuzumab y quimioterapia demostró un mayor beneficio en la población de pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS de ≥1.

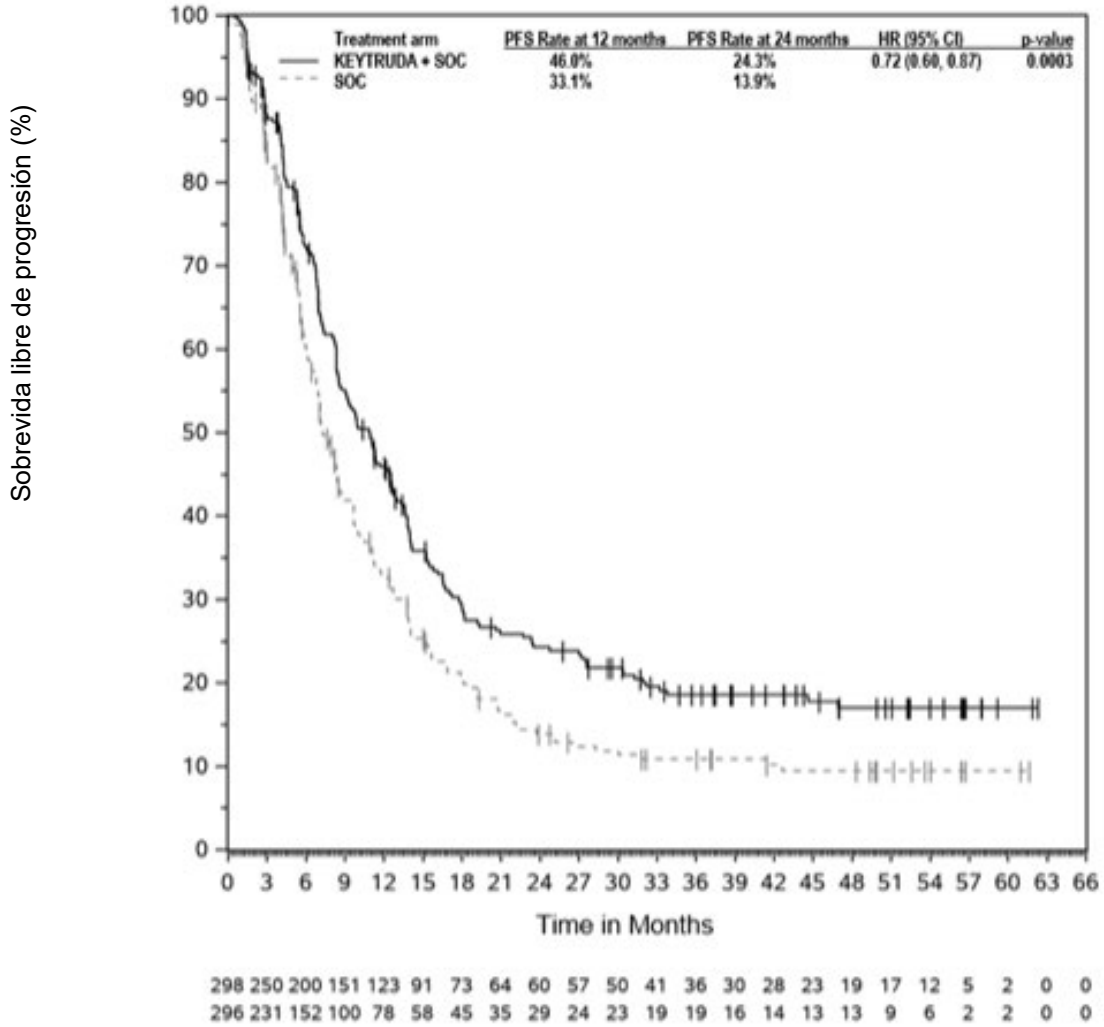
Los resultados de eficacia en el análisis final para el subgrupo preespecificado de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS ≥1 se resumen en la Tabla 31 y en las Figuras 25 y 26.

Tabla 31: Resultados de eficacia para KEYNOTE-811 con CPS de expresión de PD-L1 ≥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**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	226 (76%)	244 (82%)
Mediana en meses (95% CI)	20.1 (17.9, 22.9)	15.7 (13.5, 18.5
Hazard ratio* (95% CI)	0.79 (0.66, 0.95)	
p-Valor†	0.0062	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	221(74%)	226 (76%)
Mediana en meses (95% CI)	10.9 (8.5, 12.5)	7.3 (6.8, 8.4)
Hazard ratio* (95% CI)	0.72 (0.60, 0.87)	
p-Valor†	0.0003	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR‡ (95% CI)	73% (67.7, 78.1)	58% (52.6, 64.1)
Tasa de respuesta completa	17%	10%
Tasa de respuesta parcial	56%	48%
Diferencia (95% CI) §	15% (7.1, 22.2)	
p-Valor§	<0.0001	
Duración de la respuesta	n=218	n=173
Mediana en meses (intervalo)	11.3 (1.1+, 60.8+)	9.6 (1.4+, 60.5+)
% con duración ≥ 6 meses¶	75%	68%
% con duración ≥ 12 meses¶	49%	42%

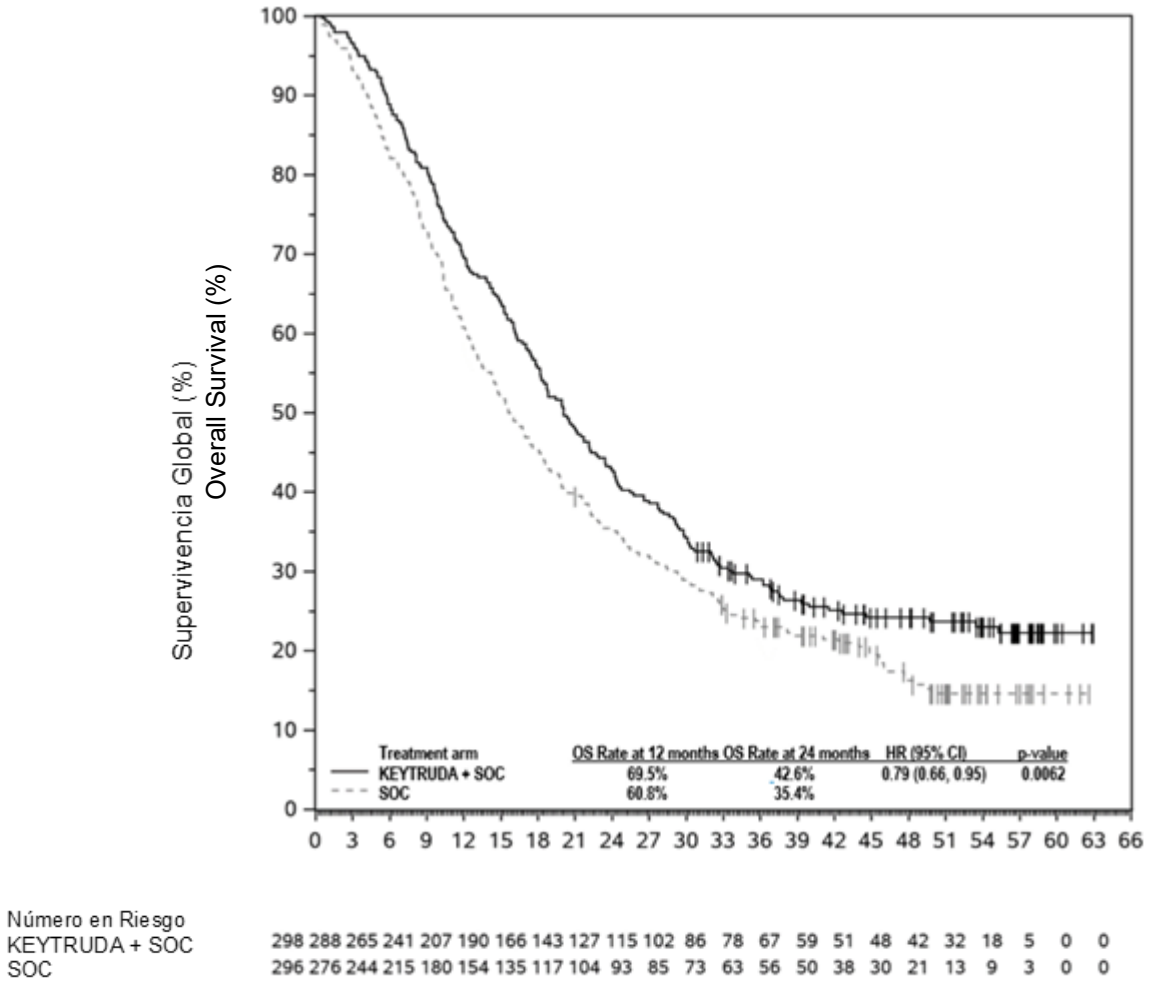
* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado
† Basado en una prueba de rango logarítmico no estratificada; El valor p es el valor p nominal
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial
§ Basado en el método no estratificado de Miettinen y Nurminen; El valor p es el valor p nominal
¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-811 (CPS ≥1)



Basado en el análisis final preespecificado

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global por brazo de tratamiento en KEYNOTE-811 (CPS ≥1)



Basado en el análisis final preespecificado

<u>KEYNOTE-059: Estudio abierto en pacientes con cáncer gástrico tratados previamente con quimioterapia.</u>

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-059, un estudio multi-céntrico, no aleatorizado, abierto, de multi-cohortes, que incluyó a 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés para *gastroesophageal junction*), que habían progresado con al menos dos tratamientos sistémicos previos para enfermedad avanzada. Los pacientes positivos para HER2 / neu deben haber recibido previamente tratamiento con terapia dirigida a

HER2 / neu aprobada. El tratamiento previo debía haber incluido un doblete de fluoropirimidina y platino. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con evidencia clínica de ascitis por examen físico.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que ocurriera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, que requiriera intervención urgente, ocurriera con una declinación en el estatus de desempeño, o fuera confirmada al menos 4 semanas más tarde con la repetición de un estudio de imagen. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. Se realizó la evaluación del estatus tumoral cada 6 a 9 semanas. Las mediciones primarias de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por una revisión central independiente ciega, y la duración de la respuesta.

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

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

Cáncer de esófago
KEYNOTE-590: Ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con carcinoma de esófago sin tratamiento previo
La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia se investigó en el ensayo KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con carcinoma de esófago o con carcinoma de la unión gastroesofágica (Siewert tipo I) localmente avanzado irresecable o metastásico. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, un problema médico que precisara inmunosupresión, o pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que se supiera que eran HER-2 positivo.

La aleatorización se estratificó por la histología del tumor (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (Asia frente a regiones fuera de Asia) y estado funcional ECOG (0 frente a 1).

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

- Pembrolizumab 200 mg el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m2 por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m2 al día por vía intravenosa, del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o según los protocolos locales de administración de 5-FU.
- Placebo el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m2 por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m2 al día por vía intravenosa, del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o según los protocolos locales de administración de 5-FU.

El tratamiento con pembrolizumab o quimioterapia continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 24 meses. Los pacientes aleatorizados a pembrolizumab podían continuar en tratamiento más allá de la primera progresión de la enfermedad, definida según los criterios RECIST 1.1, si el paciente estaba clínicamente estable hasta la primera evidencia de progresión radiológica de la enfermedad confirmada al menos 4 semanas después con una prueba de imagen repetida. La valoración del estado tumoral se realizó cada 9 semanas.

Entre los 749 pacientes del ensayo KEYNOTE 590, 383 (51%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDxTM. Las características basales de estos 383 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 28 a 89), 41% de 65 años o más; 82% varones; 34% de raza blanca y 56% de raza asiática; el 43% y el 57% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El 93% tenía enfermedad M1. El 75% tenía carcinoma con histología de células escamosas y el 25% con histología de adenocarcinoma.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1, en pacientes con histología de células escamosas, con CPS ≥ 10 y en todos los pacientes. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para todas las poblaciones preespecificadas del ensayo. En todos los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación a la quimioterapia, el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para la SG fue 0,73 (IC del 95% 0,62-0,86) y el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para la SLP fue 0,65 (IC del 95% 0,55-0,76). Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1. La Tabla 32 resume las variables

primarias de eficacia del análisis preespecificado en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 en el ensayo KEYNOTE-590 realizado con una mediana de seguimiento de 13,5 meses (rango: 0,5 a 32,7 meses). En las Figuras 27 y 28 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP.

Tabla 32: Resultados de eficacia para pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión PD-L1 (CPS ≥ 10)

Variable	**Pembrolizumab Quimioterapia con cisplatino 5-FU n=186**	**Tratamiento estándar* n=197**
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana en meses† (IC del 95%)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,62 (0,49, 0,78)	
Valor de p§	< 0,0001	
SLP¶		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	140 (75,3)	174 (88,3)
Mediana en meses† (IC del 95%)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,51 (0,41, 0,65)	
Valor de p§	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva¶		
Tasa de respuesta objetiva§ (IC del 95%)	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Respuesta completa	5,9%	2,5%
Respuesta parcial	45,2%	24,4%
Valor de p#	< 0,0001	
Duración de la respuesta¶, Þ		
Mediana en meses (intervalo)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% con duración ≥ 6 meses†	80,2%	47,7%
% con duración ≥ 12 meses†	43,7%	23,2%
% con duración ≥ 18 meses†	33,4%	10,4%

* Cisplatino y 5-FU
† Basado en la estimación de Kaplan-Meier
‡ Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

§ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por región geográfica (Asia frente al resto del mundo) y por histología del tumor (adenocarcinoma frente a carcinoma de células escamosas) y estado funcional ECOG (0 frente a 1)
¶ Evaluada por el investigador usando los criterios RECIST 1.1
# Valor de p unidireccional para la prueba. H0: diferencia en % = 0 frente a H1: diferencia en % > 0
Þ Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

En el ensayo KEYNOTE-590 se incluyeron un total de 32 pacientes ≥ 75 años con PD-L1 CPS ≥ 10 (18 en la rama de pembrolizumab en combinación y 14 en la rama control). Los datos sobre la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia son demasiado limitados en esta población de pacientes.

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)

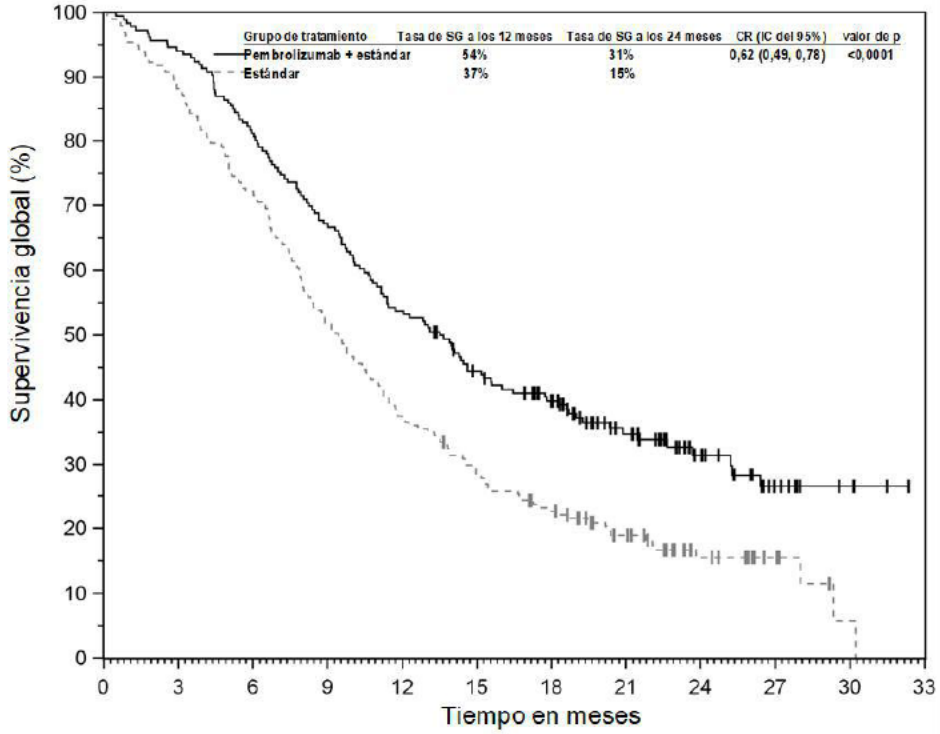
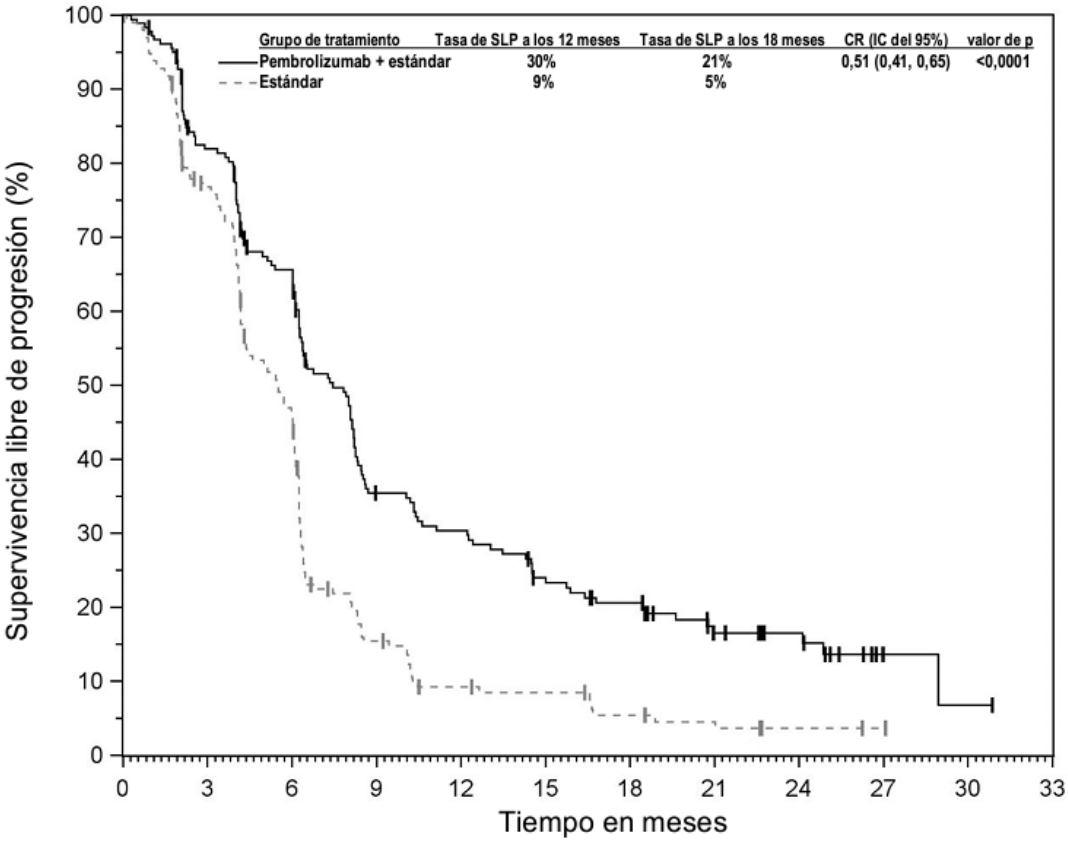

Grupo de tratamiento
Tasa de SG a los 12 meses
Tasa de SG a los 24 meses
CR (IC del 95%)
valor de p
Pembrolizumab + estándar
54%
31%
0,62 (0,49, 0,78)
<0,0001
Estándar
37%
15%
Supervivencia global (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
Tiempo en meses
Número con riesgo
Pembrolizumab + estándar 186 175 151 125 100 79 66 40 23 10 4 0
Estándar 197 174 142 102 73 55 42 28 13 6 1 0

Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



Número con riesgo												
Pembrolizumab + estándar	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
Estándar	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

Cáncer Esofágico previamente tratado localmente avanzado recurrente o metastásico

KEYNOTE-181: Ensayo controlado en pacientes con cáncer de esófago previamente tratados con terapia sistémica

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

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (N = 314) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa: paclitaxel 80-100 mg / m^2 los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas (N = 145), docetaxel 75 mg / m^2 cada 3 semanas (N = 78), o irinotecan 180 mg / m^2 cada 2 semanas (N = 73). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podría reiniciarse para la progresión posterior de la enfermedad y administrarse por hasta 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. La principal medida de resultado de eficacia fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y duración de la respuesta según RECIST 1.1, según lo evaluado por la revisión central independiente cegada.

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

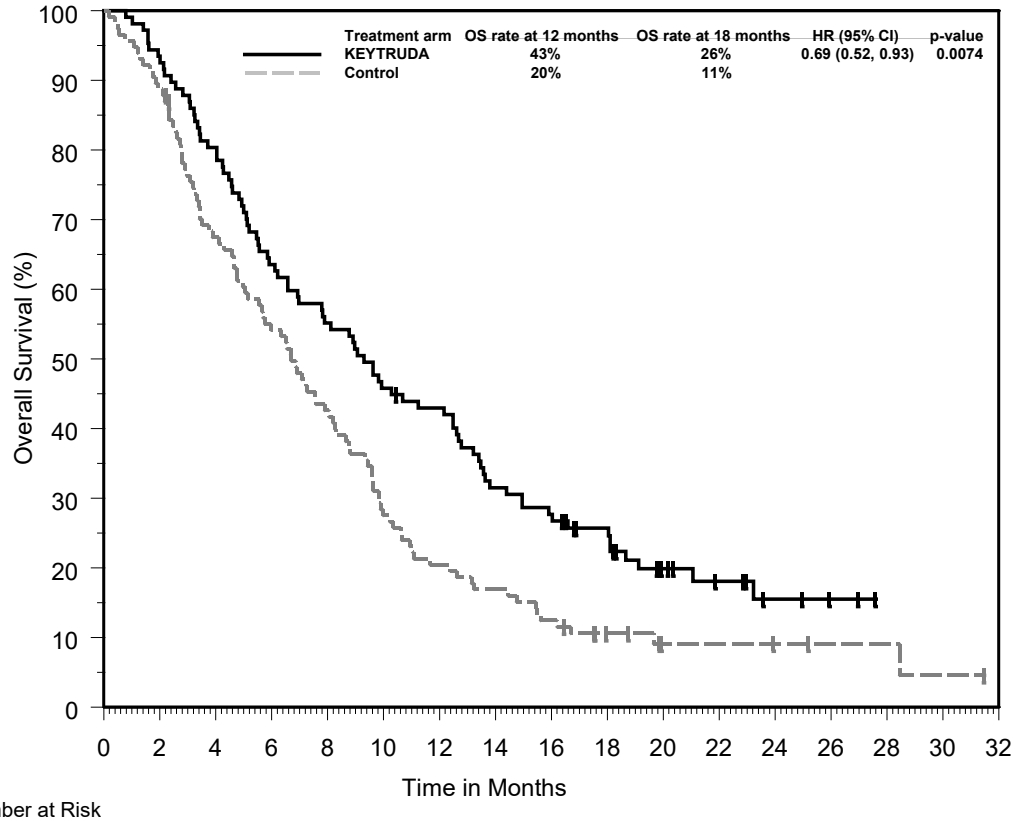
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥10 aleatorizados a la monoterapia KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 33 resume las medidas clave de eficacia para la población de CPS ≥10. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS para la población CPS ≥10 se muestran en las Figuras 29 y 30

Tabla 33: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de esófago con expresión de PD-L1 CPS ≥10

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

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

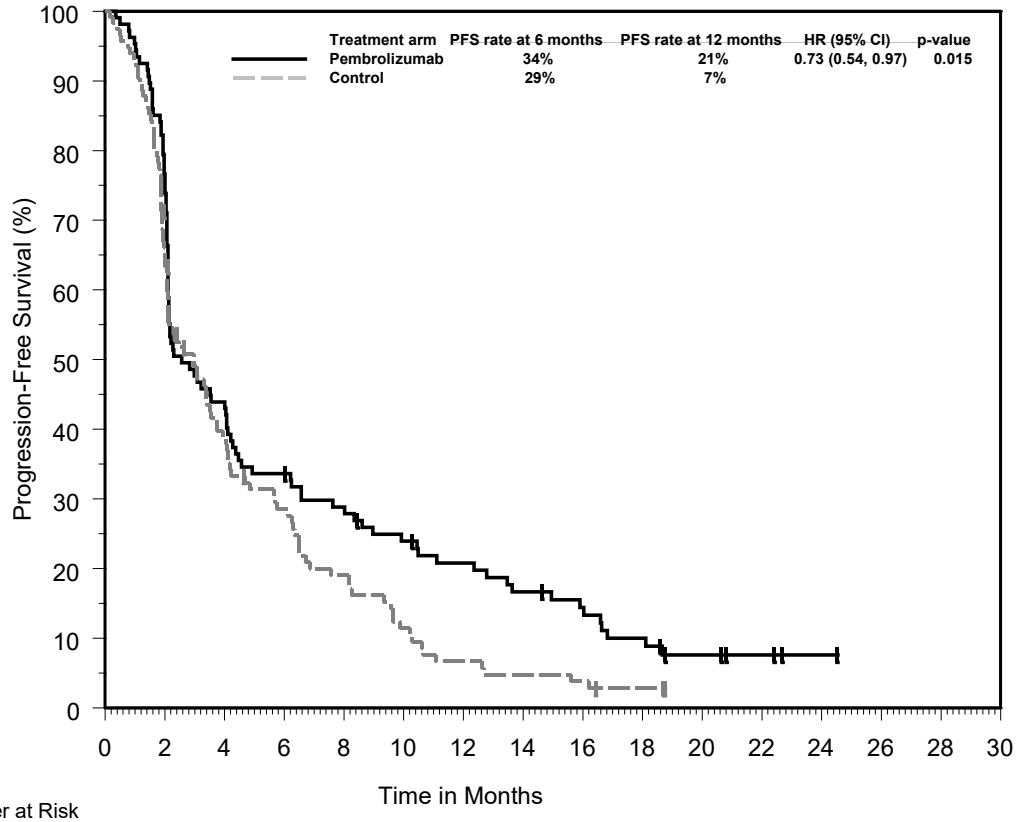
Figura 29: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia general por brazo de tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS≥10)



Number at Risk

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

Figura 30: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)



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

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

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

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

ORR y la duración de la respuesta según RECIST 1.1, según lo evaluado por una revisión central independiente cegada.

Entre los 121 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 33 a 87), 53% de 65 años o más; 83% hombres; 59% blanco; 35% asiáticos; El 36% tenía un ECOG PS de 0 y el 64% tenía un ECOG PS de 1; El 52% tenía cáncer escamoso y el 48% tenía histología de adenocarcinoma (de los cuales el 31% tenía tumores GEJ) y el 4% tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El noventa y nueve por ciento tenía enfermedad M1 y el 1% tenía enfermedad M0. El ochenta y ocho por ciento tenía dos y el 12% tenía tres o más líneas de terapia previas en el entorno recurrente o metastásico. El cuarenta y ocho por ciento tenía tumores que expresaban PD-L1 con un CPS mayor o igual a 10.

Tabla 34: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de esófago con expresión de PD-L1 CSP ≥10 en KEYNOTE 180

	KEYNOTE-180
Endpoint	N=58
Tasa de respuesta objetiva*	
ORR, (95% CI)	13.8% (6.1, 25.4)
Tasa de control de enfermedad†	36.2%
Respuesta Completa	1.7%
Respuesta Parcial	12.1%
Enfermedad estable	22.4%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (4.2, 25.1+)‡
% con duración ≥ 6 meses	75%§
Tiempo de respuesta	
Mediana en meses (rango)	4.1 (2.0,4.4)
PFS*	
Mediana en meses (95% CI)	2.0 (1.9,2.2)
Tasa PFS a 6 meses	20.7%§
OS	
Mediana en meses (95% CI)	6.3 (4.4,10.2)
Tasa OS a 6 meses	51.7%§

* Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
† Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Basado en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 5 pacientes con respuesta de 6 meses o más, de los cuales 3 respuestas fueron de 12 meses o más.
§ Del método de límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados.

Cáncer colorrectal

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

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

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o el investigador eligió los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa cada 2 semanas:

• mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y FU) o mFOLFOX6 en combinación con bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg / m^2, leucovorina 400 mg / m^2 (o levoleucovorina 200 mg / m^2) y FU 400 mg / m^2 en bolo el día 1, luego FU 2400 mg / m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg / kg el día 1 o cetuximab 400 mg / m^2 en la primera perfusión, luego 250 mg / m^2 semanalmente.

• FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg / m^2, leucovorina 400 mg / m^2 (o levoleucovorina 200 mg / m^2) y FU 400 mg / m^2 en bolo en Día 1, luego FU 2400 mg / m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg / kg el día 1 o cetuximab 400 mg / m2 en la primera perfusión, luego 250 mg / m^2 semanalmente.

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

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

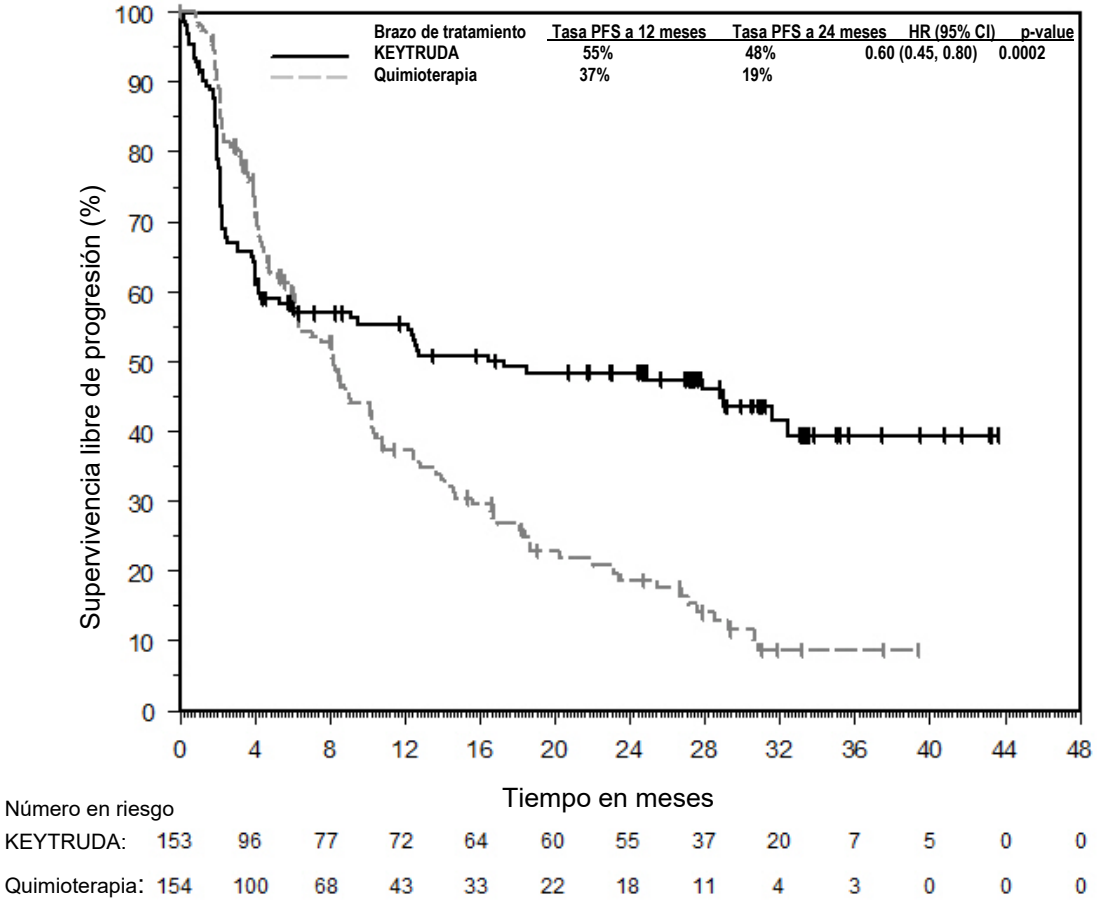
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 27,6 meses (rango: 0,2 a 48,3 meses). La Tabla 35 y la Figura 31 resumen las medidas de eficacia clave para KEYNOTE-177.

Tabla 35: Resultados de eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes con CCR MSI-H en KEYNOTE-177

Endpoint	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=153**	**Quimioterapia n=154**
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (95% CI)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
Relación de peligro* (95% CI)	0.60 (0.45, 0.80)	
p-Value†	0.0002	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR (95% CI)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
Tasa de respuesta completa	11%	4%
Tasa de respuesta parcial	33%	29%
Duración de respuesta		
Mediana en meses (rango)	NR (2.3+ - 41.4+)	10.6 (2.8 - 37.5+)
% de pacientes con duración ≥ 6 meses‡	97%	88%
% de pacientes con duración ≥ 12 meses ‡	85%	44%
% de pacientes con duración ≥ 24 meses ‡	83%	35%

* Basado en el modelo de regresión de Cox
† Basado en la prueba de log-rank
‡ Basado en la estimación de Kaplan-Meier
NR = no alcanzado

Figura 31: Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-177 (población por intención de tratar)



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

Carcinoma de las vías biliares

KEYNOTE-966: Estudio controlado de terapia de combinación en pacientes con carcinoma de vías biliares localmente avanzado no resecable o metastásico

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con gemcitabina y cisplatino en KEYNOTE-966, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 1069 pacientes con BTC localmente avanzado no resecable o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo en el contexto de enfermedad avanzada. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requirió tratamiento sistémico dentro de los 2 años del tratamiento o una condición médica que requiriera de inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por región (Asia vs no de Asia), localmente avanzado vs metastásico y sitio de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático).

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

- 200 mg de KEYTRUDA el Día 1 más 1000 mg/m^2 de gemcitabina y 25 mg/m^2 de cisplatino el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.
- Placebo el Día 1 más 1000 mg/m^2 de gemcitabina y 25 mg/m^2 de cisplatino el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.

Todos los medicamentos del estudio se administraron a través de una infusión intravenosa. El tratamiento fue continuado hasta que hubiera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para pembrolizumab, el tratamiento fue continuado durante un máximo de 35 ciclos o aproximadamente 24 meses. Para cisplatino, el tratamiento podía ser administrado durante un máximo de 8 ciclos y para gemcitabina, el tratamiento podía continuar más allá de 8 ciclos.

La administración de KEYTRUDA con quimioterapia se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba recibiendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó basalmente y después cada 6 semanas a lo largo de 54 semanas, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 64 años (rango: 23 a 85), 47% de 65 años o mayores, 52% masculinos; 49% blancos, 46% asiáticos; 46% con PS del ECOG de 0 y 54% con PS del ECOG de 1; 31% de los pacientes tenía antecedentes de infección por hepatitis B y 3% tenía antecedentes de infección por hepatitis C.

La medición primaria de eficacia fue OS y las mediciones secundarias de eficacia fueron PFS, ORR y DOR según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1.

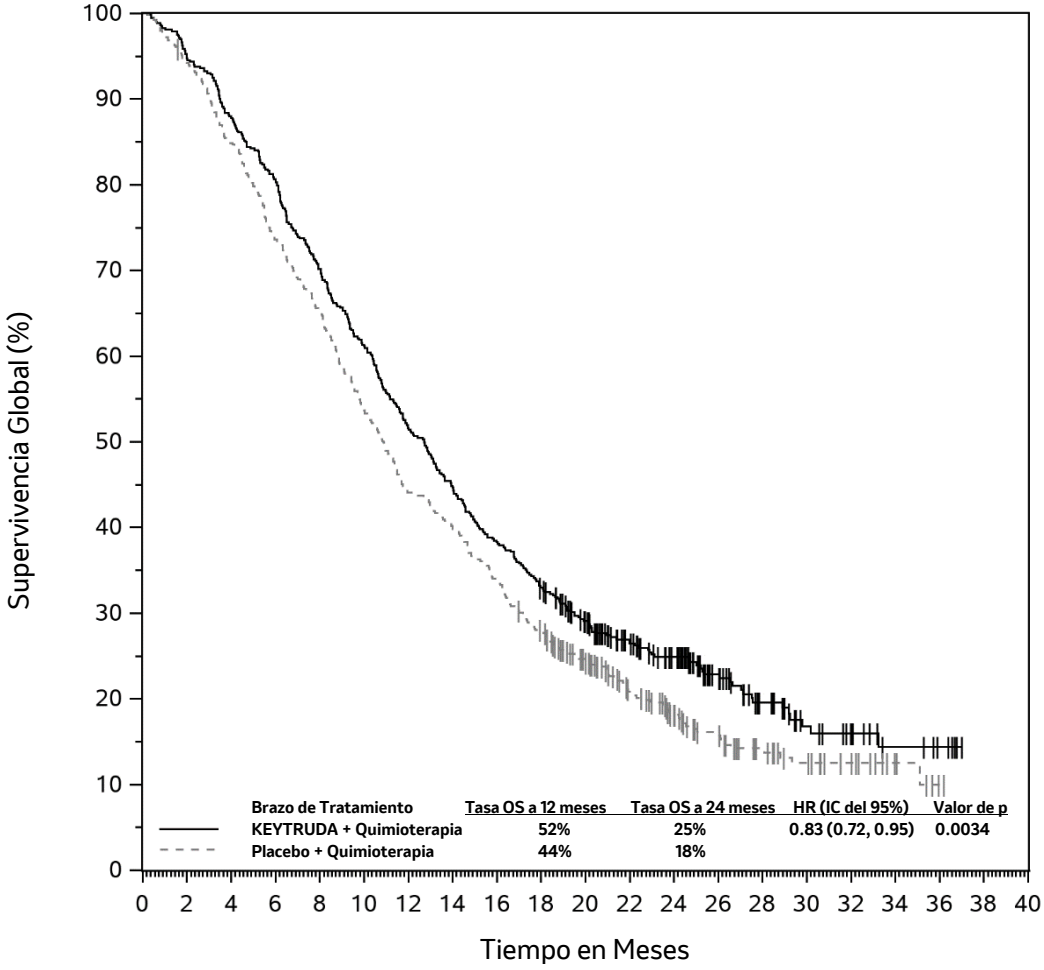
La Tabla 36 y las Figuras 32 y 33 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-966.

Tabla 36 Resultados de Eficacia en Pacientes con BTC en KEYNOTE-966

Criterio de valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con gemcitabina/cisplatino n=533**	**Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536**
OS*		
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)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valor de p‡	0.0034	
PFS§		
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)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.86 (0.75, 1.00)	
Valor de p‡	0.0225	
Tasa de Respuesta Objetiva§		
ORR¶ (IC del 95%)	28.7% (24.9, 32.8)	28.5% (24.8, 32.6)
Número (%) de respuestas completas	11 (2.1%)	7 (1.3%)
Número (%) de respuestas parciales	142 (26.6%)	146 (27.2%)
Valor de p#	0.4735	
Duración de la Respuesta*, Þ	n=156	n=152
Mediana en meses (rango)	8.3 (1.2+ - 33.0+)	6.8 (1.1+ - 30.0+)
% con duración ≥6 meses	65%	55%
% con duración ≥12 meses	38%	27%
% con duración ≥24 meses	18%	6%

* Resultados en el análisis preespecificado de la OS final
† Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox
‡ Valor de p de una cola basado en una prueba de rango logarítmico estratificada
§ Resultados en el análisis intermedio preespecificado
¶ Respuesta completa o parcial confirmada
\# Valor de p de una cola con base en el análisis estratificado de Miettinen y Nurminen
Þ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

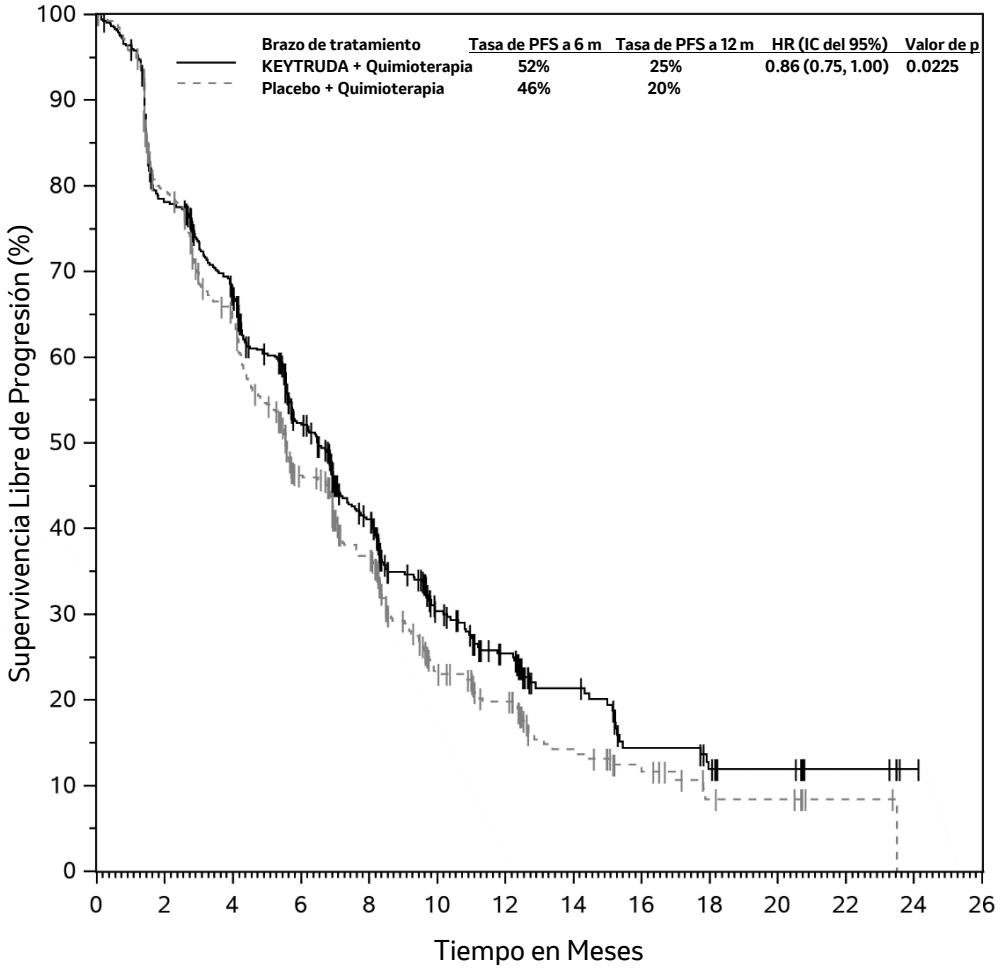
Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-966*



Número en Riesgo																				
KEYTRUDA + Quimioterapia	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Quimioterapia	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

*Con base en el análisis preespecificado de la OS final

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-966*



Número en Riesgo														
KEYTRUDA + Quimioterapia	533	403	336	238	163	91	62	33	19	14	10	5	1	0
Placebo + Quimioterapia	536	411	323	211	147	70	51	25	16	7	6	2	0	0

*Con base en el análisis intermedio preespecificado de corte de datos

Desde el inicio hasta la semana 18, los resultados exploratorios preespecificados reportados por los pacientes mediante el EORTC QLQ-C30 (estado de salud global/calidad de vida, funcionamiento físico, funcionamiento de los roles), el EORTC QLQ-BIL21 (puntuaciones de dolor e ictericia) y la escala analógica visual (VAS) EQ-5D-5L de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con gemcitabina/cisplatino fueron similares a los tratados con placebo y

gemcitabina/cisplatino. Desde el inicio hasta la semana 18, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se mantuvo cuando KEYTRUDA se añadió a gemcitabina/cisplatino.

Cáncer Cervicouterino

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

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

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

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

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

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos del estudio se administraron el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. Cisplatino se podía administrar el Día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente

estable y se consideraba que recibiría un beneficio clínico a criterio del investigador. Se realizó la evaluación del estado del tumor cada 9 semanas durante el primer año, seguida de cada 12 semanas posteriormente. Los criterios de valoración de eficacia principales fueron OS y PFS según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1, modificados para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1, según lo evaluado por el investigador.

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

En la Tabla 39 y en la Figura 37 se resumen los criterios de valoración de eficacia principales para el KEYNOTE-826 para los pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥1).

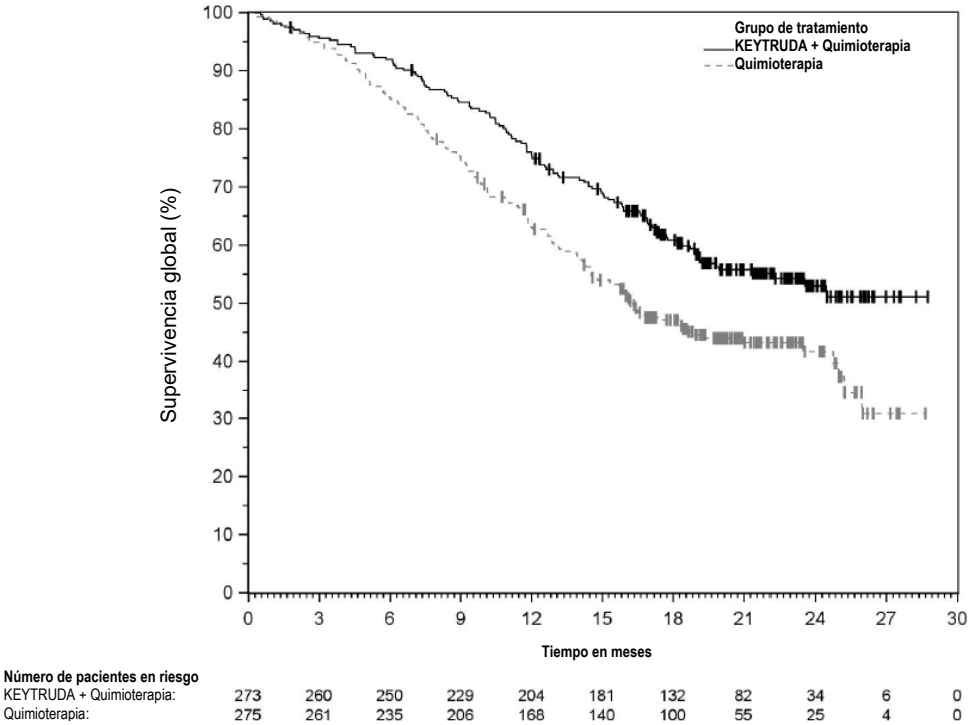
Tabla 39: Resultados de la eficacia en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en el KEYNOTE-826

Criterio de valoración	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n=273**	**Placebo y quimioterapia * con o sin bevacizumab n=275**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	118 (43.2)	154 (56.0)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (19.8, NR)	16.3 (14.5, 19.4)
Índice de riesgos † (IC del 95%)	0.64 (0.50, 0.81)	
Valor p ‡	0.0001	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	157 (57.5)	198 (72.0)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Índice de riesgos † (IC del 95%)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor p §	< 0.0001	
Tasa de Respuesta Objetivo		
ORR¶ (IC del 95%)	68% (62, 74)	50% (44, 56)
Índice de respuesta completa	23%	13%
Índice de respuesta parcial	45%	37%
Duración de Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)
† Con base en el modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox
‡ El valor p (unilateral) se compara con alfa asignado de 0.0055 para este análisis interino (con 72% del número proyectado de eventos para el análisis final)
§ El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0014 para este análisis interino (con 82% del número proyectado de eventos para el análisis final)

¶ Respuesta: mejor respuesta objetiva según lo confirmado por la respuesta completa o la respuesta parcial
+ Denota respuesta en curso
NR = no alcanzado

Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el KEYNOTE-826 (CPS ≥1)*



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

<u>Carcinoma de Células Renales</u>

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib en KEYNOTE-426, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con activo, realizado en pacientes con RCC avanzado, independientemente del estatus PD-L1 del tumor y de la categoría de grupo de riesgo del *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)*. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera de inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por categoría de riesgo (favorable versus intermedio versus pobre) y región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus “Resto del Mundo”). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día. En los pacientes que toleraron 5 mg de axitinib dos veces al día durante dos ciclos consecutivos de tratamiento (es decir, 6 semanas), sin eventos adversos relacionados con el tratamiento >Grado 2 a axitinib y con presión sanguínea bien controlada a ≤150/90 mmHg se permitió el escalamiento de dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. y luego a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.
- 50 mg por vía oral de sunitinib, una vez al día durante 4 semanas y entonces un receso de tratamiento durante 2 semanas.

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

Entre los 861 pacientes en KEYNOTE-426 (432 pacientes en el brazo de tratamiento combinado con KEYTRUDA y 429 en el brazo de sunitinib), las características basales fueron: mediana de la edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años de edad o más; 73% varones; 79% de raza blanca y 16% Asiáticos; 99,9% tenían una Puntuación de Desempeño de Karnofsky (KPS, por las siglas en inglés para Karnofsky Performance Score) ≥70%; la distribución de los pacientes por categoría de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% pobre.

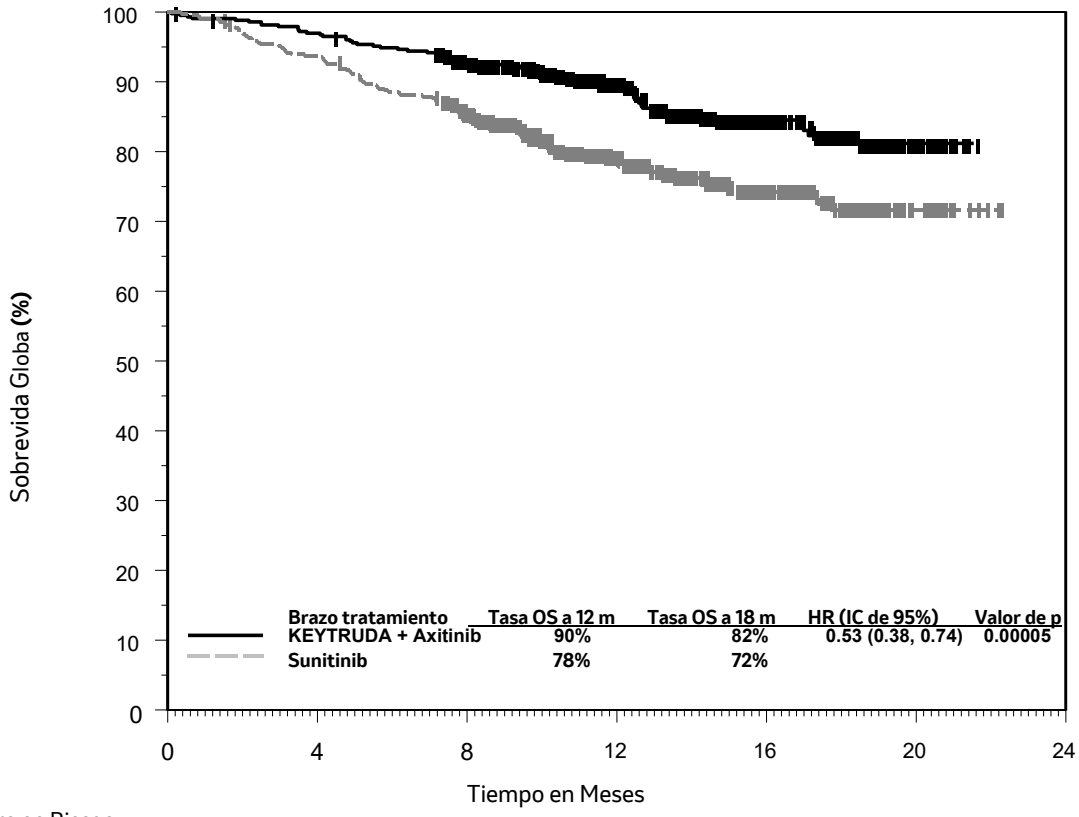
Los criterios de desenlace primarios de eficacia fueron OS y PFS (según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1:1). Los criterios de desenlace secundarios de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1:1. La mediana de tiempo de seguimiento para 432 pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib fue de 13,2 meses (rango: 0,1-21,5 meses). La tabla 40 resume las mediciones clave de eficacia. Entre todos los subgrupos tratados se mostraron de forma consistente mejorías en OS, PFS y ORR, incluyendo los subgrupos por categoría de riesgo de IMDC y estatus de expresión tumoral de PD-L1.

Tabla 40: Respuesta a KEYTRUDA y Axitinib en pacientes con RCC Avanzado en KEYNOTE-426

Puntos finales	**KEYTRUDA con axitinib n=432**	**Sunitinib n=429**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (NA, NA)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0,53 (0,38, 0,74)	
Valor de p†	0.00005	
Tasa de OS a 12 meses (IC del 95%)	90% (86, 92)	78% (74, 82)
Tasa de OS a 18 meses (IC del 95%)	82% (77, 86)	72% (66, 77)
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15,1 (12,6, 17,7)	11,0 (8,7, 12,5)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0,69 (0,56, 0,84)	
Valor de p†	0.00012	
ORR		
Tasa de respuesta global‡ (IC del 95%)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
Respuesta completa	6%	2%
Respuesta parcial	53%	34%
Valor de p§	<0.0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1,4+, 18,2+)	15,2 (1,1+, 15,4+)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥12 meses	58 (71%)	26 (62%)

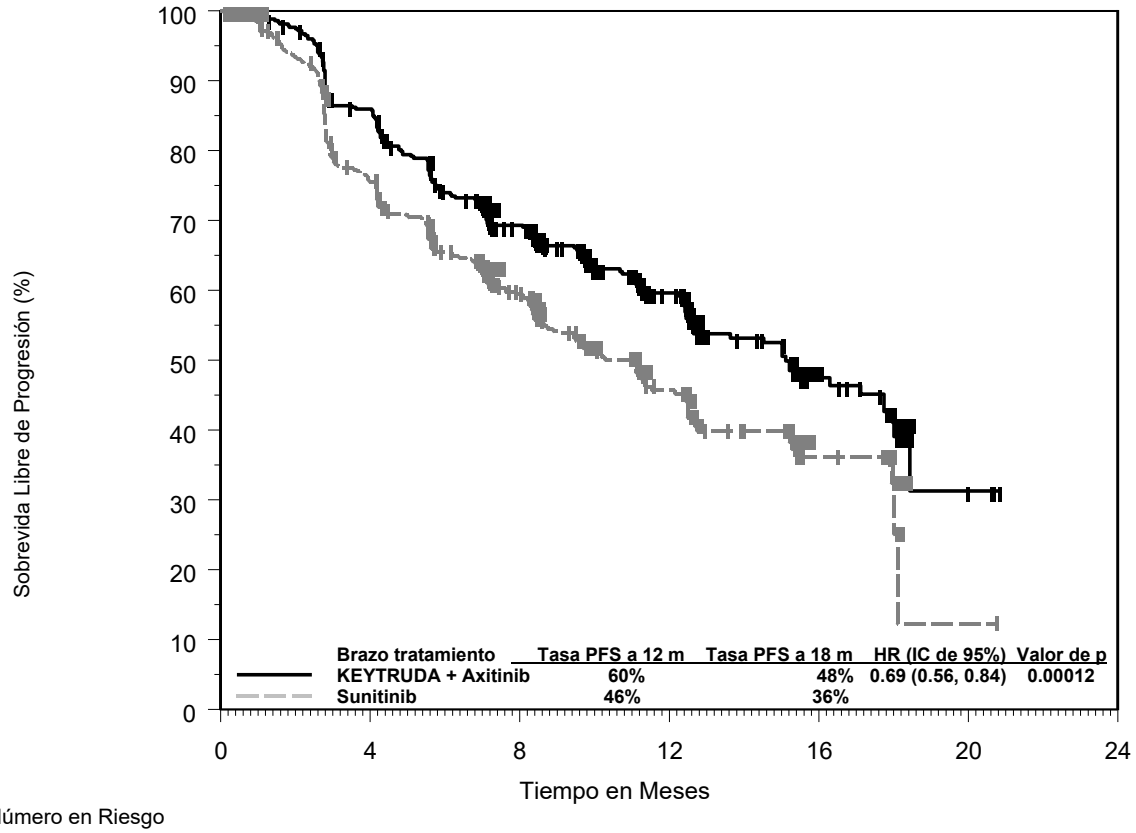
* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (Log Rank)
‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmado como respuesta completa o respuesta parcial
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado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

Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (población con Intención de Tratar)



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

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Libre de Progresión por Brazo de tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



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

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

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

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

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas y hasta 24 meses en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día.
- 18 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus por vía oral una vez al día.
- 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas y después suspender el tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, según lo determinado por el investigador y confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. Se permitió la administración de KEYTRUDA con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se continuó KEYTRUDA durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía continuarse más allá de 24 meses. La mediana de la dosis diaria promedio de lenvatinib fue de 14 mg. La mediana de duración de la exposición a lenvatinib fue de 16,1 meses. La evaluación del estatus tumoral se realizó a nivel basal y posteriormente cada 8 semanas.

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

La medición de eficacia primaria fue PFS basada en BICR utilizando RECIST 1.1. Las mediciones secundarias clave de eficacia incluyeron OS y ORR. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en PFS, OS, y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en comparación con sunitinib. La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 26.6 meses. Los resultados de eficacia para KEYNOTE-581 se resumen en la Tabla 41 y las Figuras 38 y 39. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados, grupos pronósticos MSKCC y estatus de expresión tumoral PD-L1.

Tabla 41: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-581

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355**	**Sunitinib n=357**
PFS		
Número de pacientes con el evento (%)	160 (45%)	205 (57%)
Mediana en meses (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor de p†	<0.0001	
OS		
Número de pacientes con el evento (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana en meses (95% CI)	NR (33.6, NR)	NR (NR, NR)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor de p†	0.0049	
Tasa de OS a 12 meses	91 (88, 94)	80 (76, 84)
Tasa de OS a 18 meses	87 (83, 90)	74 (69, 79)
Tasa de OS a 24 meses	79 (74, 83)	70 (65, 75)
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR‡ (95% CI)	71% (66, 76)	36% (31, 41)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor de p§	<0.0001	
Duración de la Respuesta¶		
Mediana en meses (rango)	26 (1.6+, 36.8+)	15 (1.6+, 33.2+)

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

† Valor de p de dos colas basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva según lo confirmado por respuesta completa o respuesta parcial

§ Valor nominal de p. En el análisis final de ORR previamente especificado anterior (mediana de tiempo de seguimiento de 17.3 meses), se alcanzó superioridad estadísticamente significativa para ORR comparando KEYTRUDA más lenvatinib con sunitinib, (*odds ratio*: 3.84 (95% CI: 2.81, 5.26), Valor de p <0.0001)

¶ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier

NR = no alcanzado

Figura 40: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581

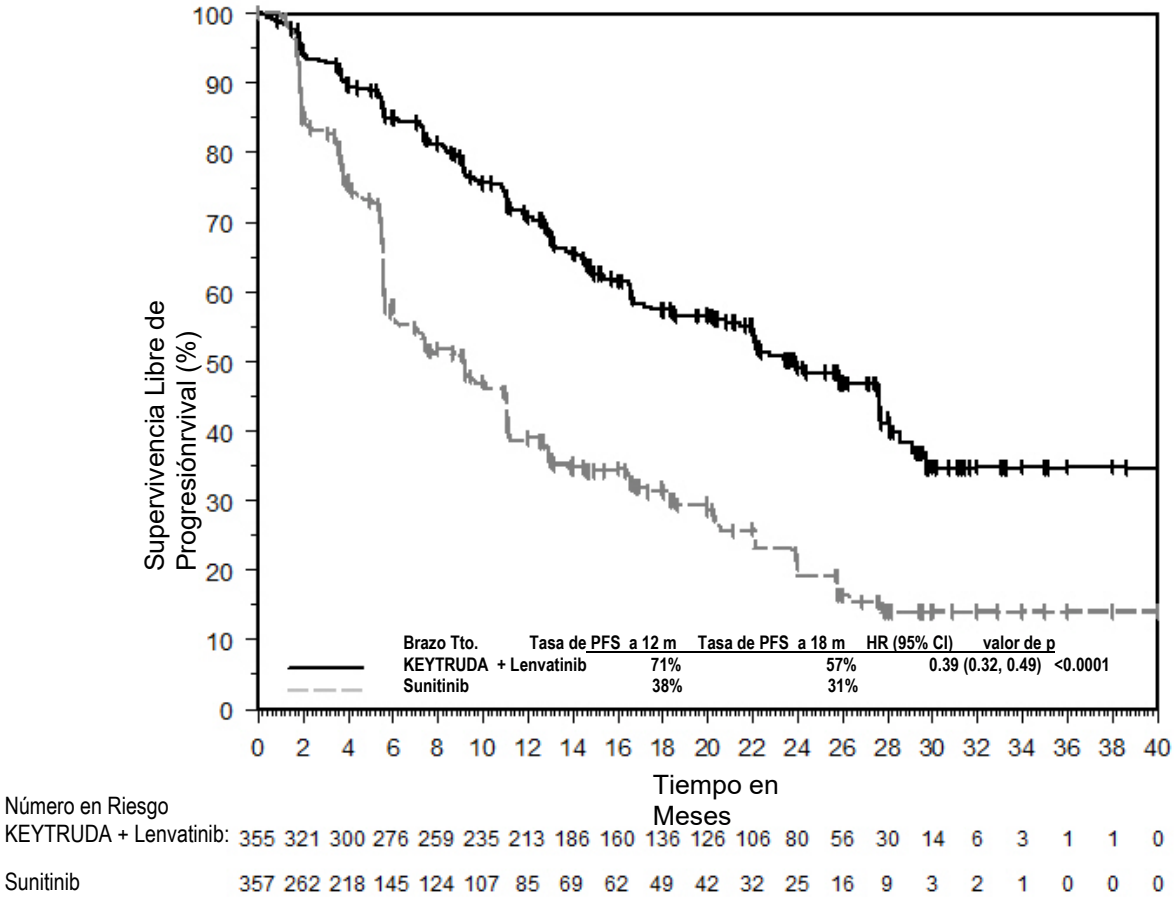
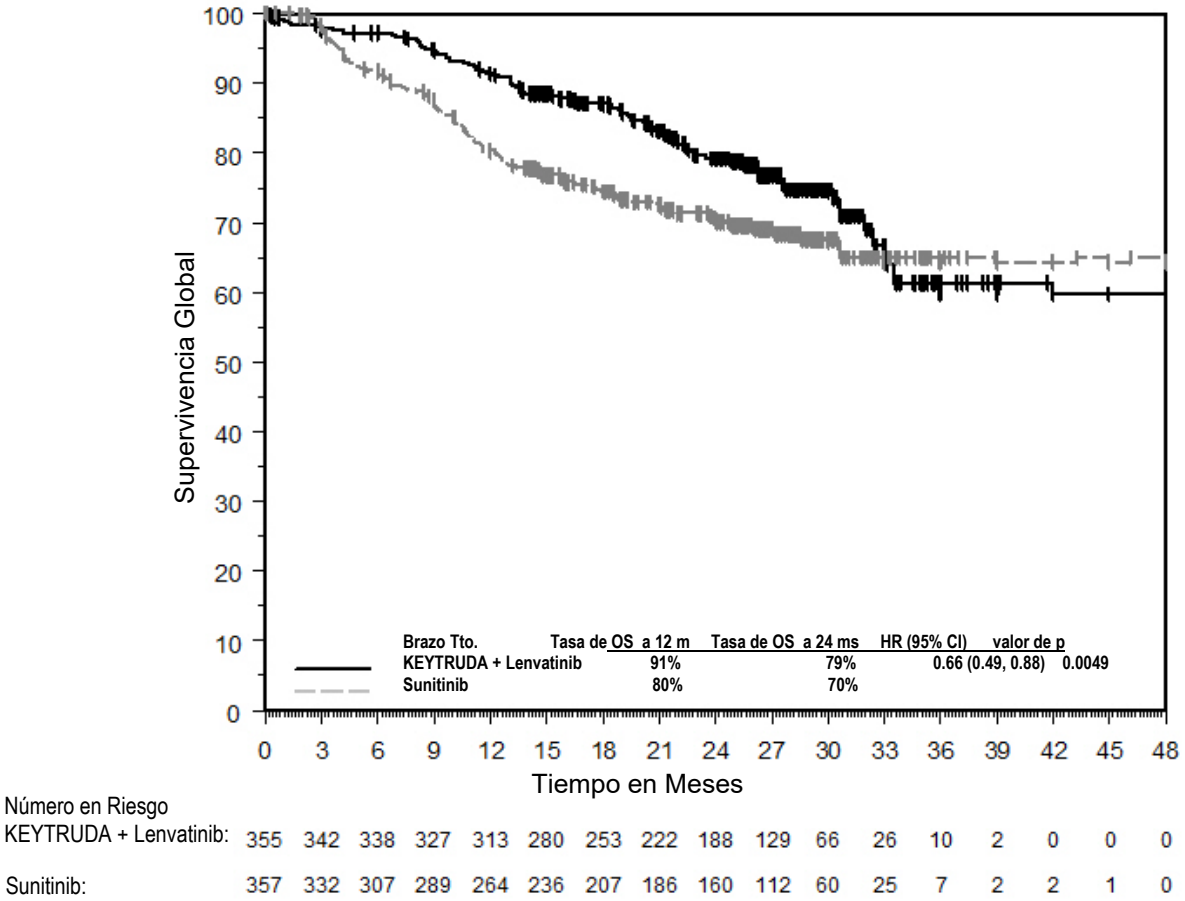


Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581*



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

Los desenlaces reportados por los pacientes (PROs, por las siglas en inglés para *patient-reported outcomes*) se evaluaron utilizando el *European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-30* y el *Kidney Cancer Symptom Index (FKSI-DRS)*. Desde el nivel basal hasta un tiempo promedio de seguimiento de

46 semanas, los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con lenvatinib tuvieron mejores calificaciones en funcionamiento físico, fatiga, disnea y estreñimiento en comparación con el grupo sunitinib. En comparación con sunitinib, pembrolizumab en combinación con lenvatinib mostró un retraso de más de 12 semanas en la mediana de tiempo hasta el empeoramiento en el estado global de salud (GHS por las siglas en inglés para *global health status*), funcionamiento físico y síntomas reportados por el paciente sin recuperación subsecuente: EORTC QLQ-C30 GHS (114 versus 75 semanas, HR=0.6 [95% IC: 0.47, 0.77]), funcionamiento físico (134 versus 78 semanas, HR=0.52 [95% IC: 0.41, 0.67]), fatiga (110 versus 59 semanas, HR=0.54 [95% IC: 0.43, 0.67]), insomnio (156 versus 126 semanas, HR=0.63 [95% IC: 0.47, 0.85]), disnea (153 versus 126 semanas, HR=0.56 [95% IC: 0.41, 0.76]), náusea y vómito (147 versus 131 semanas, HR=0.53 [95% IC: 0.39, 0.74]), dolor (119 versus 105 semanas, HR=0.68 [95% IC: 0.53, 0.87]) y FKSI-DRS (134 versus 117 semanas, HR=0.7 [95% IC:0.53, 0.92]). Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño de un estudio abierto y, por lo tanto, tomarse con cautela.

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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó como terapia adyuvante para RCC en KEYNOTE-564, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en 994 pacientes con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia de RCC, o M1 sin evidencia de enfermedad (NED, por las siglas en inglés para *no evidence of disease*). La categoría intermedia-alta incluyó pT2 con características Grado 4 o sarcomatoides; pT3, cualquier Grado sin compromiso ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier Grado N0 y M0, cualquier pT, cualquier Grado con compromiso ganglionar y M0. La categoría NED M1 incluyó pacientes con enfermedad metastásica que se habían sometido a resección completa de lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes debían haberse sometido a nefrectomía parcial nefroprotectora o radical completa (y resección completa de lesión[es] sólida, aislada, de tejido blando en participantes NED M1) con márgenes quirúrgicos negativos ≥4 semanas antes del momento del tamizaje. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=496) o placebo (n=498) hasta por 1 año hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado de las metástasis (M0, M1, NED) dentro del grupo M0, estratificada adicionalmente por PS del ECOG (0, 1) y región geográfica (EUA, no-EUA). Los pacientes se sometieron a estudios de imagen cada 12 semanas durante los primeros 2 años desde la aleatorización, y entonces cada 16 semanas del año 3 al 5, y entonces cada 24 semanas de forma anual.

Entre los 994 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33% de 65 años o más; 71% masculinos, y 85% con PS del ECOG de 0 y 15% con PS del ECOG

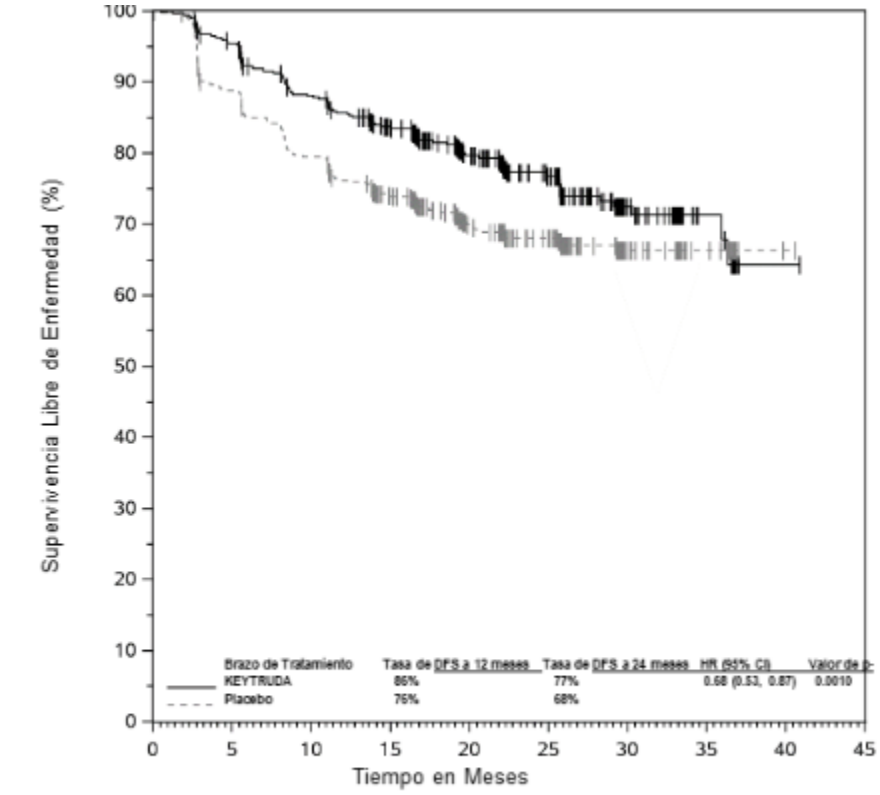
de 1. Noventa y cuatro por ciento eran N0; 84% no tenían características sarcomatoides; 86% eran pT2 con características Grado 4 o sarcomatoides o pT3, 8% eran pT4 o con compromiso ganglionar, y 6% eran NED M1. Las características basales y demográficas fueron en general comparables entre los brazos KEYTRUDA y placebo.
La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS, por las siglas *disease-free survival*) evaluada por el investigador. La medida secundaria clave de resultado fue OS. El estudio demostró una mejoría significativa en DFS para pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA en comparación con placebo. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados. En el momento del análisis, los resultados de OS no estaban maduros todavía con 18 muertes de 496 pacientes en el brazo KEYTRUDA y 33 muertes de 498 pacientes en el brazo placebo. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 23.9 meses (rango 2.5 a 41.5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 40 y la Figura 39.

Tabla 40: **Resultados de Eficacia en KEYNOTE564**

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496**	**Placebo n=498**
DFS		
Número (%) de pacientes con el evento	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor de p	0.0010†	
Tasa de DFS a los 12 meses (IC del 95%)	86% (82, 89)	76% (72, 80)
Tasa de DFS a los 18 meses (IC del 95%)	82% (78, 85)	72% (68, 76)
Tasa de DFS a los 24 meses (IC del 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico
NR = no alcanzado

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE564



Número en Riesgo

KEYTRUDA	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
Placebo	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

Carcinoma Endometrial

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo, abierto, KEYNOTE-775, realizado en 827 pacientes con carcinoma endometrial avanzado que habían sido tratadas previamente con al menos un régimen previo de quimioterapia basado en platino en cualquier escenario, incluyendo los escenarios neoadyuvante y adyuvante. El estudio excluyó a pacientes con sarcoma endometrial, incluyendo carcinosarcoma, o pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por estatus MMR (dMMR o pMMR [no dMMR]). El estrato pMMR fue estratificado adicionalmente por estatus de desempeño ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA, a 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día
- La elección del investigador consistente ya sea en 60 mg/m^2 de doxorrubicina cada 3 semanas, u 80 mg/m^2 de paclitaxel administrado semanalmente, 3 semanas sí/1 semana no.

El tratamiento con KEYTRUDA y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo verificado por BICR, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 si el investigador tratante consideraba que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento era tolerado. La evaluación del estatus del tumor fue realizada cada 8 semanas.

Se inscribió un total de 827 pacientes y se aleatorizaron a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib (n=411) o la elección del investigador de doxorrubicina (n=306) o paclitaxel (n=110). Las características basales fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 30 a 86); 50% con 65 años de edad o más; 61% Blancas, 21% Asiáticas, y 4% Negras; PS por ECOG de 0 (59%) o 1 (41%); y 84% con estatus

tumoral pMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrial (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), mixto (5%), y otro (3%). Todas las 827 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para carcinoma endometrial: 69% tuvieron uno, 28% tuvieron dos, y 3% tuvieron tres o más tratamientos sistémicos previos. Treinta y siete por ciento de las pacientes recibieron solo terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

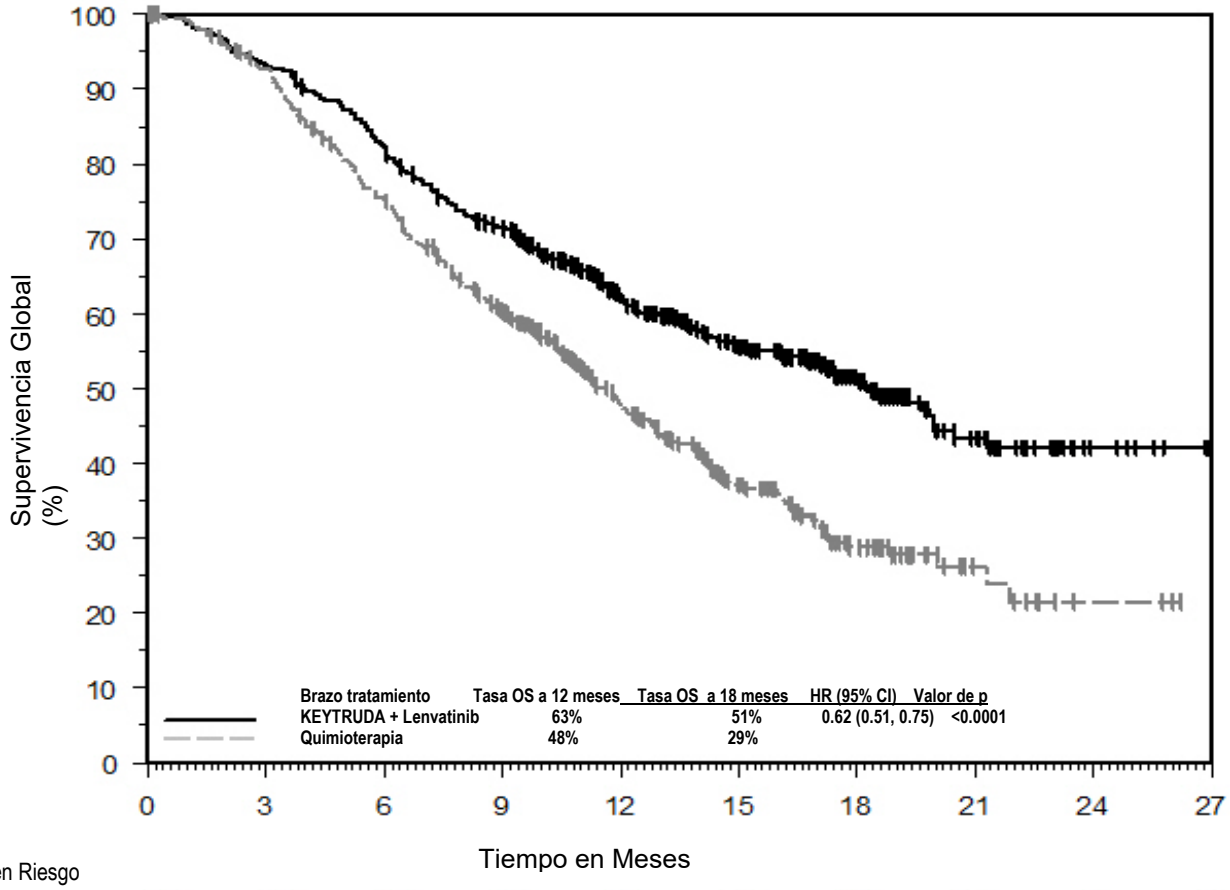
Las mediciones primarias de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1. Las mediciones secundarias de eficacia incluyeron ORR, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento para este estudio fue de 11.4 meses (rango: 0.3 a 26.9 meses). Las mediciones de eficacia se resumen en la Tabla 43 y las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS se muestran en las Figuras 44 y 45, respectivamente. Se demostraron consistentemente mejorías en OS, PFS y ORR entre los subgrupos previamente especificados, incluyendo histología, terapias previas, estatus MMR y estatus de desempeño por ECOG.

Tabla 43: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Endometrial Avanzado en KEYNOTE-775

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas + lenvatinib n=411**	**Doxorrubicina o paclitaxel n=416**
OS		
Número (%) de pacientes con el evento	188 (46%)	245 (59%)
Mediana en meses (95% CI)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.62 (0.51, 0.75)	
Valor de p†	<0.0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con el evento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana en meses (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
*Hazard ratio** (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
Valor de p†	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR‡ (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Valor de p§	<0.0001	
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	25%	12%
Enfermedad estable	47%	40%
Tasa de control de la enfermedad¶	72%	47%
Duración de la Respuesta#	n=131	n=61
Mediana en meses (rango)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)
% con duración ≥6 meses	72%	43%
% con duración ≥12 meses	51%	35%

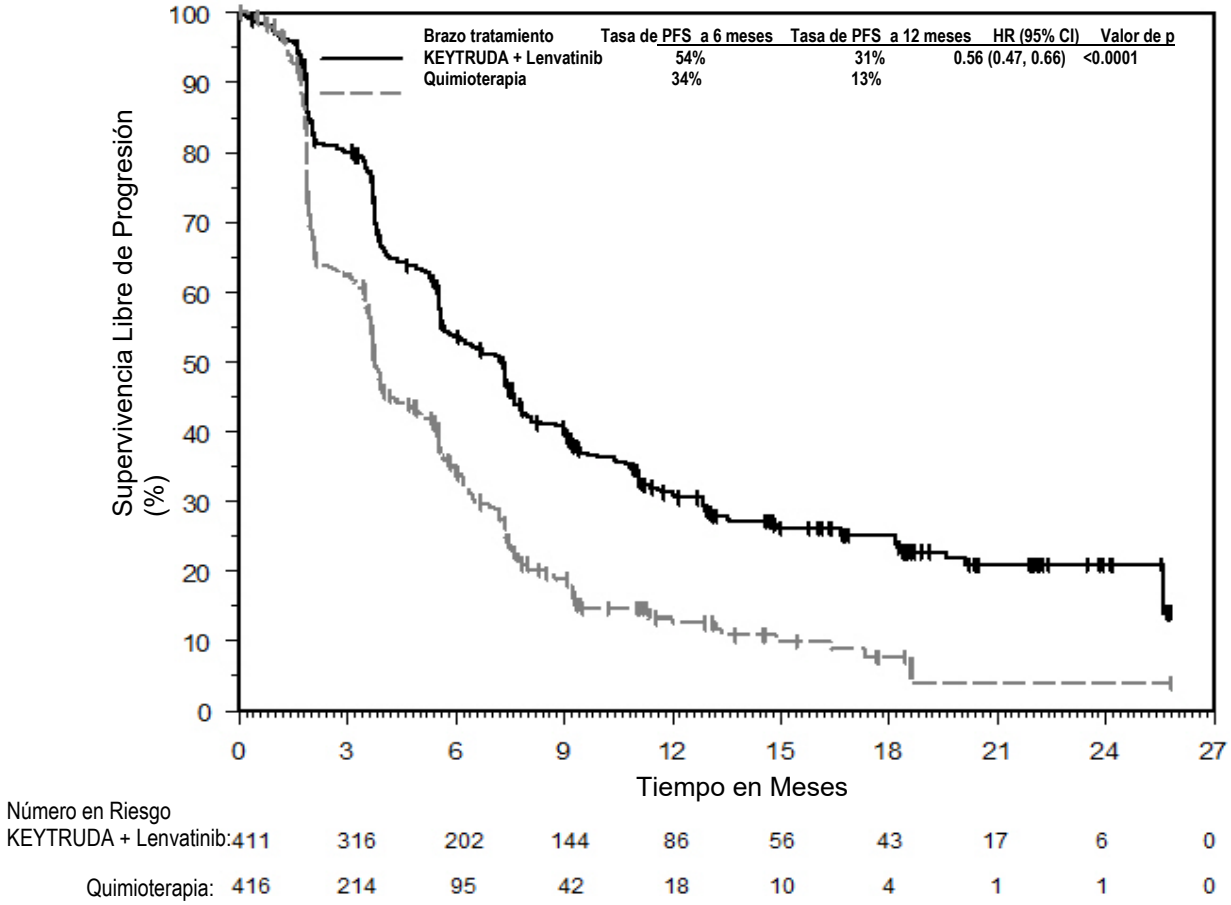
* Con base en el modelo de regresión estratificada de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmada
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por Estatus MMR, estatus de desempeño ECOG, región geográfica, y antecedente de radiación pélvica
¶ Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
\# Con base en estimación de Kaplan-Meier

Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-775 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo										
KEYTRUDA + Lenvatinib:	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
Quimioterapia	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-775 (Población con Intención de Tratar)



Cáncer de mama triple negativo

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

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

(positivo vs negativo), tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y elección de carboplatino (dosificado cada 3 semanas vs cada semana).

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

- **Brazo 1:**
  - Cuatro ciclos de 200 mg de KEYTRUDA preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con.
    - Carboplatino
      - AUC 5 mg/mL/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **o** AUC 1,5 mg/mL/min cada semana los Días 1, 8, y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **y**
    - Paclitaxel a una dosis de 80 mg/m^2 cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
  - Seguido por cuatro ciclos adicionales de 200 mg de KEYTRUDA preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
    - Doxorrubicina a una dosis de 60 mg/m^2 **o** 90 mg/m^2 de epirrubicina cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento **y**
    - Ciclofosfamida a una dosis de 600 mg/m^2 cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
  - Después de cirugía, se administraron 9 ciclos de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas.

- **Brazo 2:**
  - Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con:
    - Carboplatino
      - AUC de 5 mg/mL/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **o** AUC de 1,5 mg/mL/min cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **y**
    - Paclitaxel a una dosis de 80 mg/m^2 cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
  - Seguido por cuatro ciclos adicionales de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:

- Doxorrubicina a 60 mg/m^2 **o** epirrubicina a 90 mg/m^2 cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento **y**
- Ciclofosfamida a 600 mg/m^2 cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento

- Después de la cirugía, se administraron 9 ciclos de placebo cada 3 semanas.

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

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

Se aleatorizó un total de 1174 pacientes: 784 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 390 pacientes al brazo placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 49 años (rango: 22 a 80), 11% de 65 años o mayores; 99.9% mujeres, 64% Blancos, 20% Asiáticos, 5% Negros, y 2% Indios Americanos o Nativos de Alaska; 87% con PS por ECOG de 0 y 13% PS por ECOG de 1 ; 56% estaban en estado premenopáusico y 44% en estado posmenopáusico; 7% fueron Tumor 1 primario (T1), 68% T2, 19% T3, y 7% T4; 49% tenían compromiso ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2, y 0.2% N3; 75% de los pacientes estaban en general en estadio II y 25% eran estadio III.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en pCR, EFS y OS en un análisis previamente especificado para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida por monoterapia con KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia seguido por placebo solo. Los resultados de eficacia se resuman en la Tabla 44 y la Figura 46.

Tabla 44: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC en Estadio Temprano de Alto Riesgo en KEYNOTE-522

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

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

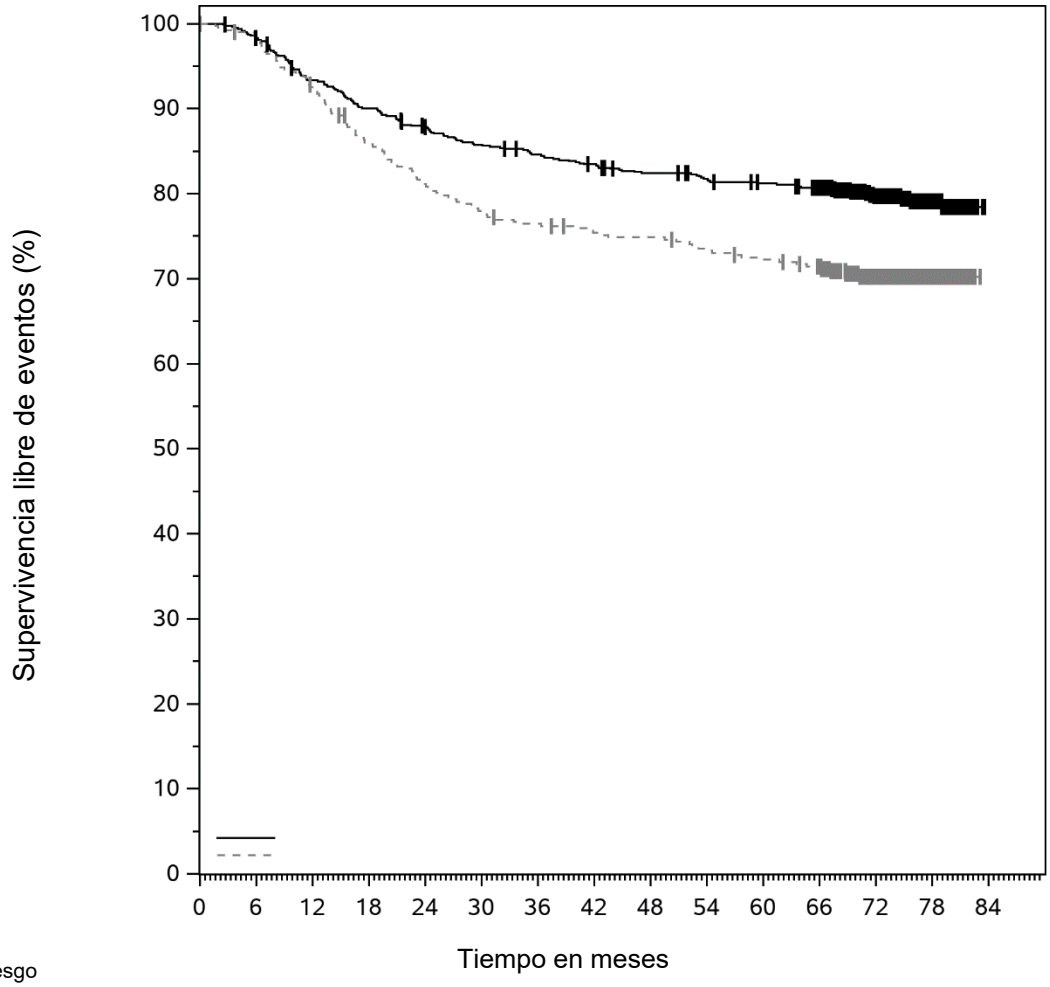
† Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino

‡ Basado en un análisis de EFS intermedio previamente especificado (comparado con un nivel de significancia de 0.0052)

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

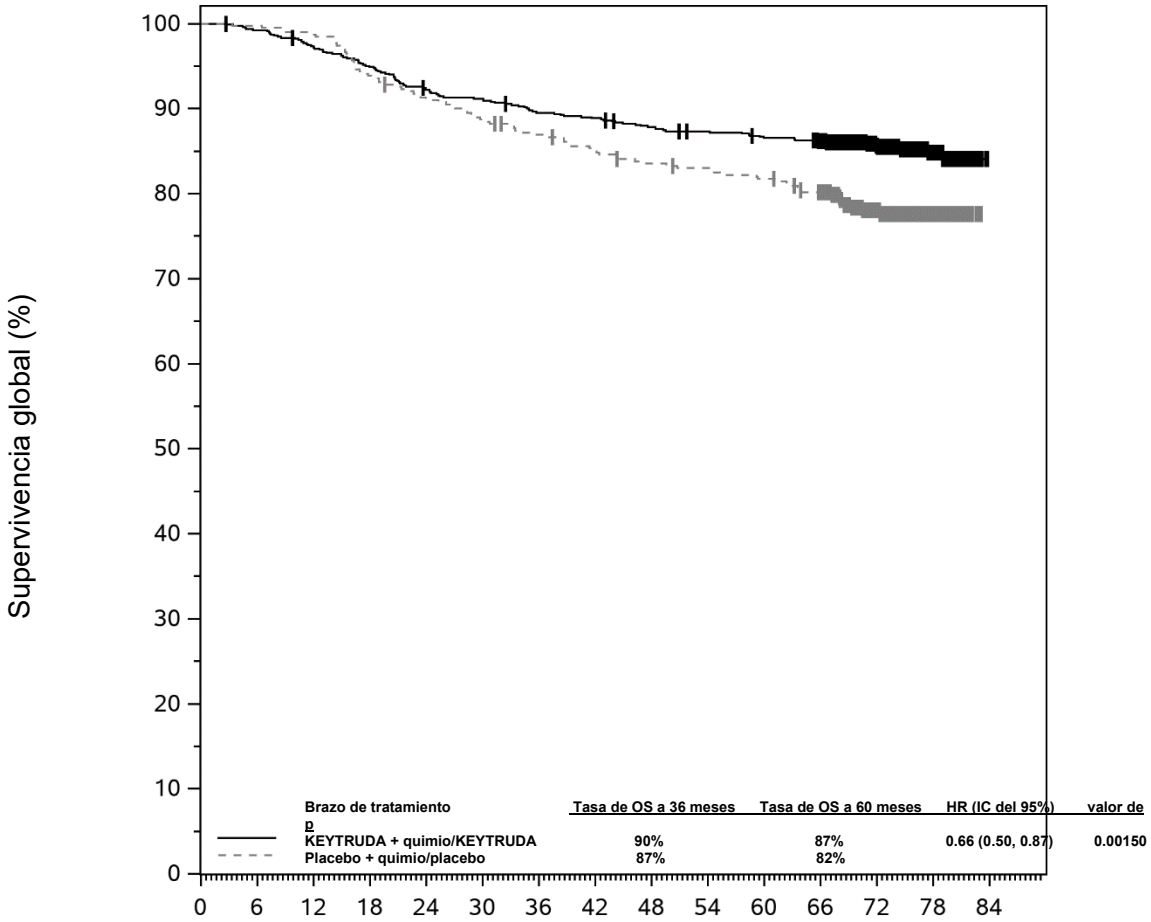
¶ Basado en prueba estratificada de rango logarítmico por compromiso ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino

Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Evento por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-522 (Población con Intención de Tratamiento)



Número en riesgo															
KEYTRUDA + Quimio/KEYTRUDA:	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo + Quimio/Placebo:	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Figura 48: Curva de Kaplan Meier para supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE 522 (Población con intención de tratar)



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

El impacto de la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia sobre la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó utilizando el EORTC QLQ-C30. Durante las 21 semanas de seguimiento, el cambio promedio de puntuación de Mínimos Cuadrados (LS por sus siglas en inglés, *Least Square*) en la escala QLQ-C30 estado de salud global/QoL fue de -11.24 (-12.82, -9.66) en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y -10.20 (-12.30, -8.10) en pacientes tratados con placebo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (diferencia en promedios de LS: -1.04; IC del 95%: -3.46, 1.38). Durante las 24 semanas de seguimiento, el cambio promedio en la calificación de LS en la escala de

estado global de salud/QoL fue de 2.47 (1.05, 3.88) en pacientes tratados con KEYTRUDA y 2.88 (1.05, 4.71) en pacientes tratados con placebo como tratamiento adyuvante [diferencia en promedios de LS: -0.41 (-2.60, 1.77)].

KEYNOTE-355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente o metástasico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino se investigó en el estudio KEYNOTE-355, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, estudio controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor, y que no habían sido tratados previamente con quimioterapia. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab paclitaxel frente a gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 tumoral (CPS ≥1 frente a CPS <1) según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (2: 1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.

• KEYTRUDA 200 mg el día 1 cada 3 semanas en combinación con nab paclitaxel 100 mg / m^2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg / m^2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg / m^2 y carboplatino AUC 2 mg / ml / min los días 1 y 8 cada 21 días.

• Placebo el día 1 cada 3 semanas en combinación con nab paclitaxel 100 mg / m^2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg / m^2 los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg / m^2 y carboplatino AUC 2 mg / mL / min los días 1 y 8 cada 21 días.

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

La principal medida de resultado de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1, en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS ≥10. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron ORR, DOR y DCR

(enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa o respuesta parcial) en pacientes con expresión de PD-L1 tumoral CPS ≥10 según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

Se aleatorizó un total de 847 pacientes: 566 pacientes al grupo de KEYTRUDA y 281 pacientes al grupo de placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 85), 21% de 65 años o más; 100% mujeres; 68% blancos, 21% asiáticos y 4% negros; 60% ECOG PS de 0 y 40% ECOG PS de 1; y el 68% eran posmenopáusicas. El setenta y cinco por ciento de los pacientes tenían expresión de PD-L1 tumoral definida como CPS ≥1 y el 38% tenía expresión de PD-L1 tumoral CPS ≥10.

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

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 45 y la Figura 47 y 46.

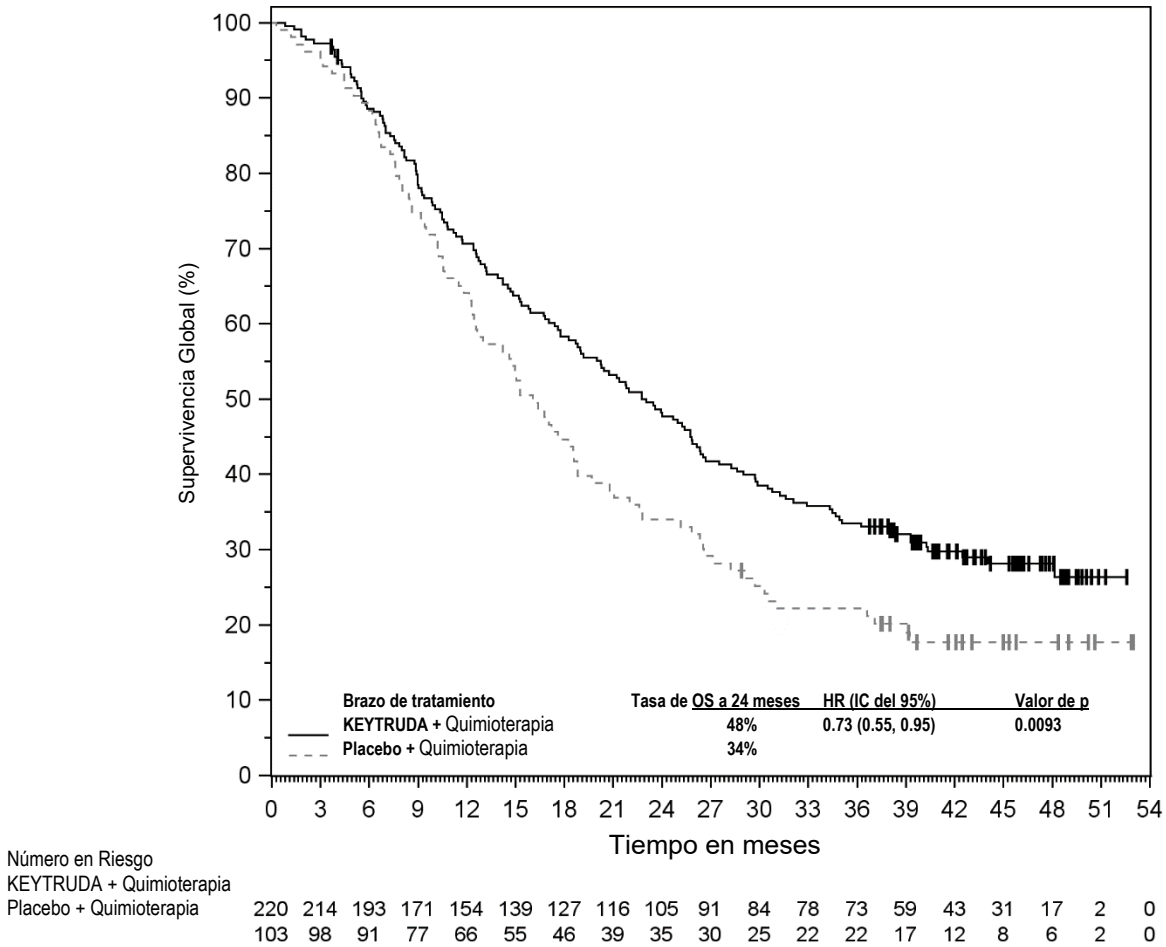
Tabla 45: Resultados de eficacia para pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico con expresión de PD-L1 CPS ≥10 en KEYNOTE-355

Punto Final	**KEYTRUDA Con quimioterapia* n=220**	**Placebo Con quimioterapia * n=103**
OS†		
Número de pacientes con evento (%)	155 (70%)	84 (82%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Hazard ratio‡ (IC del 95%)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor de p§	0.0093	
Tasa de OS a 24 meses (IC del 95%)	48.2 (41.4, 54.6)	34.0 (25.0, 43.1)
PFS¶,#		
Número de pacientes con evento (%)	136 (62%)	79 (77%)
Mediana en meses (95% CI)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Hazard ratio‡ (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-Value§	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva¶,#		
ORR, (95% CI)	53% (46, 60)	40% (30, 50)
Respuesta completa	17%	13%
Respuesta parcial	36%	27%
Enfermedad estable	28%	44%
Tasa de control de enfermedad Þ	65%	54%
Duración de respuesta¶,#		
Median in months (95% CI)	19.3 (9.9, 29.8)	7.3 (5.3, 15.8)
% con duración ≥6 meses β	83%	58%
% con duración ≥12 meses β	56%	39%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino
† Con base en el análisis final especificado previamente
‡ Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de empates con tratamiento como una covariable estratificada por quimioterapia en estudio (taxano versus gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no)
§ Valor de p unilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificado por quimioterapia en el estudio (taxano frente a gemcitabina y carboplatino) y antes tratamiento con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no)
¶ Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1
# Con base en el análisis intermedio especificado previamente
Þ Con base en enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa, o respuesta parcial
β Obtenido por el método de límite del producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

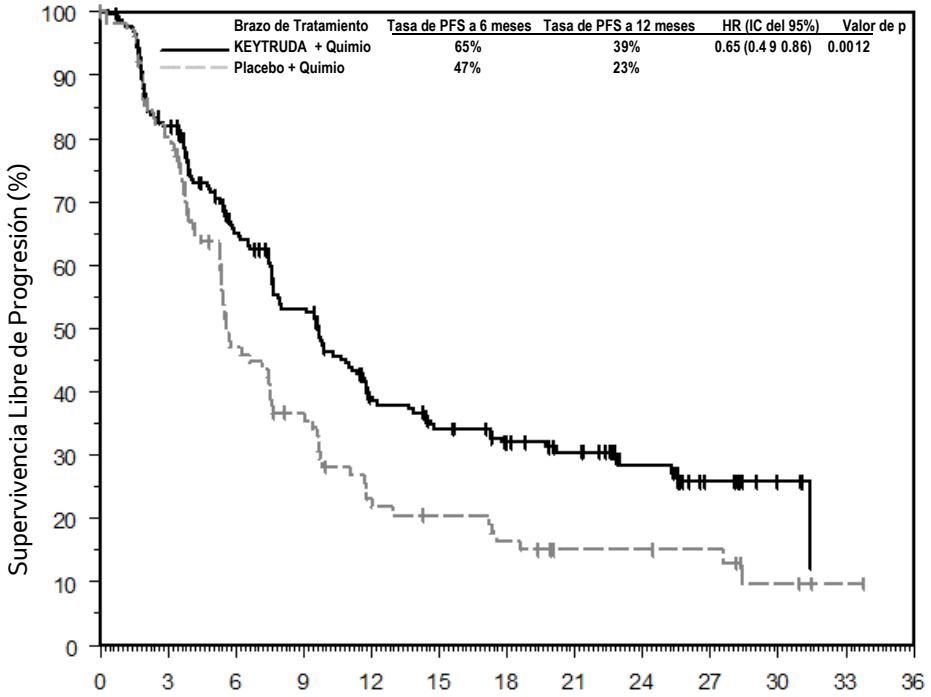
En el análisis final, la ORR fue del 53% en el brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y del 41% en el brazo de placebo con quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron del 17% y el 35%, respectivamente, en el brazo de KEYTRUDA con quimioterapia y del 14% y el 27%, respectivamente, en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

Figura 49: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)



* Con base en el análisis final especificado previamente

Figura 49: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)



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

* Con base en el análisis final especificado previamente

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

Inmunogenicidad

En estudios clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas, o 10 mg/kg cada dos o tres semanas, 36 (1,8%) de 2.034 pacientes evaluables dieron positivo en la prueba de anticuerpos contra pembrolizumab, de los cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración del perfil farmacocinético o de seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-pembrolizumab de unión o neutralizantes.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase Terapéutica
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de PD-1/PLD-1.
Código ATC: L01FF02

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

El efecto antiangiogénio de lenvatinib (multi-TKI) en combinación con el efecto estimulador inmune de pembrolizumab (anti-PD-1) resulta en un microambiente tumoral con mayor activación de linfocitos T para ayudar a vencer la resistencia primaria y adquirida a la inmunoterapia y puede mejorar las respuestas tumorales en comparación con cualquiera de los tratamientos solos.
En modelos murinos preclínicos, PD-1 más inhibidores de TKI han demostrado una actividad antitumoral mejorada en comparación con cualquiera de los agentes solos.

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

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

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

Absorción

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

Distribución
De manera consistente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en estado de equilibrio es pequeño (~6,0 L; coeficiente de variación [CV]: 20%). Como se esperaba para un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una manera específica.

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

Eliminación
La eliminación de pembrolizumab (CV%) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 mL/día (40%)] después de alcanzar el cambio máximo en el estado de equilibrio, comparado con la primera dosis (252 mL/día [CV%: 37%]); esta disminución en la eliminación con el tiempo no se considera como clínicamente importante. El valor de la media geométrica (CV%) para la vida media ($t_{½}$) terminal es de 22 días (32%).

Las concentraciones de pembrolizumab en estado de equilibrio se alcanzaron a las 16 semanas después de dosificación repetida con un esquema de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue de 2,1 veces. La concentración máxima (Cmáx), concentración mínima (Cmín) y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUCss) en el estado de equilibrio de pembrolizumab incrementó de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones Especiales
Se evaluaron los efectos de varias co-variables sobre la farmacocinética de pembrolizumab en el análisis farmacocinético poblacional. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la depuración de pembrolizumab: edad (rango 15-94 años), género, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve, y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y la depuración apoya el uso de ya sea dosis fija o de la dosificación ponderal, para proporcionar un control adecuado y similar de exposición.

Insuficiencia Renal

Mediante análisis de farmacocinética poblacional se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la depuración de pembrolizumab, en pacientes con insuficiencia renal leve (Tasa de Filtración Glomerular, GFR por sus siglas en inglés <90 y ≥60 mL/min/1,73 m^2) o moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1,73 m^2), comparado con pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1,73 m^2). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab, entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR <30 and ≥15 mL/min/1,73 m^2). *[Ver Dosis y Administración (2.4).]*

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

Datos preclínicos de seguridad
Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y otro de 6 meses en monos Cynomolgus que recibieron dosis intravenosas de 6, 40 o 200 mg/kg una vez a la semana en el estudio de 1 mes y una vez cada dos semanas en el estudio de 6 meses, seguido por un periodo de 4 meses sin tratamiento. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en ambos estudios fue ≥200 mg/kg, que es 19 y 94 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 10 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente. La exposición múltiple entre el NOAEL y una dosis en seres humanos de 200 mg fue de 74.

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

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

11. COMPOSICIÓN

Principio Activo

- Pembrolizumab

Componentes Inactivos (lista de excipientes)

- L-histidina
- Clorhidrato monohidratado de L-histidina
- Polisorbato 80
- Sacarosa
- Agua para inyectables

11.1 Almacenamiento

Almacenar entre 2 °C y 8 °C.

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

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

Basado en versión CCDS-MK3475-IV-102023