

PARTE I: INFORMACIÓN DE EFICACIA BÁSICA

1. INDICACIONES Y USO

Melanoma

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

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma 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 NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y 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 carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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 metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la

unión gastroesofágica 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 esofágico 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 línea de terapia sistémica previa.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver *Indicaciones y Uso (1)*].

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver *Estudios clínicos (9)*] en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más [ver *Estudios Clínicos (9)*].

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio

en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

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

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	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)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	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 las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente

Inyección

encuentran a continuación de esta tabla	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	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 infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de 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 KEYTRUDA® debe descontinuarse permanentemente.

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 tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a

ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.

- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir 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 oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

2.2 Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

2.3 Pacientes Geriátricos

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

2.4 Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

2.5 Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

PARTE II: INFORMACIÓN DE SEGURIDAD BÁSICA

3. CONTRAINDICACIONES

KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

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 discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente. [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *Reacciones Adversas (7.1)*.]

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en 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, anteriormente*.]

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*.]

Hepatitis inmunomediada

Inyección

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar 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 excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA®. [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.*]

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA® [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.*]

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® [Ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.*]

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® en caso de 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, anteriormente.*]

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

Inyección

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA®. [Ver Dosis y Administración (2.1).]

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 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 adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

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

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

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)]. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib.]

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega 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 la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de 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 la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar

permanentemente KEYTRUDA® [ver *Dosis y Administración (2.1)*]. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

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

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. [Ver *Advertencias y Precauciones (4)*.] Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, 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 existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de 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 tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

6.2 Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA® es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 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 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS 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 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	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 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 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 KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó 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 la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la 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 condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	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 Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 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 el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
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 KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 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.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el 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 la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia 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 (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

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 ($\geq 2\%$) 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% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, 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 LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente 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 LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

7.2 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

8. SOBREDOSIS

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima 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 vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia y seguridad clínica Melanoma

KEYNOTE-006: Estudio controlado en pacientes con melanoma naïve al tratamiento con ipilimumab

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA® fueron investigadas en KEYNOTE-006, un estudio multicéntrico, controlado, de Fase III, para el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico en pacientes sin exposición previa a ipilimumab y que no habían recibido previamente tratamiento sistémico o habían recibido una terapia sistémica previa. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir KEYTRUDA® en dosis de 10 mg/Kg cada 2 semanas (n=279) o cada 3 semanas (n=277) o ipilimumab (n=278). La aleatorización fue estratificada por líneas de terapia, escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este ((PS) ECOG por sus siglas en inglés) y expresión de PD-L1. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o aquellos que recibieron 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 BRAF.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. 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. La evaluación del estado tumoral fue realizada a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la Semana 48, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante.

De los 834 pacientes en KEYNOTE-006, 60% fueron hombres, 44% tenían ≥65 años (la mediana de edad fue de 62 años [rango 18-89]) y 98% eran de raza blanca. El 66% no tenía terapia sistémica previa y por lo tanto recibieron la terapia de estudio como tratamiento de primera línea, mientras que el 34% tenían una terapia previa y por lo tanto recibieron la terapia de estudio como tratamiento de segunda línea. El treinta y uno por ciento tenía un estado funcional ECOG de 1 y 69% una puntuación ECOG de 0. El 80% de los pacientes fueron PD-L1 positivo (expresión de PD-L1 en membrana en ≥1% del tumor y células inmunes asociadas evaluados prospectivamente mediante un ensayo de inmunohistoquímica con el anticuerpo anti PD-L1 22C3) y un 18% fueron PD-L1 negativos. El 65% de los pacientes tenían estadio M1c, el 32% tenía LDH elevado y el 9% tenía metástasis cerebral. Las mutaciones BRAF se reportaron en 302 pacientes (36%). Entre los pacientes con tumores con mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor BRAF. Las características basales estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Los criterios de valoración de eficacia primaria fueron la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés; según la evaluación por la revisión Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en los Tumores Sólidos [RECIST 1.1, por sus siglas en inglés]). Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta. La Tabla 7 resume las medidas de eficacia primarias.

Tabla 7: Respuesta a KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas en Pacientes con Melanoma Avanzado Sin Exposición Previa a Ipilimumab, en KEYNOTE-006

Criterios 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%)
Cociente 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§ mediante IRO¶			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Cociente 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§ mediante 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 la Respuesta # mediante 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 los 12 meses ^b	79%	75%	79%

* Basado en el segundo análisis interino.

† Cociente de riesgo (KEYTRUDA® en comparación a ipilimumab) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Basado en el primer análisis interino.

¶ IRO – Revisión radiológica independiente más oncológica utilizando RECIST 1.1.

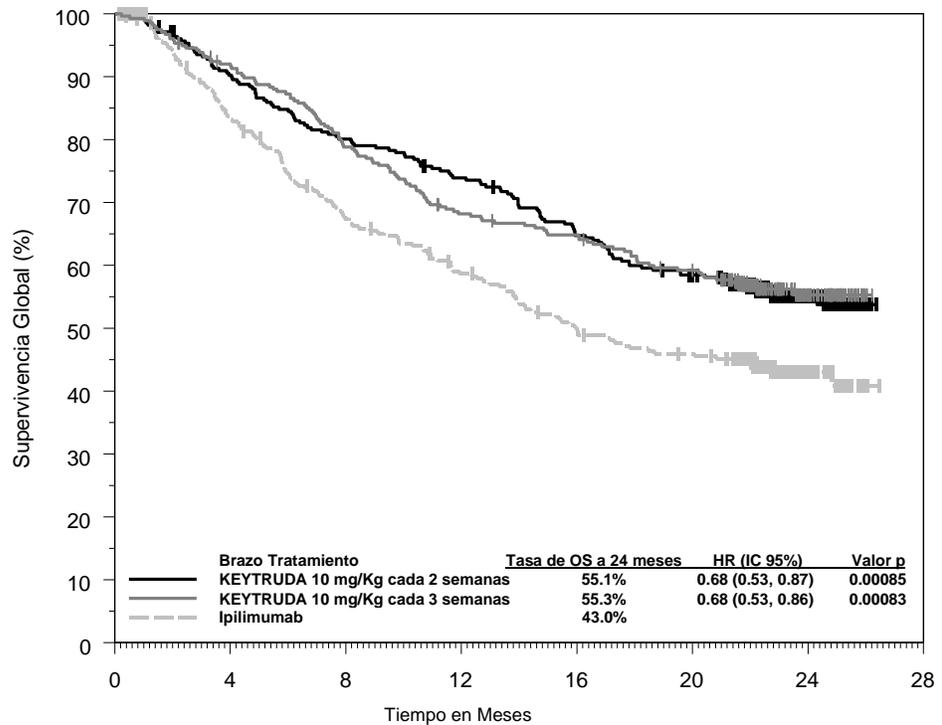
Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como se confirma por la respuesta completa o parcial del análisis final.

^b Basado en los estimados Kaplan – Meier.

NA = no disponible

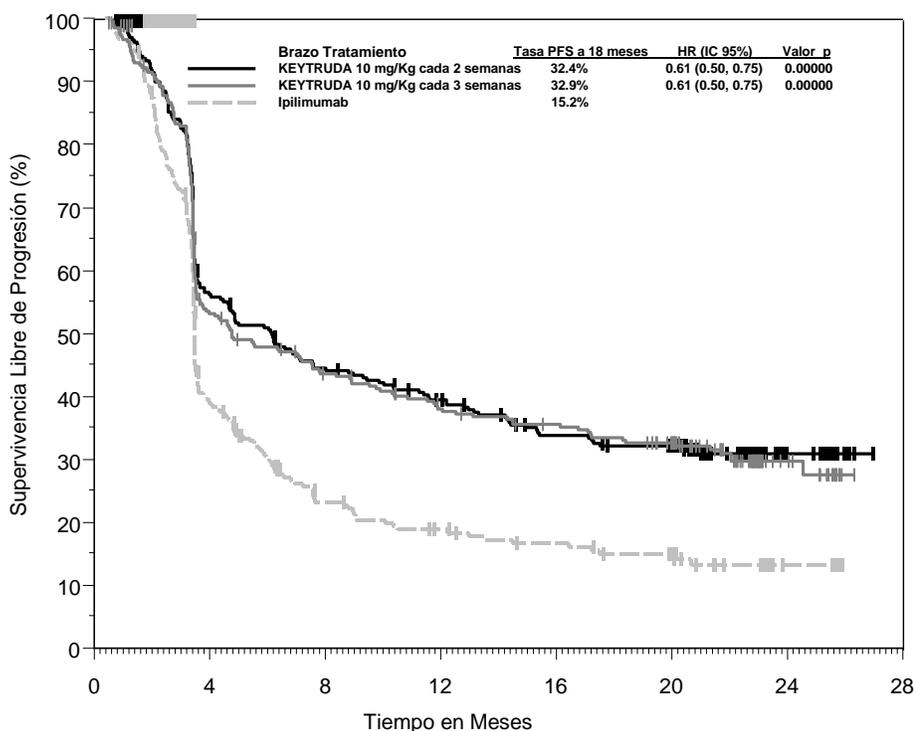
El análisis final fue realizado después de que todos los pacientes tuvieron al menos 21 meses de seguimiento. El análisis final de OS fue realizado después de 383 eventos en pacientes (119 para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas, 122 para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas y 142 para ipilimumab). Los HR de OS versus ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.53, 0.86 y p <0,001) para los pacientes tratados con KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas y 0.68 (IC del 95%: 0.53, 0.87; p <0,001) para los tratados con KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas. La tasa de OS a los 18 meses y 24 meses fue de 62% y 55% respectivamente para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas, 60% y 55% respectivamente para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas y 47% y 43% para ipilimumab. En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo basado en 566 eventos de pacientes (183 para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas, 181 para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas y 202 para ipilimumab). Los HR de PFS versus ipilimumab fueron 0.61 (IC del 95%: 0.50, 0.75) para los pacientes tratados con KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas y 0.61 (IC de 95%: 0.50, 0.75) para los pacientes tratados con KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas. (Ver Figuras 1 y 2.) El porcentaje de respondedores con una respuesta continua a los 18 meses fue de 68% para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas, 71% para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 semanas y 70% para ipilimumab.

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



Número en Riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 semanas:	279	249	221	202	176	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 3 semanas:	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión (con Base en IRO), por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 semanas:	279	148	116	98	82	52	16	0
KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 3 semanas:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

Análisis de subpoblaciones por estado de mutación BRAF

Se realizó un análisis de subgrupo como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en los pacientes que tenían mutación BRAF tipo nativo, mutación BRAF sin tratamiento BRAF previo, y mutación BRAF con tratamiento BRAF previo. Los cocientes de riesgo (HRs) de PFS (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas] versus ipilimumab) fueron 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76) para el BRAF tipo nativo, 0.52 (IC del 95%: 0.35, 0.78) para la mutación BRAF sin tratamiento previo de BRAF y 0.76 (IC del 95%: 0.51, 1.14) para la mutación BRAF con tratamiento previo de BRAF. Los HRs de la OS para KEYTRUDA® agrupado versus ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.52, 0.88) para BRAF tipo nativo, 0.70 (IC del 95%: 0.40, 1.22) para la mutación BRAF sin tratamiento previo de BRAF, y 0.66 (IC del 95%: 0.41, 1.04) para la mutación BRAF con tratamiento previo de BRAF. La ORR para KEYTRUDA® agrupado versus ipilimumab fue del 38% versus 14% para BRAF tipo nativo, 41% versus 15% para la mutación BRAF sin tratamiento previo de BRAF y 24% versus 10% para la mutación BRAF con tratamiento previo de BRAF.

Análisis de subpoblaciones por estado PD-L1

Se realizó un análisis de subgrupo como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en los pacientes PD-L1 positivos versus los pacientes PD-L1 negativos. Los HRs de la PFS (KEYTRUDA® agrupado [10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas] versus ipilimumab) fueron 0.53 (IC del 95%: 0.44, 0.65) para pacientes PD-L1 positivos y 0.87 (IC del 95%: 0.58, 1.30) para pacientes PD-L1 negativos. Los HRs de la OS para el grupo KEYTRUDA® agrupado versus ipilimumab fueron 0.63 (IC del 95%: 0.50, 0.80) para los pacientes PD-L1 positivos y 0.76 (IC del 95%: 0.48, 1.19) para los pacientes PD-L1 negativos.

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

Inyección

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA® fueron investigadas en KEYNOTE-002, un estudio controlado, multicéntrico, para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico en pacientes previamente tratados con ipilimumab y en casos positivos para la mutación BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o MEK. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg (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 pacientes con enfermedad autoinmune o que recibieron inmunosupresión; un antecedente de reacciones adversas inmunomediadas graves o potencialmente mortales del tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad Grado 4 o Grado 3 que requirió tratamiento con corticosteroides (mayor a 10 mg/día de prednisona o su dosis equivalente) durante más de 12 semanas; hipersensibilidad grave previa para otros anticuerpos monoclonales; antecedente de neumonitis o de enfermedad pulmonar intersticial; Infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en el tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado tumoral fue realizada a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la Semana 48, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada independientemente, después de la primera evaluación programada de la enfermedad, tuvieron acceso al cruzamiento y a recibir 2 mg/Kg o 10 mg/Kg de KEYTRUDA® cada 3 semanas en un diseño doble ciego.

De los 540 pacientes en KEYNOTE-002, 61% fueron hombres, 43% fueron ≥65 años (la mediana de edad fue de 62 años [rango 15-89]) y el 98% fueron de raza blanca. El 82% de los pacientes tenían estadio M1c, el 73% tenía al menos dos y el 32% tenía tres o más terapias sistémicas previas para el melanoma avanzado. El 45% tenía una ECOG PS de 1, el 40% LDH elevada y el 23% tenía un tumor con mutación BRAF. Las características basales estaban bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Los criterios de valoración de eficacia primaria fueron la PFS (según la evaluación por la IRO usando RECIST 1.1) y la OS. Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron PFS (según la evaluación por el investigador utilizando RECIST 1.1), ORR y duración de la respuesta. La Tabla 8 resume las medidas claves de eficacia en pacientes previamente tratados con ipilimumab. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA® y la quimioterapia en el análisis final de la OS que no fue ajustado para los efectos de confusión potenciales por el cambio. De los pacientes aleatorizados en el brazo con quimioterapia, el 55% cambió y recibió posteriormente tratamiento con KEYTRUDA®.

Tabla 8: Respuesta a KEYTRUDA® 2 mg/Kg o 10 mg/Kg Cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma Irresecable o Metastásico en KEYNOTE-002

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
OS*			
Número (%) de pacientes con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Cociente de riesgo † (IC del 95%)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valor de p ‡	0.117	0.011 ^è	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
PFS§ por medio de IRO¶			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Cociente 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 INV^Þ			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Cociente 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 Respuesta^ß 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 los 12 meses ^à	73%	79%	No alcanzado ^ð

* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgo (KEYTRUDA® en comparación con quimioterapia) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Basado en el segundo análisis interino

¶ IRO = Revisión radiología independiente más oncología utilizando RECIST 1.1

Tiempo de supervivencia libre de progresión promedio restringido, con base en el seguimiento de 12 meses

Þ INV = Evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1

ß Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como se confirma por la respuesta completa o parcial del análisis final

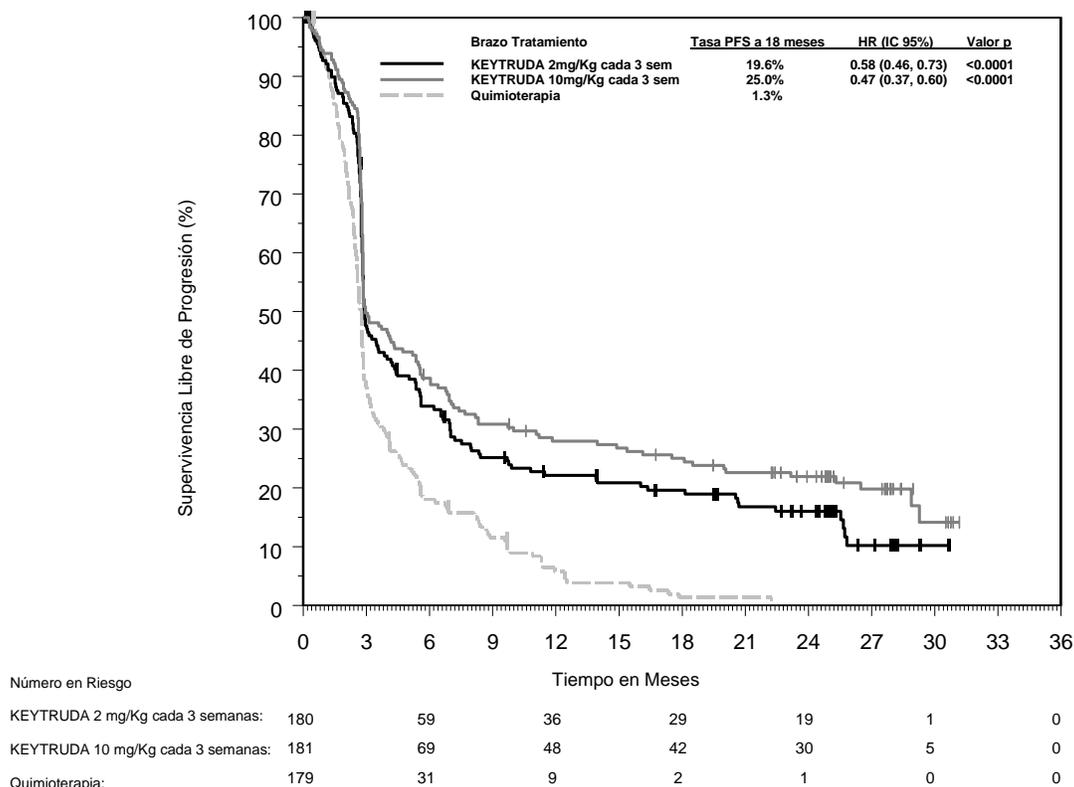
à Basado en las estimaciones Kaplan – Meier

è No es estadísticamente significativo después de los ajustes por multiplicidad

ð El seguimiento máximo para los pacientes en curso en el brazo de quimioterapia es 11.3 meses; pacientes continúan en seguimiento.

En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo basado en 466 eventos de PFS (150 para KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas, 144 para KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas y 172 para quimioterapia). Los HRs de la PFS frente a la quimioterapia fueron 0.58 (IC del 95%: 0.46; 0.73) para los pacientes tratados con KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas y 0.47 (IC del 95%: 0.37; 0.60) para los pacientes tratados con KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 Semanas (Figura 3).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión (Basada en IRO), por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-002 (Población con Intención de Tratamiento)



KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

También se investigó la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en un estudio no controlado, abierto, para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico. Se evaluó la eficacia en 276 pacientes de dos cohortes de KEYNOTE-001, uno que incluyó a pacientes que previamente fueron tratados con ipilimumab (y si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK) y otra cohorte que incluyó pacientes naïve al tratamiento 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 presencia de toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó 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® y fueron previamente tratados con ipilimumab, 53% fueron hombres, 33% fueron ≥65 años de edad y la mediana de la edad fue de 59

años (rango 18-88). Todos, menos dos pacientes, fueron de raza blanca. El 84% de los pacientes tenía estadio M1c y 8% tenía un antecedente de metástasis cerebral. El 78% de los pacientes tenían al menos dos y el 35% tenía tres o más terapias sistémicas previas para melanoma avanzado. Las mutaciones BRAF fueron registradas en el 13% de la población del estudio.

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/Kg de KEYTRUDA® que eran naïve al tratamiento con ipilimumab, el 63% fueron hombres, el 35% fueron ≥65 años de edad y la mediana de edad fue de 60 años (rango 35-80). Todos menos un paciente fue de raza blanca. El 63% de los pacientes tenían estadio M1c y el 2% tenía un antecedente de metástasis cerebral. El 45% no tenía terapias previas para melanoma avanzado. Las mutaciones BRAF fueron registradas en el 39% de la población del estudio.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la ORR según la evaluación de la revisión independiente utilizando las respuestas confirmadas y RECIST 1.1. Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE; incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), duración de la respuesta, PFS y OS. La respuesta tumoral se evaluó en intervalos de 12 semanas. La Tabla 9 resume las medidas clave de eficacia en los pacientes previamente tratados o naïve al tratamiento con ipilimumab, que recibieron KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg, basado en un tiempo mínimo de seguimiento de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 9: Respuesta a KEYTRUDA® 2 mg/Kg Cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma Irresecable o Metastásico en KEYNOTE-001

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas en pacientes previamente tratados con ipilimumab n=89	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas en pacientes naïve al 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 los 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 los 24 meses	44%	56%

* Incluye pacientes sin enfermedad medible al inicio del estudio mediante radiología independiente
† IRO = Revisión radiológica independiente más oncología utilizando RECIST 1.1
‡ Basado en la mejor respuesta de la enfermedad estable o mejor
§ Basado en pacientes con una respuesta confirmada por revisión independiente, a partir de la fecha en la cual la respuesta se registró por primera vez; n = 23 para pacientes previamente tratados con ipilimumab; n = 18 para pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab
¶ Basado en la estimación Kaplan - Meier

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

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

La eficacia de KEYTRUDA® se evaluó en KEYNOTE-054, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con melanoma completamente resecado estadios IIIA (metástasis en ganglio linfático >1mm), IIIB o IIIC. Un total de 1019 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA® cada 3 semanas (n=514) o placebo (n=505), hasta por un año hasta que hubiera recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el estadio según la American Joint Committee on Cancer, 7ª. Edición (AJCC) (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥4 ganglios linfáticos positivos) y por región geográfica (Norteamérica, países Europeos, Australia y otros países, según fue designado). Los pacientes debían haber sido sometidos a disección de ganglios linfáticos y, si estaba indicado, a radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera de inmunosupresión, o con melanoma mucoso u ocular fueron inelegibles. Los pacientes se sometieron a imagenología cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA® durante los primeros dos años, después cada 6 semanas del año 3 al 5, y luego anualmente.

Entre los 1019 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 54 años (25% de 65 años de edad o mayores); 62% varones; PS ECOG de 0 (94%) y 1 (6%). Dieciséis por ciento 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 nativo; 84% tenían melanoma positivo a PD-L1 con puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés para *tumor proportion score* ≥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 los resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de recaída (RFS, por sus siglas en inglés, *recurrence-free survival*), evaluada por el investigador, en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1 en donde la RFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional, o distante), o muerte, lo que ocurriera primero. Las mediciones secundarias de desenlace fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS, por sus siglas en inglés) y OS en la población completa y en la población con tumores PD-L1 positivos. La OS no fue evaluada formalmente en el momento de estos análisis. El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en RFS (HR 0.57; 98.4% IC 0.43, 0.74; Valor de p <0.0001) para los pacientes aleatorizados al brazo KEYTRUDA® en comparación con placebo en este análisis interino pre-especificado. Los resultados de eficacia actualizados con una mediana de tiempo de seguimiento de 45.5 meses se resumen en la Tabla 10 y las Figuras 4 y 5.

Tabla 10: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-054

Criterio de valoración	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%)	NA	20.4 (16.2, NA)
Cociente de riesgo* (IC del 98%)	0.57 (0.43, 0.74)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
DMFS		
Número (%) de pacientes con evento	173 (34%)	245 (49%)
Tasa de DMFS a 42 meses	65%	49%
Mediana en meses (IC del 95%)	NA	40.0 (27.7, NA)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	< 0.0001	

* Basado en el Modelo de riesgo proporcional Cox estratificado
 NA = no alcanzado

Para los pacientes en la población completa, la tasa de RFS a los 42 meses fue de 60% en el brazo KEYTRUDA® y de 41% en el brazo placebo (HR fue 0.59 [IC del 95%: 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 (HR fue de 0.59 IC del 95%: 0.49, 0.73]). Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos predefinidos en los pacientes cuyos tumores fueron PD-L1 negativos, positivos a mutación BRAF, 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. HR de RFS para KEYTRUDA® fue de 0.46 (IC del 95%: 0.27, 0.77) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. 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 PD-L1 positivos, la tasa de DMFS a los 42 meses fue de 67% en el brazo KEYTRUDA® y 52% en el brazo placebo (HR fue 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76); p <0.0001). Adicionalmente, se realizaron análisis en subgrupos predefinidos en pacientes cuyos tumores eran PD-L1 negativo, mutación BRAF positiva o mutación BRAF negativa. El beneficio en DMFS para KEYTRUDA® en comparación con placebo se observó independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o el estatus de mutación BRAF. HR de DMFS para KEYTRUDA® fue de 0.49 (IC del 95%: 0.28, 0.83) para los pacientes con tumores PD-L1 negativo. El HR de DMFS fue 0.51 (IC del 95%: 0.39, 0.68) para los pacientes con tumores positivos a la mutación BRAF y 0.73 (IC del 95%: 0.55, 0.98) para los pacientes con tumores negativos a la mutación BRAF.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Recaída en KEYNOTE-054 (Población con Intención de Tratamiento)

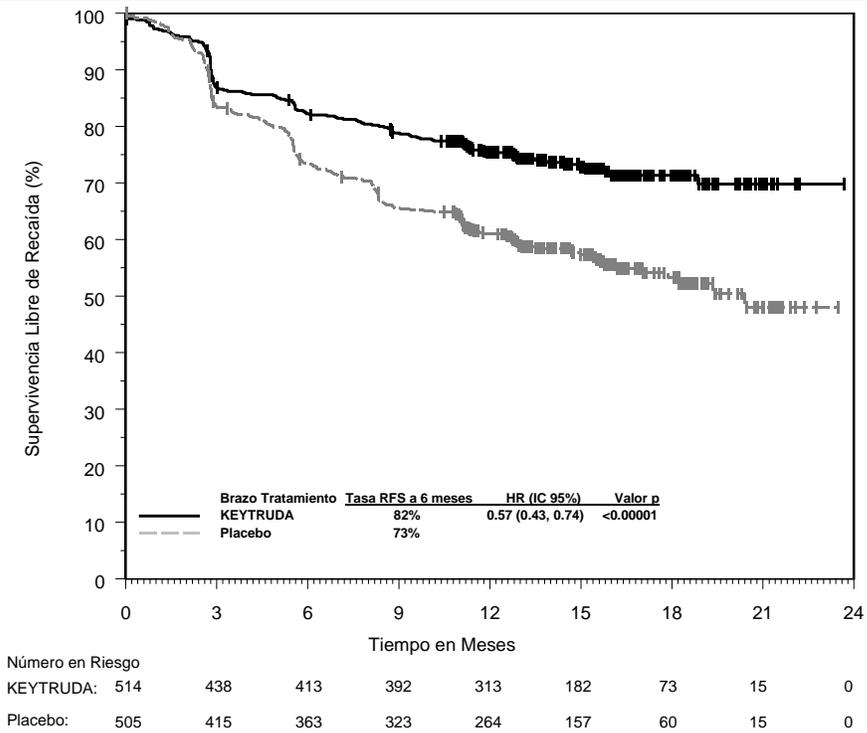
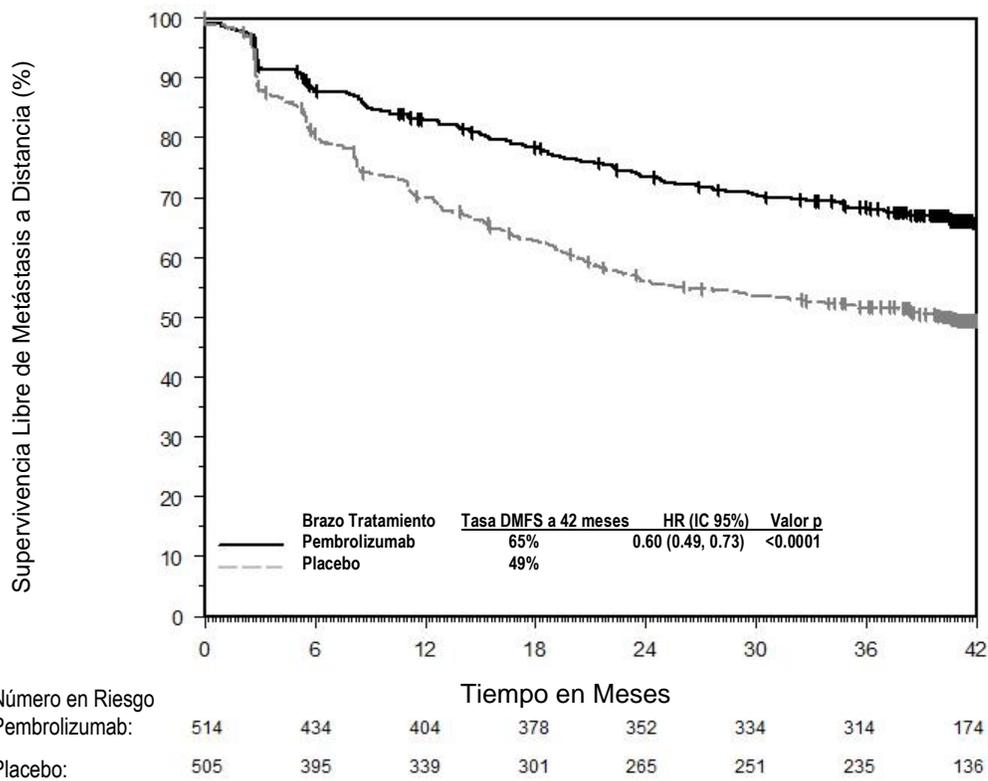


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia en KEYNOTE-054 (Población con Intención de Tratamiento)



Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYNOTE-189: Estudio controlado de terapia de combinación en pacientes con NSCLC no escamoso que no habían recibido tratamiento previo.

La eficacia de KEYTRUDA® en combinación pemetrexed y quimioterapia basada en platino se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, control-activo, doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios de elegibilidad clave fueron NSCLC metastásico no escamoso, sin tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico, y sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK. Pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores no eran elegibles. Los pacientes fueron aleatorizados (2: 1) para recibir uno de los siguientes regímenes:

- KEYTRUDA® 200 mg con pemetrexed 500 mg / m² y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA® 200 mg y pemetrexed 500 mg / m² por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Placebo con pemetrexed 500 mg/m² y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de placebo y 500 mg/m² de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA® continuó hasta que la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, 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 mediante BICR o más allá de la interrupción del tratamiento con pemetrexed si el paciente era clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico determinado por el investigador. Para los pacientes que completaron 24 meses de terapia o tuvieron una respuesta completa, el tratamiento con KEYTRUDA® podría reiniciarse por progresión de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó en la semana 6 y la semana 12, seguida de cada 9 semanas a partir de entonces. Los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia que experimentó una progresión de la enfermedad verificada de forma independiente se les ofreció KEYTRUDA® como monoterapia.

Entre los 616 pacientes en KEYNOTE-189 (410 pacientes en el brazo de combinación con KEYTRUDA® y 206 en el grupo de placebo más quimioterapia), las características iniciales fueron: mediana de edad de 64 años (49% de 65 años o más); 59% hombres; 94% blanco y 3% asiático; 43% y 56% de estado de desempeño ECOG de 0 o 1, respectivamente; 31% con PD-L1 PPT <1%; y 18% con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas al inicio del estudio. Un total de 67 pacientes en el grupo placebo más quimioterapia cruzaron para recibir KEYTRUDA® monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad y 18 pacientes adicionales recibieron un inhibidor del punto de control como tratamiento posterior.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la OS y la PFS (según lo evaluado por BICR usando RECIST 1.1). Las medidas de los resultados de eficacia secundarias fueron ORR y duración de la respuesta, según lo evaluado por BICR usando RECIST 1.1. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 10.5 meses (rango: 0.2 - 20.4 meses). La Tabla 11 resume las medidas clave de eficacia.

Tabla 11: Respuesta a KEYTRUDA®, Pemetrexed y Quimioterapia con Platino en Pacientes con NSCLC No Escamoso en KEYNOTE-189

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia con Platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con Platino n=206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Cociente de riesgo* (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%)
Cociente de riesgo* (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 Global		
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%

* Basado en el Modelo de riesgo proporcional Cox estratificado

† Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Basado en los pacientes con la mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o parcial.

§ Basado en el método estratificado Miettinen y Nurminen por estatus PD-L1, quimioterapia con platino y estatus de fumador.

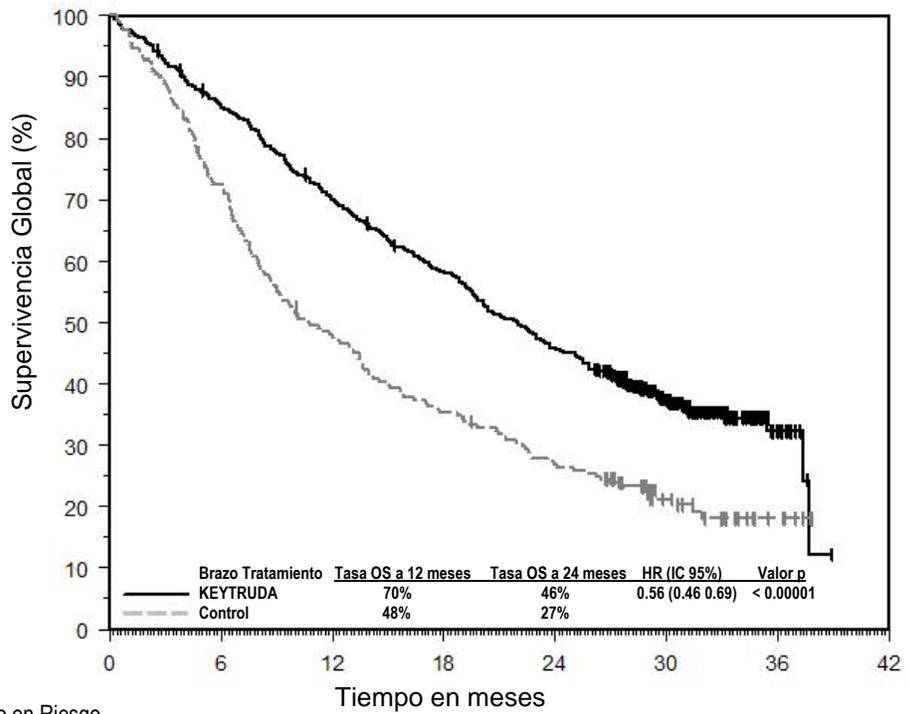
¶ Basado en la estimación Kaplan-Meier

NA = no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 18.8 meses de duración después de 421 pacientes eventos (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 (95% IC: 19.5, 24.5) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 10.6 meses (95% IC: 8.7, 13.6) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la OS fue de 0.56 (95% IC: 0.46, 0.69: p<0.00001). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 534 pacientes eventos (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 (95% IC: 8.1, 10.4) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 4.9 meses (95% IC: 4.7, 5.5) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la PFS fue de 0.49 (95% IC: 0.41, 0.59, p<0.00001). Ver las Figuras 6 y 7.

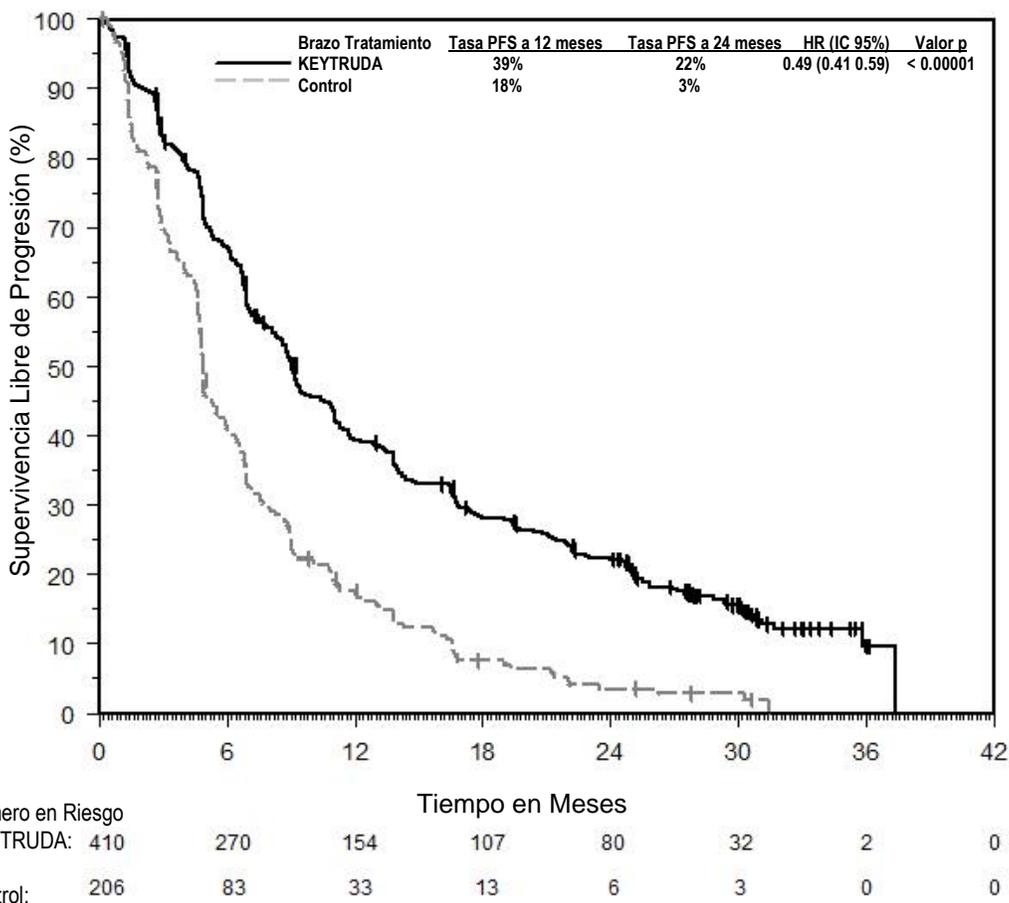
La ORR en el análisis final fue de 48% para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 20% para el brazo de placebo más quimioterapia. La mediana de la duración de respuesta fue de 12.5 meses (rango 1.1+, 34.9+) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 7.1 meses (rango 2.4, 27.8+) para el brazo de placebo más quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso basado 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 de 27% en pacientes que recibieron placebo más quimioterapia.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	410	347	283	234	184	86	12	0
Control:	206	149	98	72	55	25	5	0

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratamiento)



Los resultados informados por los pacientes se evaluaron utilizando EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13. Los análisis exploratorios de los pacientes que recibieron terapia combinada con pembrolizumab mostraron una EORTC QLQ-C30 Estatus Global de Salud / QoL estable en la semana 12 y la semana 21 frente a las disminuciones en los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia. Hubo una tendencia hacia la prolongación del tiempo al deterioro en el punto final de EORTC QLQ-LC13 / QLQ-C30 de tos, disnea o dolor torácico observada en pacientes que recibieron terapia combinada de pembrolizumab.

KEYNOTE-407: Estudio controlado de terapia de combinación en pacientes con NSCLC escamoso que no habían recibido tratamiento previo

La eficacia de KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel se investigó en el estudio KEYNOTE 407, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios de elegibilidad clave para este estudio fueron NSCLC escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó por la expresión del tumor PD-L1 (PPT <1% [negativo] frente a PPT ≥1%), la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel, y la región geográfica (Asia oriental frente a Asia no oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio fueron administrados a través de infusión intravenosa.

Inyección

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

El tratamiento con KEYTRUDA® o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo determinado por la revisión ciega central independiente (BICR), la 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 era clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico determinado por el investigador. El tratamiento con KEYTRUDA® podría reiniciarse por progresión posterior de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional.

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

La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y cada 12 semanas a partir de entonces. Las principales medidas de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta Global (ORR, por sus siglas en inglés) evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1 y la supervivencia global. Una medida del resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1.

Un total de 559 pacientes fueron aleatorizados: 278 pacientes al brazo KEYTRUDA® y 281 al brazo placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o más; 81% hombres; 77% blanco; estado funcional ECOG de 0 (29%) y 1 (71%); y 8% con metástasis cerebrales tratadas en la línea base. Treinta y cinco por ciento tenían expresión de PD-L1 tumoral PPT <1% [negativo]; 19% fueron de la región del Este Asiático; y el 60% recibió paclitaxel.

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

Tabla 12: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Criterio de Valoración	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)
Cociente de Riesgo* (IC del 95%)	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 (4.2, 5.7)
Cociente de Riesgo* (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global		
Tasa de Respuesta Global† (IC del 95%)	58 % (52, 64)	38 % (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 %

* Basado en el Modelo de riesgo proporcional Cox estratificado

† En el análisis interino inicial (n=101 para KEYTRUDA® en terapia de combinación, n=102 para placebo), una diferencia estadísticamente significativa fue observada; ORR fue 58% [95% IC (48, 68)] y 35% [95% IC (26, 45)] para placebo, p=0.0004

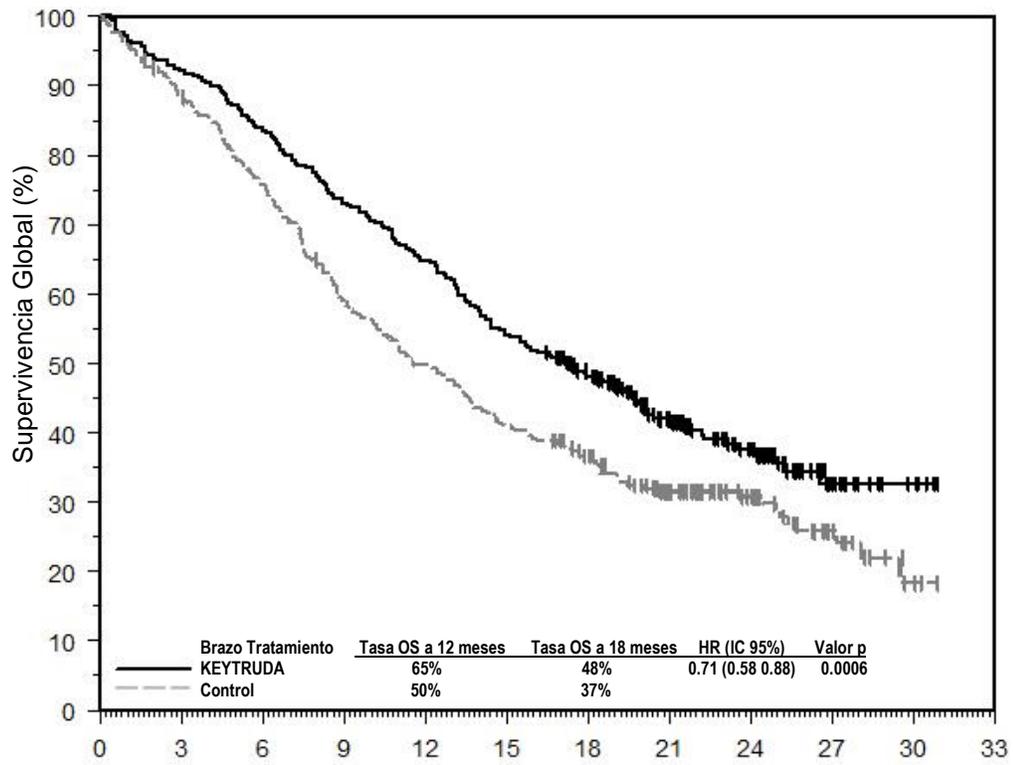
‡ Basado en la estimación Kaplan-Meier

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-paciente (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 (95% IC: 14.4, 19.9) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 11.6 meses (95% IC: 10.1, 13.7) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la OS fue de 0.71 (95% IC: 0.58, 0.88; p=0.0006). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 469 eventos-paciente (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 (95% IC: 6.3, 8.4) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 5.1 meses (95% IC: 4.3, 6.0) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.57 (95% IC: 0.47, 0.69, p<0.0001). Ver Figuras 8 y 9.

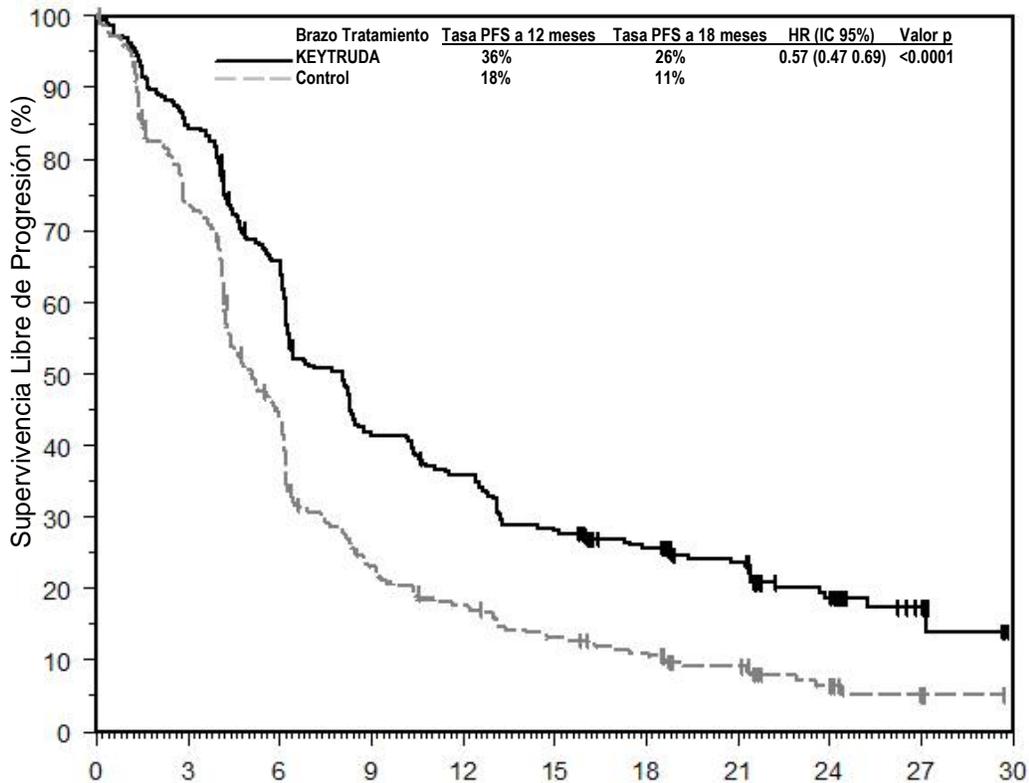
La ORR en el análisis final fue de 63% para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 38% para el brazo de placebo más quimioterapia. La mediana de la duración de la respuesta fue de 8.8 meses (rango 1.3+, 28.4+) para el brazo de KEYTRUDA® en combinación y de 4.9 meses (rango 1.3+, 28.3+) para el brazo de placebo más quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso basado 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 8: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-407



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Control:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-407



Número en Riesgo	Tiempo en Meses										
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-024: Estudio controlado en pacientes con NSCLC no tratados previamente

La eficacia de KEYTRUDA® se investigó en KEYNOTE-024, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado. Los criterios de elegibilidad clave fueron NSCLC metastásico, PPT de expresión de PD-L1 de 50% o más mediante un ensayo de inmunohistoquímica usando el kit PD-L1 de IHC 22C3 pharmDx y ningún tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico. Pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores no eran elegibles. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas (n = 154) o la elección del investigador de quimioterapia con platino (n = 151, incluyendo pemetrexed + carboplatino, pemetrexed + cisplatino, gemcitabina + cisplatino, gemcitabina + carboplatino o paclitaxel + carboplatino. Los pacientes con carcinoma no escamoso podrían recibir mantenimiento con pemetrexed). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA® hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podría continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estuviera clínicamente estable y se considerara que obtendría beneficios clínicos por parte del investigador. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados por hasta 24 meses. El tratamiento con KEYTRUDA® podría reiniciarse por progresión de la enfermedad posterior y administrarse hasta un año más. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada de manera independiente se les permitió cruzar al otro grupo y recibir KEYTRUDA®.

Entre los 305 pacientes en KEYNOTE-024, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (54% de 65 años o más); 61% varones; 82% Blancos y 15% asiáticos; y 35% y 65% con un estado de desempeño ECOG 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamosas (18%) y no escamosas (82%); M1 (99%); y metástasis cerebrales (9%).

El criterio de valoración de eficacia primaria fue PFS evaluada por revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés) utilizando RECIST 1.1. Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron OS y ORR (evaluado por BICR usando RECIST 1.1). La Tabla 13 resume las medidas claves de eficacia para toda la población ITT.

Tabla 13: 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%)
Cociente 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%)
Cociente 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 Global*		
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%

* Evaluado por BICR usando RECIST 1.1

† Cociente de riesgo (KEYTRUDA® comparado con quimioterapia) basado en el Modelo de riesgo proporcional Cox estratificado

‡ Basado en una prueba de rango logarítmico estratificado

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

¶ Basado en estimados 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 mediana de OS fue de 30.0 meses (IC del 95%: 18.3, NA) para KEYTRUDA® y 14.2 meses (IC del 95%: 9.8, 19.0) para quimioterapia. La HR de la OS fue de 0.63 (IC del 95%: 0.47, 0.86; p=0.002). Ver la Figura 11.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratamiento)

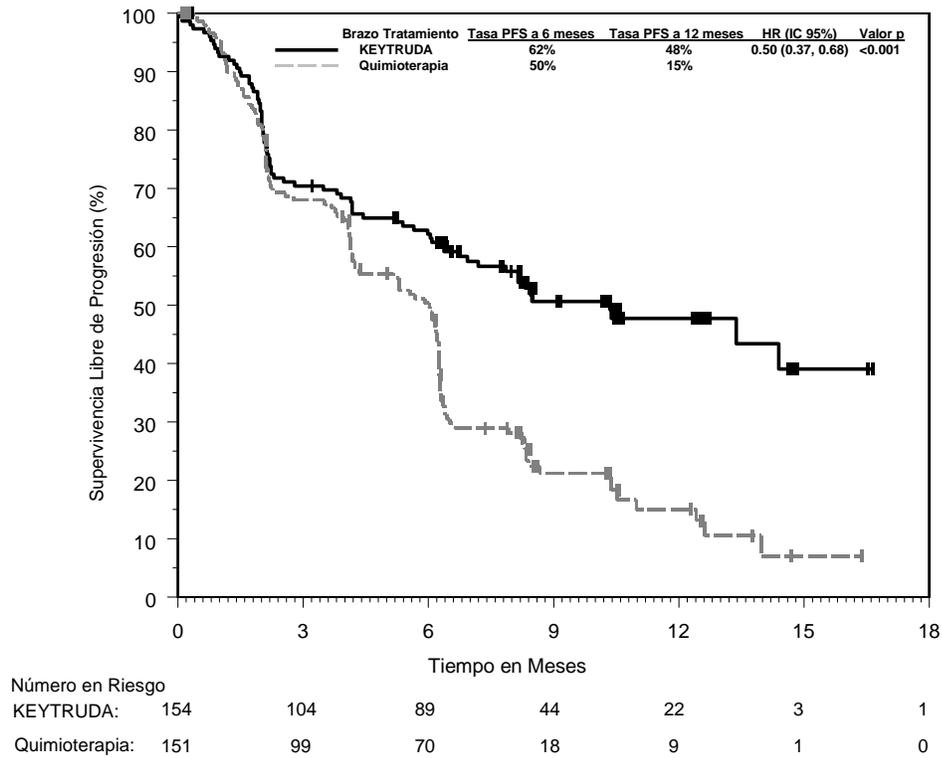
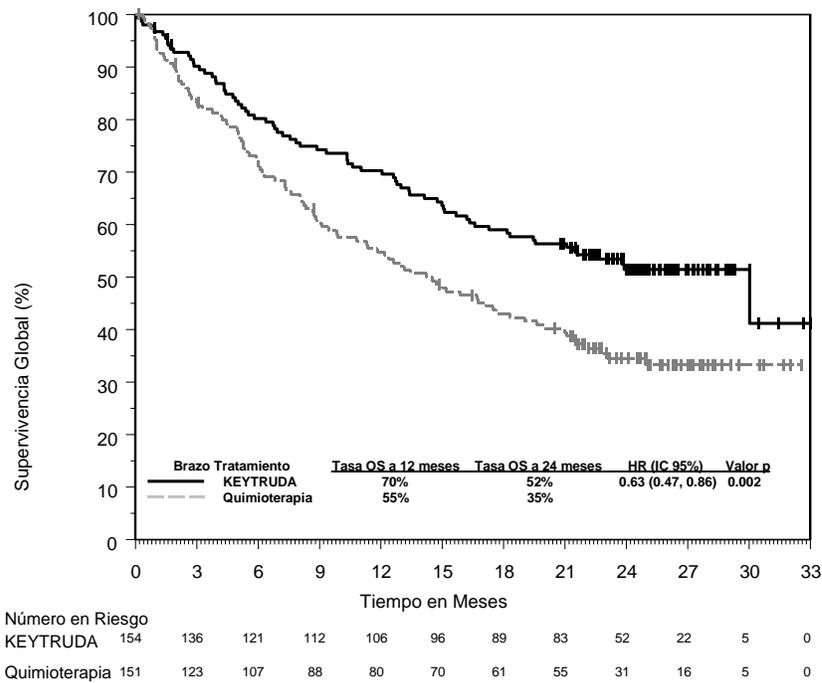


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratamiento)



La mejoría en el beneficio clínico evaluado por PFS, OS, ORR y duración de la respuesta para KEYTRUDA® en comparación con la quimioterapia en la población estudiada se asoció con mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El cambio desde la línea de base hasta la Semana 15 mostró una mejora 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 los pacientes que recibieron KEYTRUDA® en comparación con quimioterapia (diferencia en LS media = 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 tos, disnea y dolor torácico de EORTC QLQ-LC13 fue prolongado para los pacientes que recibieron KEYTRUDA® en comparación con quimioterapia (HR = 0.66 IC del 95%: 0.44, 0.97, p de dos colas= 0.029) donde el deterioro se define como una disminución confirmada de 10 puntos o más desde la línea de base en cualquiera de estos tres síntomas.

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA® en KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado. Los criterios claves de elegibilidad fueron NSCLC avanzados que habían progresado después de la quimioterapia con platino, y si fuere apropiado, terapia dirigida para las mutaciones ALK o EGFR y PPT con expresión de PD-L1 de 1% o más mediante una versión de ensayo de estudio clínico del kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Fueron inelegibles los pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requiere inmunosupresión; o que hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las últimas 26 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir 2 mg/Kg (n=344) o 10 mg/Kg (n=346) de KEYTRUDA® cada 3 semanas o 75 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas (n=343). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se realizó evaluación del estado del tumor cada 9 semanas.

Entre los 1033 pacientes en KEYNOTE-010, las características iniciales fueron: mediana de edad de 63 años (42% de 65 años o mayores); 61% hombres; 72% Blancos y 21% Asiáticos; y 34% y 66% con un estado funcional ECOG 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamosas (21%) y no escamosas (70%); M1 (91%); metástasis cerebral (15%); y la incidencia de aberraciones genómicas fue EGFR (8%) o ALK (1%). El tratamiento previo incluyó régimen doble de platino (100%); los pacientes recibieron una (69%), o dos o más (29%) de terapias previas.

Los criterios de valoración de eficacia primaria fueron la OS y la PFS según lo evaluado por un comité de revisión independiente usando RECIST 1.1. Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron ORR y la duración de la respuesta. La Tabla 14 resume las medidas de eficacia claves para toda la población ITT (PPT ≥ 1%) y para el subgrupo de pacientes con PPT ≥ 50%. Las curvas de Kaplan-Meier para la OS (PPT ≥ 1% y PPT ≥ 50%) se muestran en las Figuras 12 y 13.

Tabla 14: Respuesta a KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 Semanas en Pacientes Previamente Tratados con NSCLC en KEYNOTE-010

**KEYTRUDA® (pembrolizumab)
Inyección**

LPI-MK3475-IV-022022

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas
PPT ≥ 1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Cociente 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%)
Cociente 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%
PPT ≥ 50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Cociente 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%)
Cociente 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 †,¶,‡			
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%

* Cociente de riesgo (KEYTRUDA® en comparación con docetaxel) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1

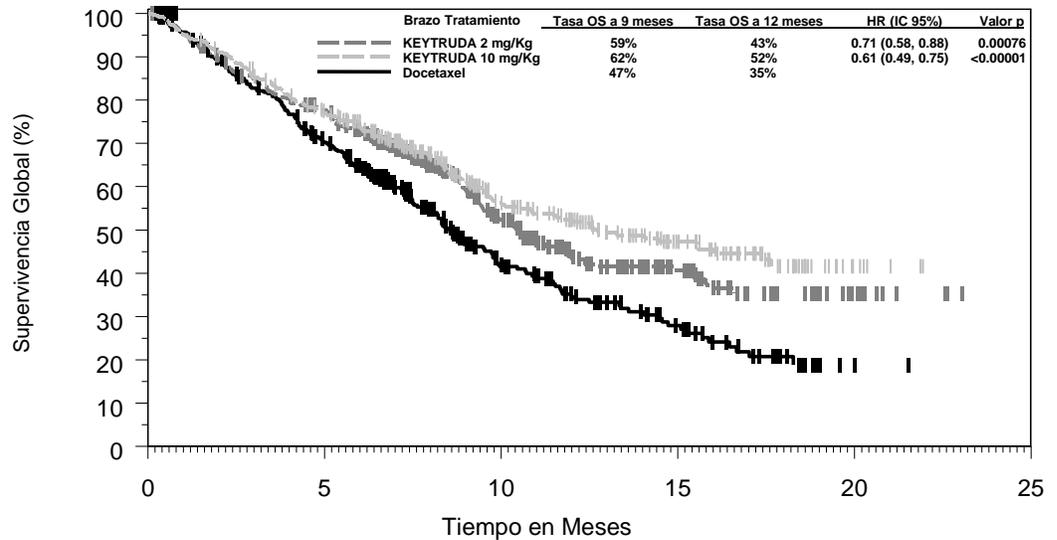
§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales

¶ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como se confirma por la respuesta completa o parcial

Incluye 30, 31 y 2 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos KEYTRUDA® 2 mg/Kg, KEYTRUDA® 10 mg/Kg y docetaxel, respectivamente

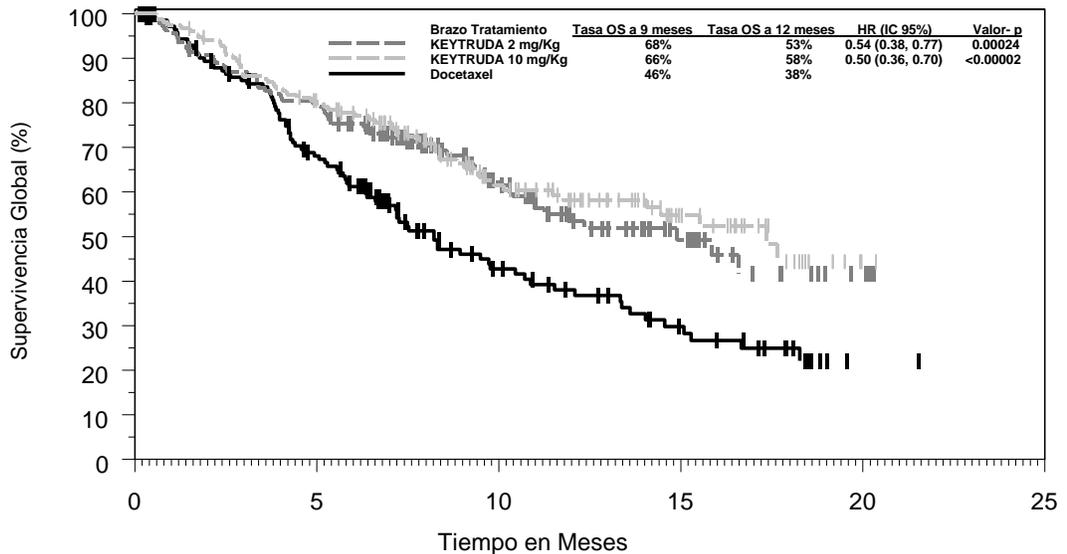
‡ Incluye 22, 24 y 1 paciente con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos KEYTRUDA® 2mg/Kg, KEYTRUDA® 10 mg/Kg y docetaxel, respectivamente

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-010 (PPT ≥ 1%, Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25
KEYTRUDA 2 mg/Kg:	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 mg/Kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-010 (PPT ≥ 50%, Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25
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 la OS fueron consistentes independientemente de la edad de la muestra del tumor (nuevos versus archivos).

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

También se investigó la eficacia de KEYTRUDA® en una cohorte del estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, dosis comparativa, del KEYNOTE-001. Los pacientes tenían NSCLC avanzado que era PD-L1 positivo, con progresión de la enfermedad después del tratamiento con quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK tuvieron progresión de la enfermedad durante la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requiera inmunosupresión; o que han recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las últimas 26 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg/Kg de KEYTRUDA® cada 2 (n=69) o cada 3 (n=87) semanas hasta progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. La evaluación del estado tumoral fue realizada cada 9 semanas. Los criterios de valoración de eficacia principales fueron la tasa de respuesta global (ORR) (de acuerdo con RECIST 1.1, según la evaluación de la revisión central independiente cegada) y duración de la respuesta.

La prevalencia de pacientes con una PPT de expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% entre los pacientes examinados con NSCLC, de acuerdo con la comprobación retrospectiva con el kit de diagnóstico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ fue del 26%. Entre los pacientes aleatorizados con muestras tumorales evaluables para la expresión de PD-L1, 61 tenían PPT mayor o igual al 50%. Las características iniciales para esta población incluyeron: mediana de edad 60 años (34% de 65 años o mayores); 61% hombres; 79% Blancos; y el 34% y 64% con un estado funcional ECOG 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron histología escamosas y no escamosas (21% y 75%, respectivamente); M1 (98%); metástasis cerebral (11%); y una terapia previa (25%), dos (31%), o tres o más terapias previas (44%). El estado de mutación entre pacientes fue EGFR (10%), ALK (0%), o Kras (16%).

Los resultados de eficacia para los pacientes de NSCLC tratados con 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas en KEYNOTE-001 se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Respuesta a KEYTRUDA® 10 mg/Kg Cada 2 o 3 Semanas en los Pacientes con NSCLC Previamente Tratados con PPT de la Expresión de PD-L1 ≥ 50% (n=61)

Criterio de Valoración	
Mejor Respuesta Global *	
ORR %, (IC del 95%)	43% (30, 56)
Respuesta completa	2%
Repuesta 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%

* Basado en todos los pacientes tratados (n=61), con evaluación por revisión independiente y RECIST 1.1

† Con base en los pacientes (n=26) con 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)

Resultados similares de ORR fueron observados en otro grupo de pacientes (n=25) con PPT mayor o igual al 50% de los que recibieron KEYTRUDA® en dosis de 2 mg/Kg cada 3 semanas en KEYNOTE-001.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYNOTE – 048: Estudio controlado en primera línea de tratamiento como monoterapia o en terapia de combinación en HNSCC.

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA® en el Estudio KEYNOTE-048, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo, conducido en 882 pacientes con HNSCC metastásico quienes no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad metastásica o con enfermedad recurrente, quienes eran 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 fue estratificada por expresión tumoral de PD-L1 (PPT≥50% o <50%) de acuerdo al kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, estatus de VPH de acuerdo a p16 IHC (positivo o negativo) y PS ECOG (0 versus 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/m² de cisplatino cada 3 semanas, y 1000 mg/m²/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab, 400 mg/m² de carga y después 250 mg/m² una vez a la semana, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas, y 1000 mg/m²/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 utilizando 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, 20% Asiáticos y 2.4% Raza Negra; 61% con PS ECOG de 1; y 79% eran fumadores previos/actuales. El veintidós por ciento de los tumores de los pacientes era VPH positivo, el 23% tenía PPT PD-L1 $\geq 50\%$ y el 95% tenía enfermedad en estadio IV (estadio IVa 19%, estadio IVb 6% y estadio IVc 70%). El ochenta y cinco por ciento de los tumores de los pacientes tenía expresión PD-L1 de CPS $\geq 1\%$ y el 43% tenía CPS $\geq 20\%$.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia comparado con aquellos aleatorizados a cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis interino preespecificado en la población general. La Tabla 16 y la Figura 14 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia.

Tabla 16: Resultados de Eficacia* para KEYTRUDA® más Quimioterapia en KEYNOTE-048

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=281	Cetuximab Platino FU n=278
OS		
Número (%) de pacientes con evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Cociente de riesgo [†] (IC del 95%)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor de p [‡]	0.0067	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (87%)	253 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Cociente de riesgo [†] (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor de p [‡]	0.3394	
Tasa de Respuesta Global		
ORR [§] (IC del 95%)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
Tasa de Respuesta Completa	6%	3%
Tasa de Respuesta Parcial	30%	33%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

* Resultados de un análisis interino preespecificado

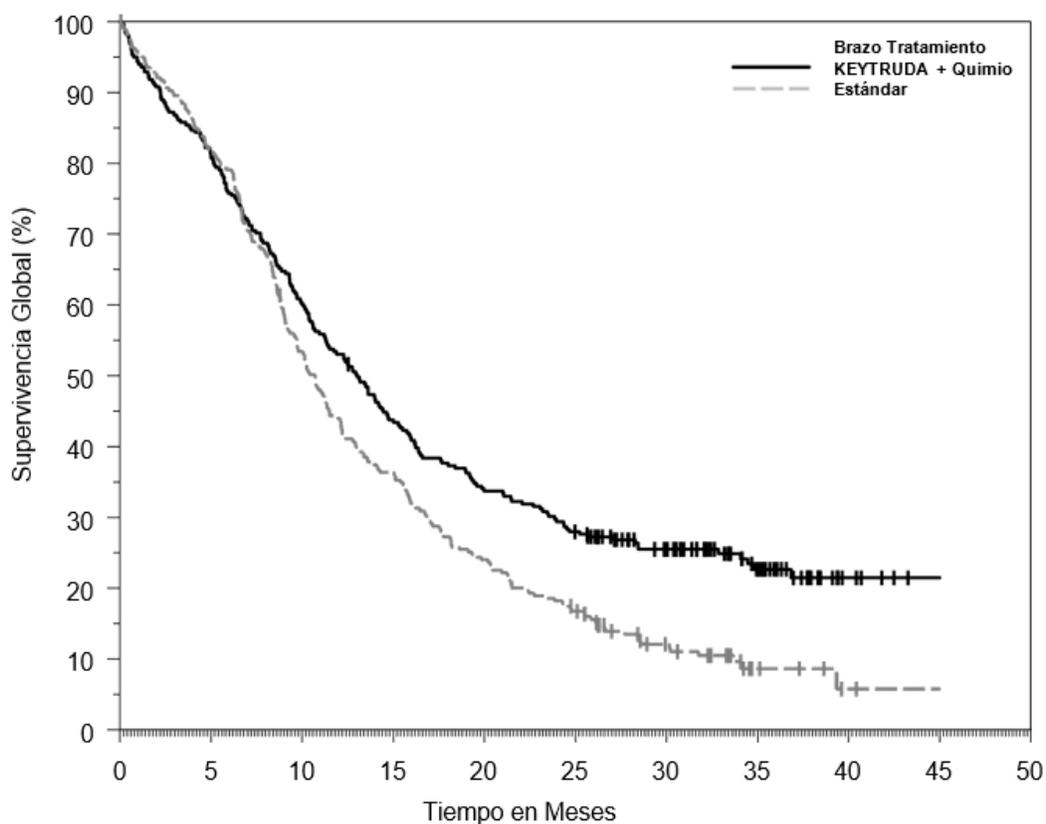
† Basado en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

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

En el análisis de OS final preespecificado para la población ITT, el cociente de riesgo fue 0.72 (IC del 95%: 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).

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



Número en Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
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

* En el momento del análisis final especificado por el protocolo.

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

La Tabla 17 resume los resultados de eficacia de KEYTRUDA® como agente único en el subgrupo de pacientes con HNSCC CPS ≥ 1 y HNSCC CPS ≥ 20 . La Figura 15 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con HNSCC CPS ≥ 1 .

Tabla 17: Resultados de Eficacia* para KEYTRUDA® como Monoterapia en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20)

Criterio de Valoración	CPS ≥1		CPS ≥20	
	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=257	Cetuximab Platino FU n=255	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=133	Cetuximab Platino FU n=122
OS				
Número de eventos (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.3 (10.8, 14.9)	10.3 (9.0,11.5)	14.9 (11.6, 21.5)	10.7 (8.8, 12.8)
Cociente de riesgo† (IC del 95%)	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 IC del (95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
Cociente de riesgo † (IC del 95%)	1.15(0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
Tasa de Respuesta Global				
ORR§ (IC del 95%)	19% (14.5, 24.4)	35% (29.1, 41.1)	23% (16.4, 31.4)	36% (27.6, 45.3)
Tasa de Respuesta Completa	5%	3%	8%	3%
Tasa de Respuesta Parcial	14%	32%	16%	33%
Duración de 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 interino preespecificado

† Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

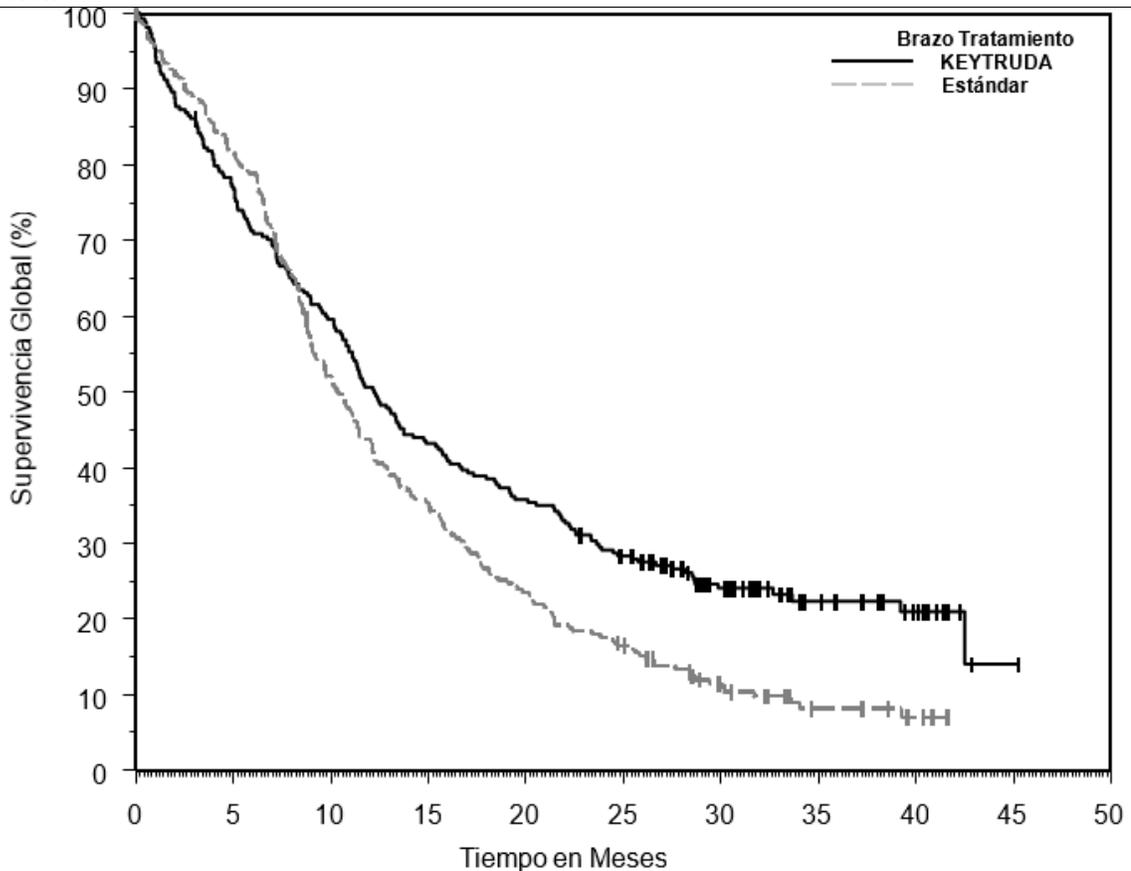
‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

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

En el análisis final preespecificado de OS que compara KEYTRUDA® como agente único con cetuximab en combinación con quimioterapia, el cociente de riesgo para el subgrupo de pacientes con CPS ≥1 fue de 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90) y el cociente de riesgo para el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 20 fue de 0.58 (IC del 95%: 0.44, 0.78).

En un análisis exploratorio de subgrupos para pacientes con HNSCC CPS 1-19 en el momento del análisis final de OS preespecificado, la mediana de OS fue de 10.8 meses (IC 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA® como agente único y 10.1 meses (IC 95%: 8.7, 12.1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con un HR de 0.86 (IC del 95%: 0.66, 1.12).

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global para KEYTRUDA® como Agente Único en KEYNOTE-048 (CPS ≥1)*



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

* En el momento del análisis final especificado por el protocolo

Linfoma de Hodgkin Clásico

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

KEYNOTE-204 fue un estudio clínico aleatorizado, abierto, controlado por activo, conducido en 304 pacientes con cHL en recaída o refractario. Los pacientes inelegibles para este estudio fueron aquellos con neumonitis activa no infecciosa, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas en inglés para hematopoietic stem cell transplant) en los últimos 5 años (o >5 años pero con síntomas de GVHD [enfermedad de injerto contra huésped]), enfermedad activa autoinmune, alguna condición médica que requiriera de inmunosupresión, o una infección activa que requiriera tratamiento sistémico. La aleatorización se estratificó por auto-SCT previo (sí versus no) y por estatus de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario versus recaída en menos de 12 meses después de completar el tratamiento versus recaída en 12 meses o más después de completar el tratamiento). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA® 200 mg IV cada 3 semanas
- Brentuximab vedotina (BV) 1.8 mg/Kg IV cada 3 semanas

Los pacientes recibieron KEYTRUDA® 200 mg vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. La evaluación del estatus de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Los criterios de desenlace primarios de eficacia fueron PFS y ORR medidas por BICR de acuerdo con los criterios revisados del International Working Group (IWG) de 2007.

Entre los pacientes del KEYNOTE-204, las características basales fueron mediana de edad de 35 años (16% de 65 años de edad o mayores); 57% varones; 77% blancos; y 61% y 38% con un estatus de funcionalidad ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para cHL fue de 2 (rango 1 a 11). Cuarenta y dos por ciento (42%) eran refractarios al último tratamiento previo y 29% tenían enfermedad primaria refractaria. Treinta y siete por ciento (37%) se habían sometido a un auto-HSCT previamente, 5% habían recibido BV previamente y 39% habían recibido radioterapia previamente.

La mediana de seguimiento para los 151 pacientes tratados con KEYTRUDA® fue de 24.9 meses (rango: 1.8 a 42.0 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados de Eficacia en Pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico Refractario o en Recaída.

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=151	Brentuximab vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas n=153
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	81 (54%)	88 (58%)
Mediana en meses (95% IC)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
<i>Hazard ratio</i> * (95% IC)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor de p†	0.0027	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR‡ (95% IC)	66% (57.4, 73.1)	54% (46.0, 62.3)
Respuesta completa	25%	24%
Respuesta parcial	41%	30%
Valor de p§	0.0225	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 6 meses	66 (80%)	34 (60%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 12 meses	48 (62%)	23 (50%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 24 meses	11 (47%)	7 (43%)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

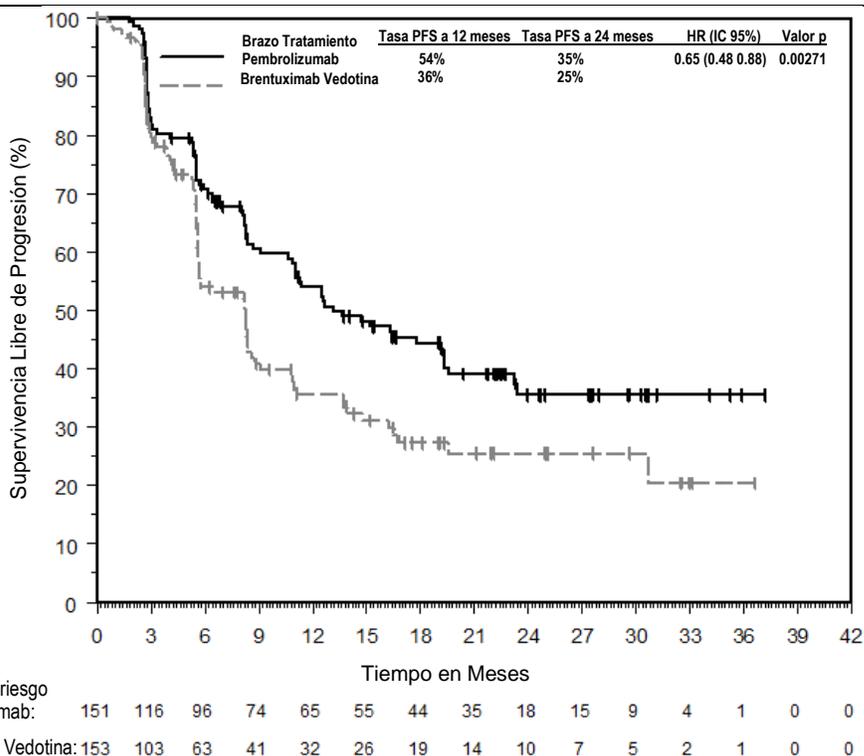
† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Basado en pacientes con mejor respuesta global para respuesta completa o para respuesta parcial

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por auto-SCT previo y estatus de la enfermedad

¶ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-204



Los desenlaces reportados por los pacientes (PROs, por sus siglas en inglés) se evaluaron usando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado para alcanzar el deterioro en el EORTC QLQ C30 estatus global de salud/QoL en pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con BV (HR 0.40; 95% CI: 0.22-0.74). Después de 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron una mejoría en el estatus global de salud/QoL comparado con pacientes que recibieron BV, los cuales mostraron un declive (diferencia en los promedios de Cuadrados Mínimos [LS, por sus siglas en inglés] = 8.60; 95% CI: 3.89, 13.31; valor de p de dos colas nominal = 0.0004). Estos resultados deben ser interpretados en el contexto del diseño abierto del estudio y, por tanto, tomarse con precaución.

Carcinoma Urotelial

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/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), o vinflunina 320 mg/m² (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 ochenta y siete por ciento 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 el análisis interino preespecificado, 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 19). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA® y quimioterapia con respecto a PFS. Los resultados de eficacia son resumidos en la Tabla 19.

Tabla 19: 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%)
Cociente 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%)
Cociente 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 Global[‡]		
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%)

* Cociente 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

‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1

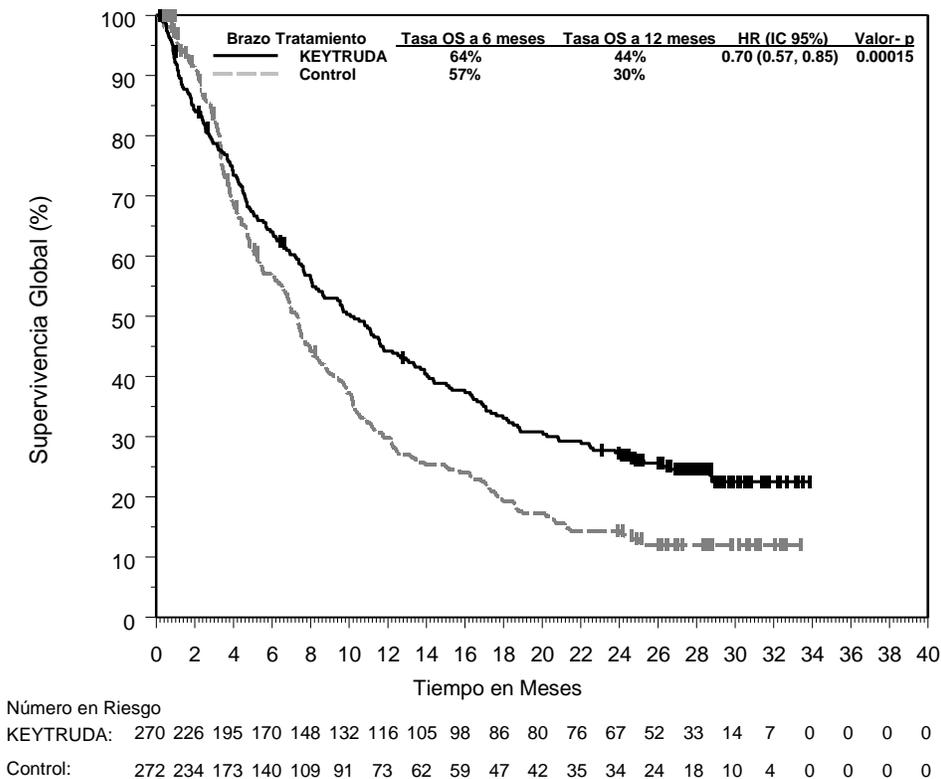
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen

¶ Con base en los pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial
 # Con base en la estimación de Kaplan-Meier

El análisis final de la OS se realizó 13,6 meses después del análisis interino con 419 eventos de pacientes (200 para KEYTRUDA® y 219 para quimioterapia). La mediana de OS fue de 10.1 meses (IC 95%: 8.0, 12.3) para KEYTRUDA® y de 7,3 meses (IC 95%: 6.1, 8.1) para quimioterapia. El HR de OS fue de 0.70 (IC del 95%: 0.57, 0.85; p <0.001). Ver la Figura 17. En el análisis final no hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA® y la quimioterapia con respecto a PFS.

En el análisis final, entre los 57 pacientes que respondieron que recibieron KEYTRUDA® versus 30 pacientes que respondieron 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®, el 84% tuvo respuestas de 6 meses o más y el 68% tuvo respuestas de 12 meses o más (según la estimación de Kaplan-Meier) frente al 47% que tuvo respuestas de 6 meses o más y el 35% tuvo Respuestas de 12 meses o más (según la estimación de Kaplan-Meier) en pacientes que recibieron quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron del 9% y el 12%, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA® frente al 3% y el 8%, respectivamente, en los pacientes que recibieron quimioterapia.

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-045 (Población con Intención de Tratamiento)



Los resultados reportados por los pacientes (PROs, por sus siglas en inglés) fueron evaluados usando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en el EORTC QLQ-C30 estado global de salud/ puntuación QoL para pacientes tratados con Pembrolizumab comparados con la quimioterapia de elección del investigador (HR 0.70; IC del 95% 0.55-0.90). Sobre las 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con Pembrolizumab tenían un puntaje estable del estado global de salud/ puntuación QoL, mientras aquellos tratados con la quimioterapia de elección del investigador, tuvieron una disminución en el estado global de salud/ puntuación QoL. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto de un estudio de diseño abierto y por lo tanto deben ser tomados con precaución.

Cáncer Esofágico

KEYNOTE-590: Primera línea de tratamiento para Cáncer Esofágico/de la Unión Gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico.

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-590, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo, que incluyó 749 pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico. Se requirió que todos los pacientes tuvieran especímenes de tumor para realizar la prueba de PD-L1 en un laboratorio central; el estatus de PD-L1 se determinó usando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes con enfermedad activa autoinmune, con alguna condición médica que requiriera de inmunosupresión, o con adenocarcinoma HER-2 positivo conocido de la unión gastroesofágica fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas vs adenocarcinoma), región geográfica (Asia vs no-Asia), y por estatus de funcionalidad ECOG (0 vs 1).

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

- KEYTRUDA 200 mg en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas, en combinación con cisplatino 80 mg/m² IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos, y 5-FU 800 mg/m² IV por día desde el Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o por administración estándar local de 5-FU, hasta por 24 meses.
- Placebo en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas, en combinación con cisplatino 80 mg/m² IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos, y 5-FU 800 mg/m² IV por día desde el Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o por administración estándar local de 5-FU, hasta por 24 meses.

El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta que se presentara una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA se les permitió continuar con el tratamiento posterior a la progresión de la enfermedad definida por el primer RECIST v1:1 siempre y cuando estuvieran clínicamente estables hasta la confirmación de la progresión de enfermedad con la primera evidencia radiográfica al menos 4 semanas después con estudio de imagen repetido. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estatus del tumor se realizó cada 9 semanas. Las medidas principales de desenlace de eficacia fueron la OS y la PFS y evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST v1:1. Las medidas secundarias de desenlace de eficacia fueron la ORR y la Duración de la Respuesta de acuerdo con RECIST v1:1 y evaluadas por el investigador.

Entre los 749 pacientes en KEYNOTE-590, 286 (38%) tenían tumores ESCC que expresaban PD-L1 con un CPS \geq 10 según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características iniciales de estos 286 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 32 a 89), 42% de 65 años o más; 80% masculino; 22% Blancos y 69% Asiáticos; el 40% y el 60% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El noventa y dos por ciento tenía enfermedad M1.

Las medidas del resultado primarias de eficacia fueron OS y la PFS evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1 en histología de células escamosas, CPS \geq 10 y en todos los pacientes. El

estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en OS y PFS para todas las poblaciones de estudio preespecificadas. En todos los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia, el HR de OS fue de 0,73 (IC del 95%: 0,62 - 0,86) y el HR de PFS fue de 0,65 (IC del 95%: 0,55 - 0,76). Las medidas de resultado de eficacia secundarias fueron ORR y duración de la respuesta, de acuerdo con RECIST 1.1 según la evaluación del investigador. La Tabla 18 resume las medidas clave de eficacia en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 con un CPS \geq 10 en KEYNOTE-590. La curva de Kaplan-Meier para OS y PFS se muestra en las Figuras 18 y 19.

Tabla 18: Resultados de Eficacia para Pembrolizumab más Quimioterapia en KEYNOTE-590 para Tumores ESCC con Expresión PD-L1 (CPS \geq 10)

Criterio de Valoración	Pembrolizumab Quimioterapia con Cisplatino 5-FU n=143	Tratamiento Estándar* n=143
OS		
Número (%) de pacientes con evento	94 (65.7%)	121 (84.6%)
Mediana en meses [†] (IC del 95%)	13.9 (11.1, 17.7)	8.8 (7.8, 10.5)
Cociente de riesgo [‡] (IC del 95%)	0.57 (0.43, 0.75)	
Valor de p [§]	< 0.0001	
PFS[¶]		
Número (%) de pacientes con evento	109 (76.2)	127 (88.8)
Mediana en meses [†] (IC del 95%)	7.3 (6.2, 8.2)	5.4 (4.2, 6.0)
Cociente de riesgo [‡] (IC del 95%)	0.53 (0.40, 0.69)	
Valor de p [§]	< 0.0001	
Tasa de Respuesta Global[¶]		
Tasa de Respuesta Global [§] (IC del 95%)	51.0 (42.6, 59.5)	28.0 (20.8, 36.1)
Respuesta Completa	7.0%	2.1%
Respuesta Parcial	44.1%	25.9%
Valor de p [#]	< 0.0001	
Duración de la Respuesta^{¶, p}		
Mediana en meses (rango)	10.4 (2.2+, 28.9+)	4.4 (1.5+, 25.0+)
% con duración \geq 6 meses [†]	84.2%	45.9%
% con duración \geq 12 meses [†]	45.3%	22.3%
% con duración \geq 18 meses [†]	33.3%	11.1%

* Cisplatino y 5-FU

† Basado en la estimación Kaplan-Meier

‡ Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

§ Valor de p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por región geográfica (Asia versus el resto del Mundo) e histología del tumor (Adenocarcinoma versus carcinoma de células escamosas) y estado funcional ECOG (0 versus 1)

¶ Evaluado por el investigador usando RECIST 1.1

Valor p unilateral para la prueba. H0: diferencia en % = 0 versus H1: diferencia en % > 0

p Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590 para ESCC con Expresión PD-L1 (CPS \geq 10)

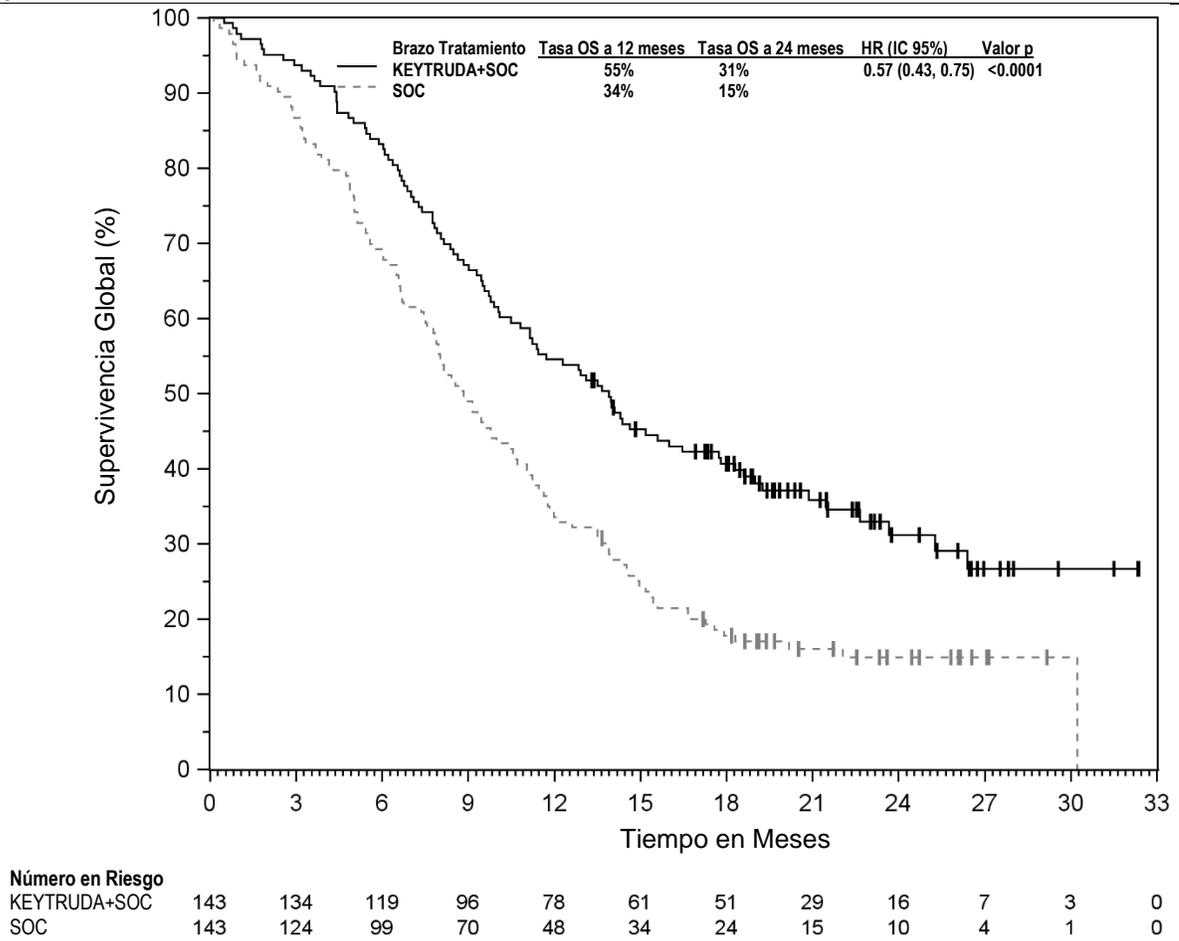
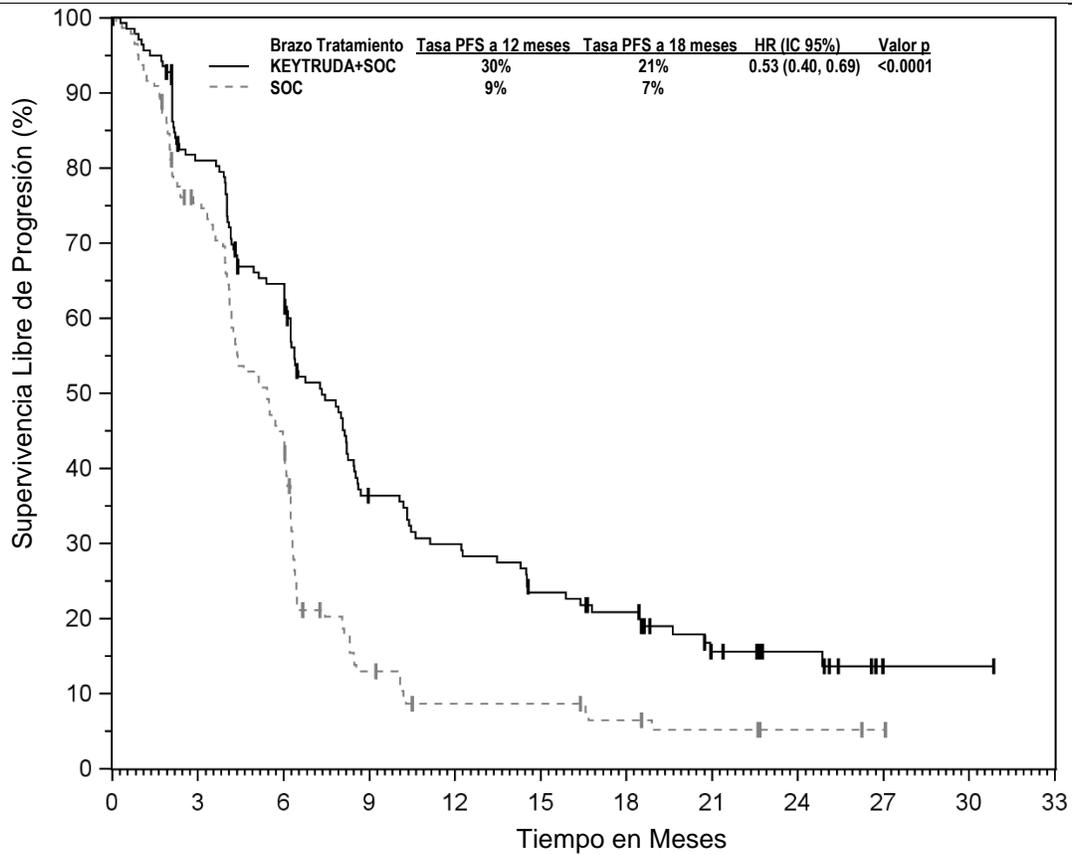


Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590 para ECSS con Expresión PD-L1 (CPS ≥ 10)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA+SOC	143	109	85	45	37	28	23	12	8	1	1	0
SOC	143	104	60	16	9	9	6	4	2	1	0	0

KEYNOTE-181: Estudio controlado en pacientes con cáncer esofágico tratados previamente con terapia sistémica

La eficacia de KEYTRUDA® se investigó en KEYNOTE-181, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo, que incluyó a 628 pacientes con cáncer esofágico que progresaron estando bajo o después de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA® cada 3 semanas (N=314) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados intravenosamente: 80-100 mg/m² de paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas (N=145), 75 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas (N=78), o 180 mg/m² de irinotecan cada 2 semanas (N=73). El tratamiento continuó hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer bajo tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión subsecuente de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estatus tumoral se realizó cada 9 semanas. La medida principal de desenlace de eficacia fue OS. Medidas adicionales de eficacia fueron PFS,

ORR y duración de la respuesta de acuerdo con RECIST 1.1, según lo evaluado por la revisión central independiente de forma ciega.

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

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con CPS ≥10 aleatorizados a monoterapia con KEYTRUDA®, en comparación con quimioterapia. La Tabla 20 resume las mediciones clave de eficacia para la población CPS ≥10. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS para la población CPS≥10 se muestran en las Figuras 20 y 21.

Tabla 20: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Esofágico con CPS ≥ 10 de Expresión de PD-L1

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=107	Quimioterapia n=115
OS		
Número (%) de pacientes con evento	87 (81%)	103 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	9.3 (6.6, 12.5)	6.7 (5.1, 8.2)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.93)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.0074	
PFS†		
Número (%) de pacientes con evento	96 (90%)	107 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.6 (2.1, 4.1)	3.0 (2.1, 3.7)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0.73 (0.54, 0.97)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.015	
Tasa de Respuesta Global‡		
ORR % (IC del 95%)	22% (14, 31)	6% (3, 12)
Tasa de Respuesta Completa	4%	1%
Tasa de Respuesta Parcial	18%	5%
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	0.0006	
Duración de la Respuesta‡§		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	9.3 (2.1+, 22.6+)	7.7 (4.3, 16.8+)
% de pacientes con duración ≥6 meses†	77%	57%

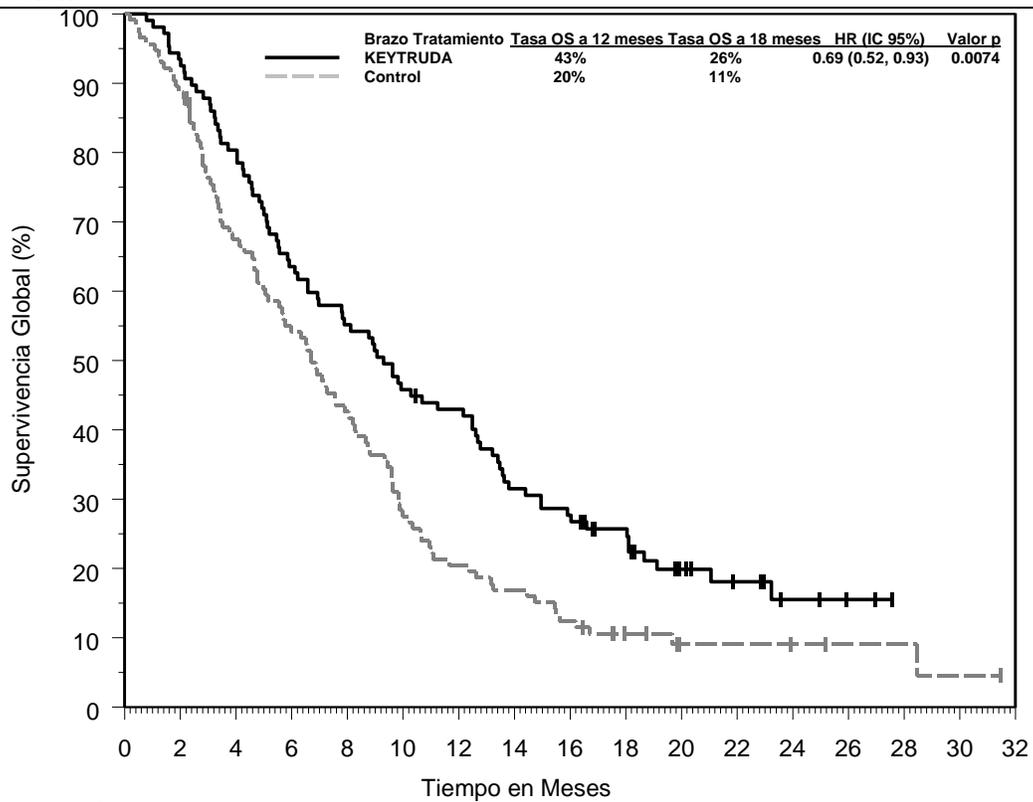
* Con base en el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado

† Con base en la estimación Kaplan-Meier

‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1

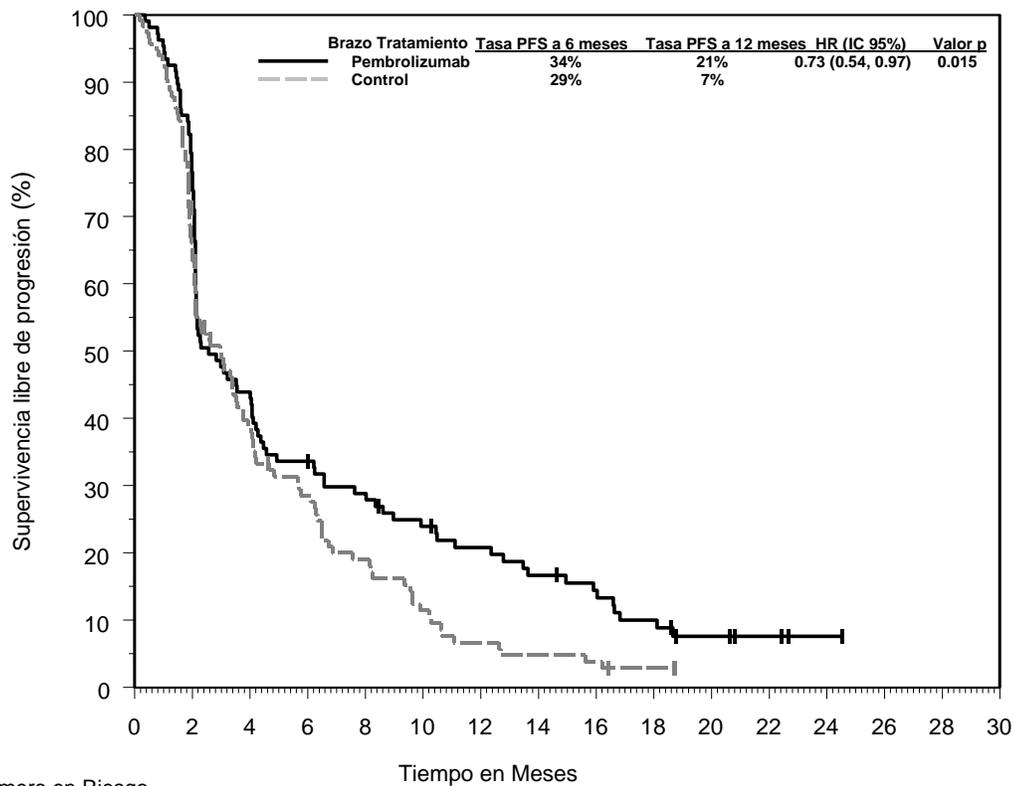
§ Con base en pacientes con una mejor respuesta global, confirmado como respuesta completa o respuesta parcial

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)



Número en Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
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 21: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)



Número en Riesgo	Tiempo en Meses														
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

Cáncer Colorrectal

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA® en KEYNOTE-177, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo que reclutó a 307 pacientes con CRC MSI-H o dMMR, no resecable o metastásico, sin tratamiento previo. El estatus MSI o dMMR del tumor se determinó localmente usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. Los pacientes con enfermedades autoinmunes o con alguna condición médica que requiriera inmunosupresión fueron inelegibles.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir KEYTRUDA® 200 mg IV cada 3 semanas o uno de los siguientes esquemas de quimioterapia, escogida por el investigador, administrada intravenosamente cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin, y FU) o mFOLFOX6 en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (o levoleucovorina 200 mg/m²), y FU 400 mg/m² en bolo en el Día 1, seguido por FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/Kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m² cada semana.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, y FU) o FOLFIRI en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: irinotecan 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (o levoleucovorina 200 mg/m²), y FU 400 mg/m² en bolo en el Día 1, seguido por FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/Kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m² cada semana.

El tratamiento con KEYTRUDA® o quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 y determinada por el investigador, o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con KEYTRUDA® sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estatus del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes que se aleatorizaron al grupo de quimioterapia se les ofreció la opción de cambiar al tratamiento con KEYTRUDA® al momento de la progresión de la enfermedad. Los criterios de desenlace primarios de eficacia fueron PFS evaluada por BCIR de acuerdo con RECIST v1.1. Los criterios de desenlace secundarios fueron ORR y Duración de la Respuesta.

Un total de 307 pacientes fueron reclutados y aleatorizados para recibir KEYTRUDA® (n=153) o quimioterapia (n=154). Las características a nivel basal de estos 307 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 24 a 93), 47% de 65 años o mayores; 50% varones; 75% Blancos y 16% Asiáticos; 52% tuvieron PS por ECOG de 0 y 48% tuvieron PS por ECOG de 1. Estatus de mutación: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Para 143 pacientes tratados con quimioterapia, 56% recibieron mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab y 44% recibieron FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab.

El estudio clínico demostró una mejoría estadísticamente significativa en PFS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA® comparado con quimioterapia. La mediana de seguimiento fue de 27.6 meses (rango: 0.2 a 48.3 meses). La Tabla 21 y la Figura 22 resumen las principales variables de eficacia para KEYNOTE-177.

Tabla 21: Resultados de Eficacia para Primera Línea de Tratamiento en Pacientes con CRC MSI-H en KEYNOTE-177

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

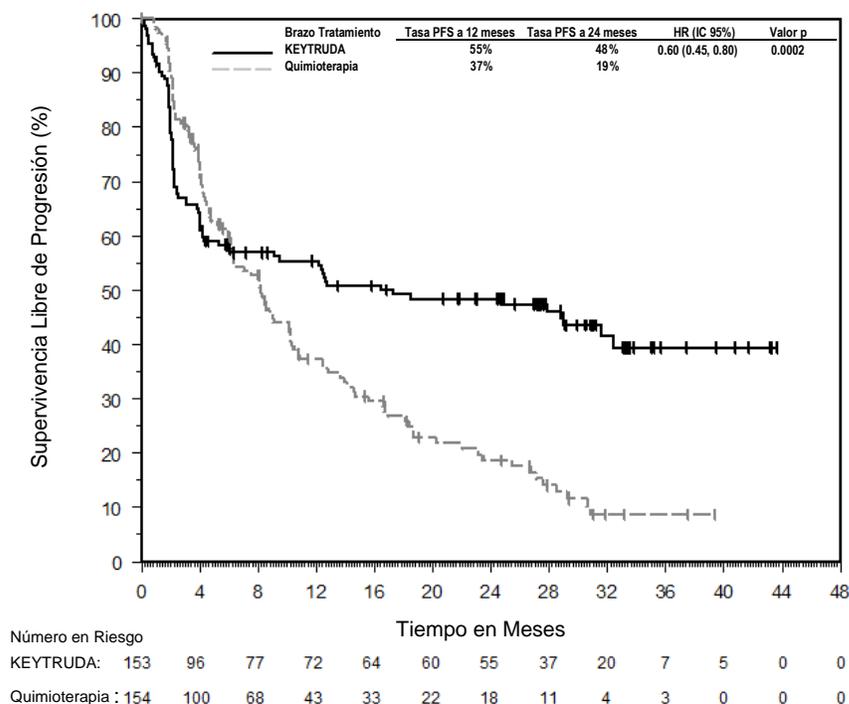
* Basado en el modelo de regresión de Cox

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Basado en estimación de Kaplan-Meier

NR=No alcanzado

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-177 (población con intención de tratar)



Los análisis exploratorios de los desenlaces reportados por los pacientes (PROs) usando EORTC QLQ-C30 muestran mejoría en el estatus de salud global/calidad de vida, funcionalidad (p. ej., física, de rol, social) y fatiga en pacientes tratados con KEYTRUDA® comparado con un declive para pacientes tratados con quimioterapia en la Semana 18 preespecificada. Las mejorías observadas desde el nivel basal en estatus de salud global/calidad de vida continuaron hasta la Semana 45 para pacientes tratados con KEYTRUDA®. Adicionalmente, se observó prolongación del tiempo para alcanzar el deterioro en el estatus de salud global/QoL (HR 0.61; 95% IC 0.38-0.98), en la funcionalidad física (HR 0.50; 95% IC 0.32-0.81) y en la funcionalidad social (HR 0.53; 95% IC 0.32-0.87), y en la fatiga (HR 0.48; 95% IC 0.33-0.69) para pacientes tratados con KEYTRUDA® en comparación con quimioterapia. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto del diseño abierto del estudio y, por tanto, tomarse con precaución.

Carcinoma de Células Renales

KEYNOTE-426: Estudio controlado de terapia en combinación en pacientes con RCC avanzado que no recibieron tratamiento previo

La eficacia de KEYTRUDA® en combinación con axitinib se investigó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con activo, KEYNOTE-426, realizado en pacientes con RCC avanzado, independientemente del estatus PD-L1 del tumor y las categorías de grupos de riesgo del Consorcio de Bases de Datos internacional de RCC Metastásico (IMDC, por sus siglas en Inglés). El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por categorías de riesgo (favorable versus intermedio versus pobre) y región geográfica (América del Norte versus Europa Occidental versus "Resto del mundo"). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA® 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados con el tratamiento > a Grado 2 con axitinib y con presión arterial bien controlada de $\leq 150/90$ mm Hg, se les permitió un aumento de la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió la escalación de la dosis de axitinib 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.
- Sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego fuera del tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA® y axitinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 verificada por BICR o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable o para KEYTRUDA®, un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA® y axitinib se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y el investigador consideró que se obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 54, y luego cada 12 semanas de ahí en adelante. Se realizaron pruebas de laboratorio de química sanguínea y hematología en cada ciclo.

Entre los 861 pacientes en KEYNOTE-426 (432 pacientes en el brazo de combinación KEYTRUDA® y 429 en el brazo de sunitinib), las características basales fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% masculino; 79% Blancos y 16% Asiáticos; el 99.9% tuvo una puntuación de rendimiento de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés) de $\geq 70\%$; la distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 31% favorable, 56% intermedia y 13% pobre.

Las medidas primarias de los resultados de eficacia fueron OS y PFS (según lo evaluado por BICR según RECIST 1.1). Las medidas de eficacia secundarias fueron ORR y duración de la respuesta, según lo 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 22 resume las medidas de eficacia clave. Las mejoras en OS, PFS y ORR se mostraron de manera consistente en todos los subgrupos analizados, incluidos los subgrupos según la categoría de riesgo IMDC y el estatus de expresión de PD-L1 del tumor.

Tabla 22: Respuesta a KEYTRUDA® y Axitinib en pacientes con RCC avanzado en KEYNOTE-426

Criterio de Valoración	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)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0.53 (0.38, 0.74)	
Valor de p [†]	0.00005	
Tasa de OS a los 12-meses (IC del 95%)	90% (86, 92)	78% (74, 82)
Tasa de OS a los 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)
Cociente de riesgo* (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%)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

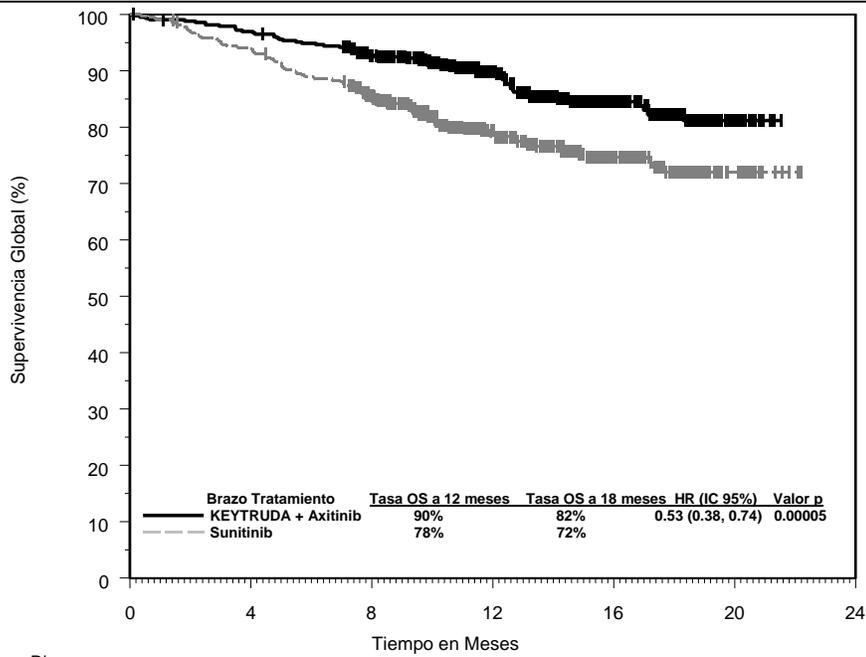
‡ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global, confirmada como respuesta completa o parcial

§ Basado en el método estratificado Miettinen y Nurminen por el grupo de riesgo IMDC y región geográfica

¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier

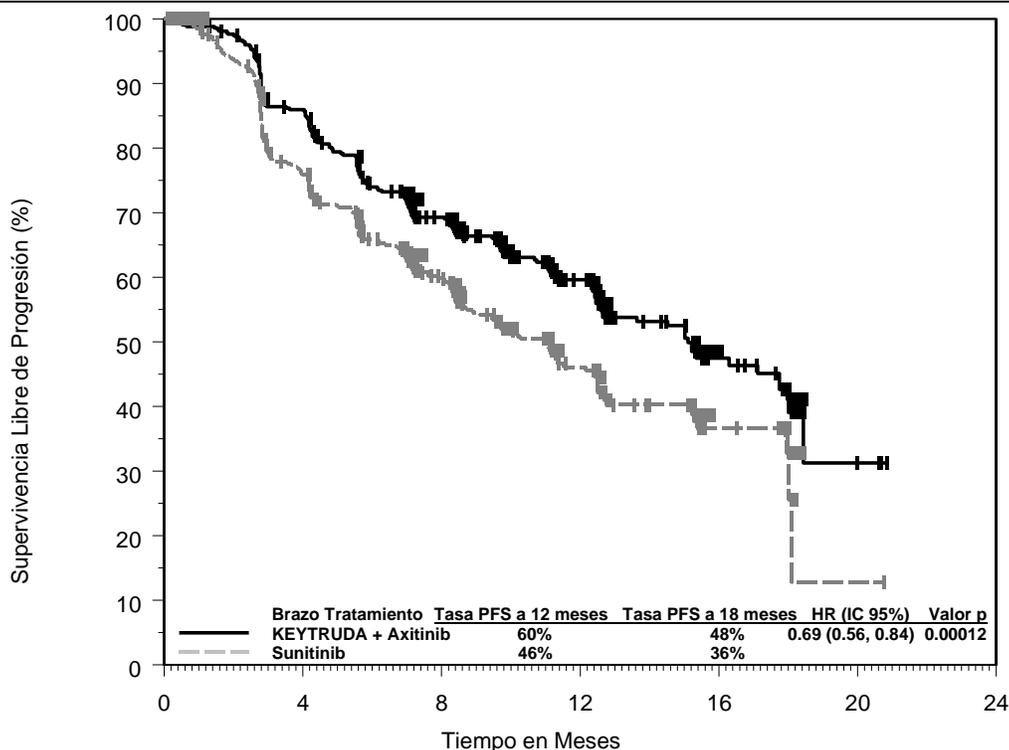
NA = no disponible

Figura 23: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratamiento)



Número en Riesgo	0	4	8	12	16	20	24
KEYTRUDA + Axitinib:	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib:	429	401	341	211	110	20	0

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratamiento)



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

Cáncer de mama triple negativo

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

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, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, independientemente de la expresión del tumor PD-L1, 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 fueron inelegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel vs. gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 tumoral (CPS ≥1 vs. CPS <1) según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí vs. no).

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

- KEYTRUDA® 200 mg el Día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m² los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2 mg/mL/min los Días 1 y 8 cada 21 días.
- Placebo el Día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m² los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2 mg/mL/min los Días 1 y 8 cada 21 días.

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

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

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

Las medidas de resultado de eficacia primaria duales fueron PFS según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1 y OS. Las medidas de resultado de eficacia secundarias fueron ORR y duración de la respuesta según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS en su análisis interino preespecificado (HR 0.65; IC del 95%: 0.49, 0.86; Valor p 0.0012) y de OS en el análisis final en pacientes con expresión PD-L1 tumoral CPS ≥ 10 aleatorizados al brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia. La Tabla 23 resume los resultados de eficacia claves y las Figuras 24 y 25 muestran las curvas de Kaplan-Meier para PFS y OS con base en el análisis final con una mediana de tiempo de seguimiento de 20.2 meses (rango: 0.3 a 53.1 meses) para pacientes con expresión PD-L1 tumoral CPS ≥ 10 .

Tabla 23: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC Localmente Recurrente No Resecable o Metastásico con Expresión PD-L1 CPS ≥ 10 en KEYNOTE-355

Criterio de Valoración	KEYTRUDA® con quimioterapia* n=220	Placebo con quimioterapia* n=103
PFS†		
Número de pacientes con evento (%)	144 (65%)	81 (79%)
Cociente de riesgo‡ (IC del 95%)	0.66 (0.50, 0.88)	
Valor de p§	0.0018	
Mediana en meses (IC del 95%)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
OS		
Número de pacientes con evento (%)	155 (70%)	84 (82%)
Cociente de riesgo‡ (IC del 95%)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor de p¶	0.0093	
Mediana en meses (IC del 95%)	23.0 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Tasa de Respuesta Global †		
ORR (IC del 95%)	53% (46, 60)	41% (31, 51)
Respuesta Completa	17%	14%
Respuesta Parcial	36%	27%
Duración de la Respuesta†		
Mediana en meses (rango)	12.8 (1.6+, 45.9+)	7.3 (1.5, 46.6+)
% con duración ≥ 6 meses#	82%	60%
% con duración ≥ 12 meses#	56%	38%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino

† Evaluado por BICR usando RECIST 1.1

‡ Basado en el modelo de regresión 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 vs. no)

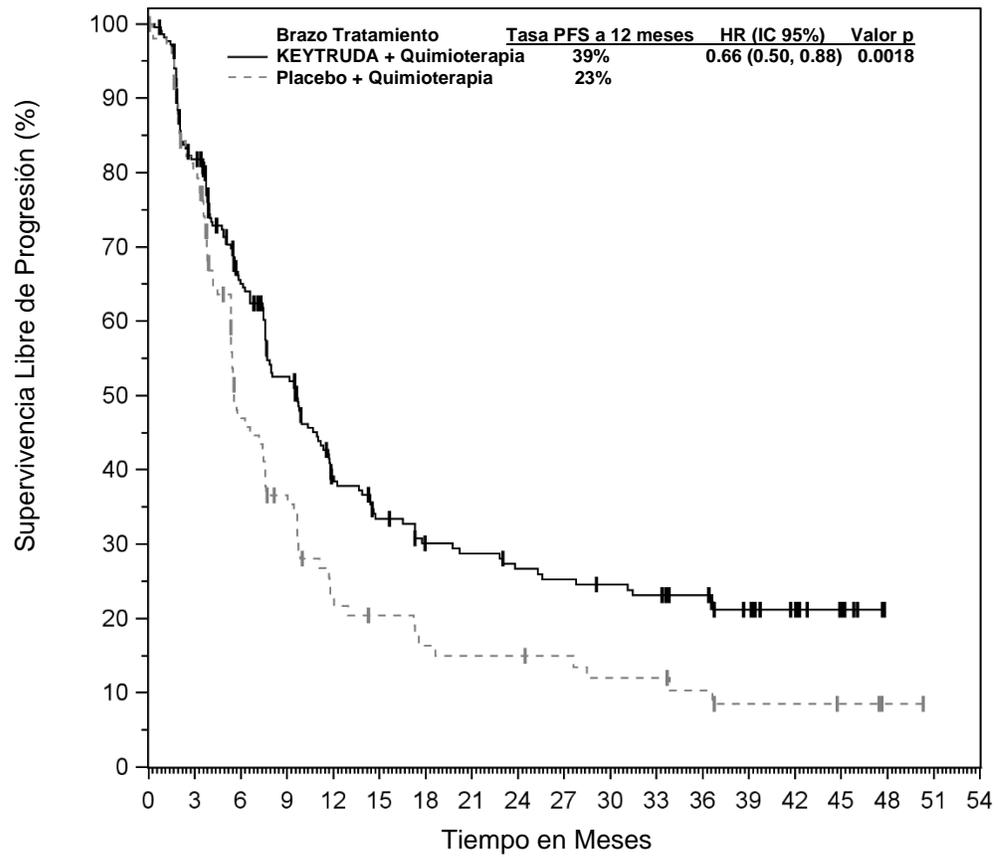
§ Valor de p nominal basado en una prueba de rango logarítmico estratificado por quimioterapia en el estudio (taxano versus gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no). En el análisis interino preespecificado de PFS (mediana de tiempo de seguimiento de 19.2 meses), se logró una superioridad estadísticamente significativa para la PFS comparando pembrolizumab / quimioterapia con placebo / quimioterapia Valor p 0.0012.

¶ Valor de p unilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificado por la quimioterapia en el estudio (taxano vs. gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no). Los resultados de OS cumplieron con el límite de eficacia preespecificado de 0.0113 para significación estadística.

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

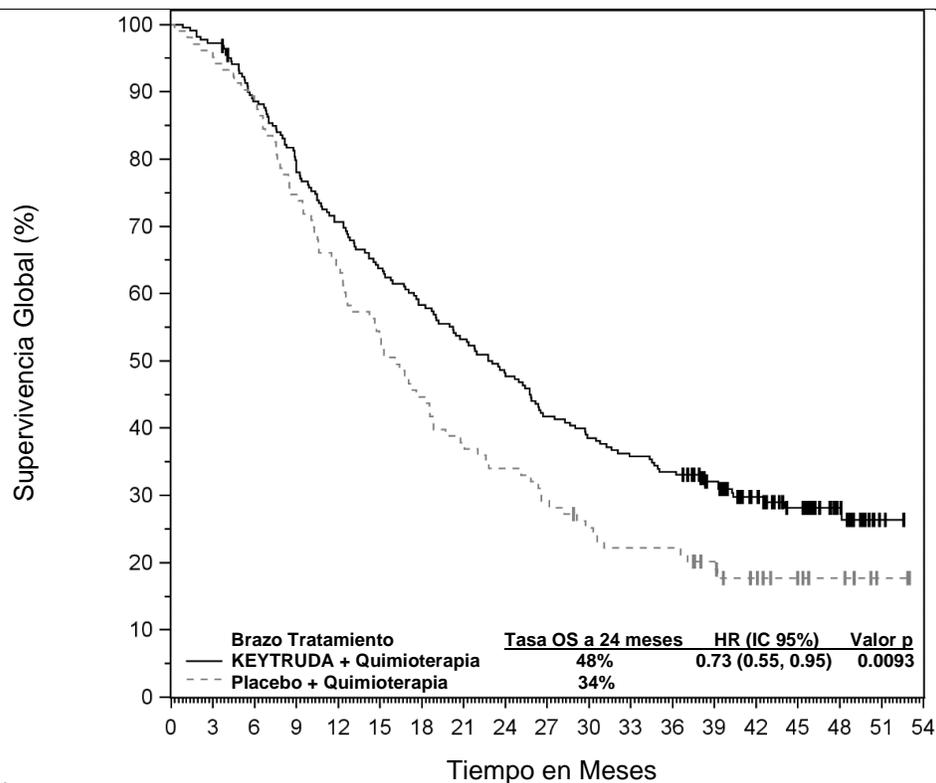
+ Indica que no hay enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad

Figura 25: Curva de Kaplan Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
KEYTRUDA + Quimioterapia	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + Quimioterapia	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Figura 26: Curva de Kaplan Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



Número en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
KEYTRUDA + Quimioterapia	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Quimioterapia	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

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 con 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 2034 pacientes evaluables dieron positivo para anticuerpos contra pembrolizumab, de los cuales 9 pacientes (0.4%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra Pembrolizumab. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético o de seguridad alterado con el desarrollo de anticuerpos de unión o neutralizantes anti-pembrolizumab.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase Terapéutica

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

10.2 Mecanismo de Acción

El PD-1 es un receptor de control de la respuesta inmune que limita la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos. La vía de PD-1 es un punto de control inmunológico que puede ser comprometido por las células tumorales para inhibir la vigilancia inmunológica de las células T activas. KEYTRUDA® es un anticuerpo de alta afinidad contra PD-1, que ejerce bloqueo dual de ligandos de la vía del PD-1, incluyendo PD-L1 y PD-L2 en células presentadoras de antígeno o en células tumorales.

Inyección

Al inhibir la unión del receptor PD-1 a sus ligandos, KEYTRUDA® reactiva los linfocitos T citotóxicos específicos de tumores en el microambiente tumoral y reactiva la inmunidad antitumoral.

10.3 Farmacodinamia

Según el modelo de las relaciones dosis / exposición para la eficacia y la seguridad de pembrolizumab, no existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia y la 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 KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 semanas o 3 semanas, se observó un aumento en el porcentaje de linfocitos T activados CD4+ y CD8+ (es decir, HLA-DR+), después del tratamiento con todas las dosis y esquemas, sin un aumento en el número de linfocitos T circulantes.

10.4 Farmacocinética

La farmacocinética de pembrolizumab fue estudiada en 2993 pacientes con varios tipos de cáncer, quienes 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 entre todas las indicaciones.

Absorción

KEYTRUDA® se administra por vía IV y por lo tanto es inmediata y completamente biodisponible.

Distribución

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 era de esperarse para un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una manera específica.

Metabolismo

El pembrolizumab es catabolizado 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, en comparación con la primera dosis (252 mL/día [CV%: 37%]); esta disminución en la eliminación con el tiempo no se considera clínicamente importante. El valor de la media geométrica (CV%) para la vida media ($t_{1/2}$) 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 3 semanas y la acumulación sistémica fue de 2.1 veces. La concentración máxima (C_{max}), la concentración mínima (C_{min}) y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC_{ss}) en estado de equilibrio de pembrolizumab incrementó la dosis de manera proporcional en el rango de dosis de 2 a 10 mg/Kg cada 3 semanas.

Poblaciones Especiales

En el análisis farmacocinético poblacional, se evaluaron los efectos de varias co-variables sobre la farmacocinética de pembrolizumab. Los siguientes factores no tuvieron ningún efecto clínicamente importante en 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 soporta el uso, ya sea de dosis fija o dosis basada en el peso corporal, para proveer un control adecuado y similar de la exposición.

Insuficiencia Renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la depuración de pembrolizumab mediante el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con insuficiencia renal leve (Tasa de Filtración Glomerular, GFR por sus siglas en inglés, <90 y ≥60 mL/min/1.73 m²) o moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1.73 m²) en comparación con los pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1.73 m²). 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. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR <30 y ≥15 mL/min/1.73 m²). [Ver Dosis y Administración (2.4).]

Insuficiencia Hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre la depuración de pembrolizumab mediante el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BT) 1.0 a 1.5 veces el LSN o AST >LSN, como se define utilizando los criterios de insuficiencia hepática del National Cancer Institute) en comparación con pacientes con función hepática normal (BT y AST ≤LSN). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT >1.5 a 3 veces el LSN y cualquier AST) o insuficiencia hepática grave (BT >3 veces el LSN y cualquier AST). [Ver Dosis y Administración (2.5).]

PARTE IV: INFORMACIÓN NO CLÍNICA

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

11.1 Toxicidad Crónica

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 1 mes y 6 meses en monos *Cynomolgus*, a los cuales se administraron dosis IV 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 período sin tratamiento de 4 meses. No se observaron hallazgos toxicológicamente importantes y en ambos estudios, el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) en ambos estudios fue ≥200 mg/Kg, lo cual produjo múltiplos de exposición de 19 y 94 veces la exposición en humanos a dosis de 10 y 2 mg/Kg, respectivamente. El múltiplo de exposición entre NOAEL y una dosis humana de 200 mg fue de 74.

11.2 Carcinogénesis

El potencial carcinogénico de pembrolizumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

11.3 Mutagénesis

No se ha evaluado el potencial genotóxico de pembrolizumab.

11.4 Reproducción

No se han realizado estudios de reproducción en animales con KEYTRUDA®. La función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, al mantener la tolerancia inmune al feto. Se ha demostrado, en modelos murinos de gestación, que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y resulta en un incremento de las pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial de que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento en las tasas de aborto o en el nacimiento de fetos muertos.

11.5 Desarrollo

No se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo con pembrolizumab. No hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en los monos basados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 1 mes y 6 meses.

PARTE V: INFORMACIÓN QUÍMICA, DE MANUFACTURA Y CONTROLES (CMC)

12. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

13. FORMA FARMACÉUTICA

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.

14. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

14.1 Química

Keytruda (pembrolizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado selectivo diseñado para bloquear la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Pembrolizumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa con un peso molecular aproximado de 149 kDa.

14.2 Composición

Principio Activo

Pembrolizumab

Componentes Inactivos (Lista de excipientes)

L-histidina

L-histidina hidrocloreto monohidrato

Sacarosa

Polisorbato 80

Agua para inyección

14.3 Almacenamiento

Conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F).

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

15. PRESENTACIÓN

Cada Vial con 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab. Venta Bajo Fórmula Facultativa. Vía de administración: Intravenosa. Caja con un vial con 4 mL de solución inyectable. Reg. San. INVIMA 2017MBT – 0017599

16. FECHA DE REVISIÓN

Este documento fue revisado por última vez el 18-Julio-2022