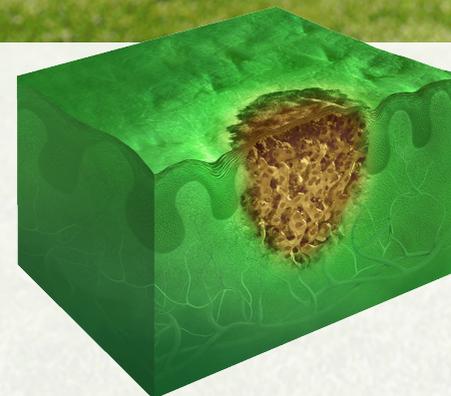


KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab) Solución
inyectable 100 mg

Una llave para el futuro
de sus pacientes con
melanoma en adyuvancia
PUEDE SER POSIBLE

5 años de seguimiento
del **KEYNOTE-054**.¹



**MÁS
AMANECERES**

**PUEDEN SER
POSIBLES PARA
SUS PACIENTES**



ESTUDIO KN-054

EFICACIA

TOLERABILIDAD

REACCIONES ADVERSAS

DOSIFICACIÓN

REFERENCIAS
ABREVIATURAS

KEYTRUDA[®] está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos que se han sometido a una resección completa.²

KEYNOTE-054

Estudio de seguimiento a 5 años **en pacientes con melanoma con afectación en ganglios linfáticos después de una resección completa.**¹



Se reportaron los resultados de **supervivencia libre de recurrencia (RFS)** y **supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS)** en una mediana de seguimiento de 4.9 años.¹

DISEÑO DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS
DE LOS PACIENTES

Diseño del estudio KEYNOTE-054.²⁻⁵



Diseño del estudio KEYNOTE-054.²⁻⁵

El estudio clínico KEYNOTE-054, realizado en colaboración con la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), evaluó a KEYTRUDA[®] en comparación con placebo (observación) después de la resección quirúrgica del melanoma en estadio III, así como la reexposición del anti-PD-1 (diseño de cruce).^{2,3}

Estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio IIIA completamente resecado (metástasis a ganglios linfáticos >1mm), IIIB o IIIC de acuerdo con el Comité, Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) 7a ed. Un total de 1,019 pacientes adultos fueron distribuidos al azar (1:1) para recibir KEYTRUDA[®] 200 mg cada 3 semanas (n=514) o placebo (n=505) hasta por 1 año o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes deben someterse a una disección de ganglios linfáticos y, si está indicado, radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. La medida de resultado de eficacia primaria fue la supervivencia libre de recurrencia (RFS) evaluada por el investigador en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos. Los principales objetivos finales secundarios fueron evaluar prospectivamente si la terapia adyuvante posoperatoria con KEYTRUDA[®] mejora la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) en comparación con placebo en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos.^{2,3}

KEYNOTE-054 estudiado en el melanoma en estadio IIIA (metástasis a ganglios linfáticos >1 mm), estadio IIIB y estadio IIIC ^{2,3,a}

- KEYTRUDA[®] se estudió en un amplio espectro de pacientes con melanoma no metastásico con afectación ganglionar independientemente del estado de ulceración, la expresión de PD-L1 o el estado de mutación de BRAF.

^a Estadificación de acuerdo con AJCC 7a ed.



Características de los pacientes²



Características iniciales	KEYNOTE-054 (N=1,019)
Edad	
Mediana de edad	54 años
≥65 años	25%
Sexo	
Hombres	62%
Mujeres	38%
ECOG PS	
ECOG PS de 0	94%
ECOG PS de 1	6%
Estadio de la enfermedad	
Estadio IIIA	16%
Estadio IIIB	46%
Estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos)	18%
Estadio IIIC (≥4 ganglios linfáticos positivos)	20%
Estado de mutación de BRAF	
BRAF V600 mutación positiva	50%
BRAF de tipo salvaje	44%
Expresión de PD-L1	
PD-L1 positivo (TPS ≥1%)*	84%

*De acuerdo a un ensayo de uso exclusivo en investigación (IUO).

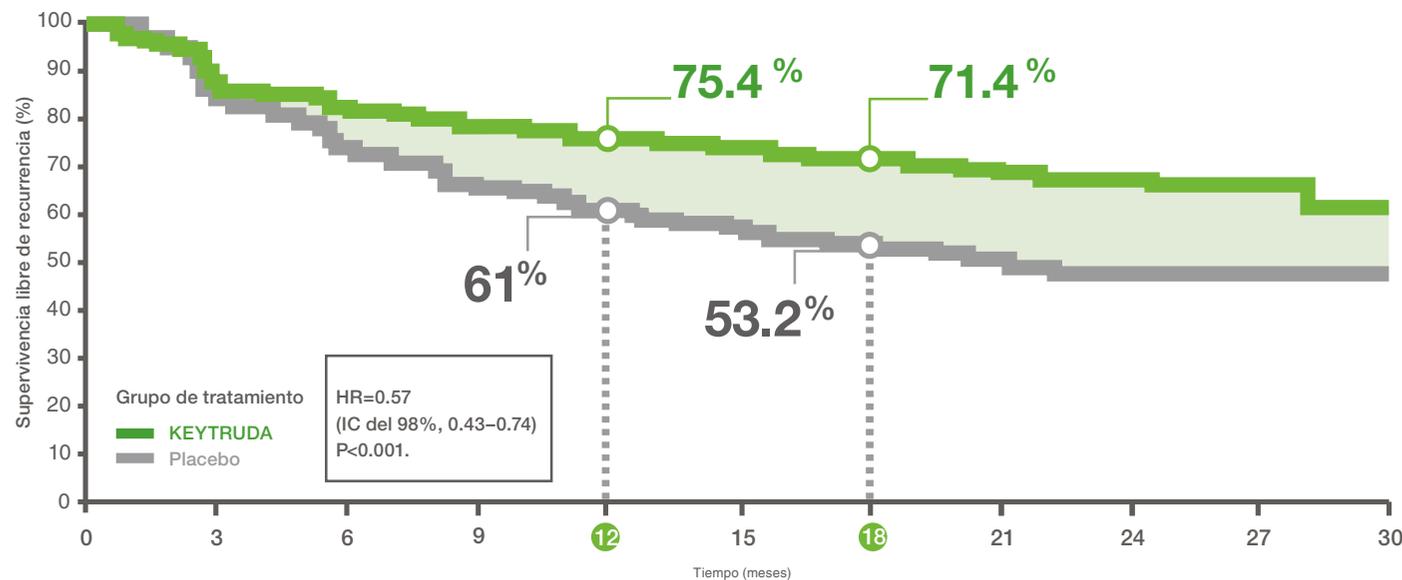
RFS-ITT A 15.1 MESES

RFS-ITT A 4.9 AÑOS

DMFS-ITT A 4.9 AÑOS

La tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 1 año y 18 meses fueron del **75.4%** y el **71.4%** con KEYTRUDA vs. el 61% y el 53.2% con placebo.⁵

Estimados Kaplan Meier de RFS⁵



KEYTRUDA	514	439	413	393	375	362	340	207	92	25	3
Placebo	505	415	363	323	300	283	251	164	63	18	2

- Basado en los estimados Kaplan-Meier, las tasas de supervivencia libre de recurrencia a 1 año y 18 meses fueron del **75.4%** y el **71.4%** con KEYTRUDA[®] respectivamente, vs. el 61% y el 53.2% con placebo.⁵
- KEYTRUDA[®] logró una reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte del 43% en comparación con el placebo (HR=0.57 [IC del 98%, 0.43-0.74]; P<0.001⁵)
- La mediana de seguimiento fue de 15.1 meses.⁵

En el presente análisis no se reportaron resultados de DMFS. El estudio EORTC 1325 (KEYNOTE-054) continuó con sus objetivos secundarios, la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) y la supervivencia global (OS).⁵

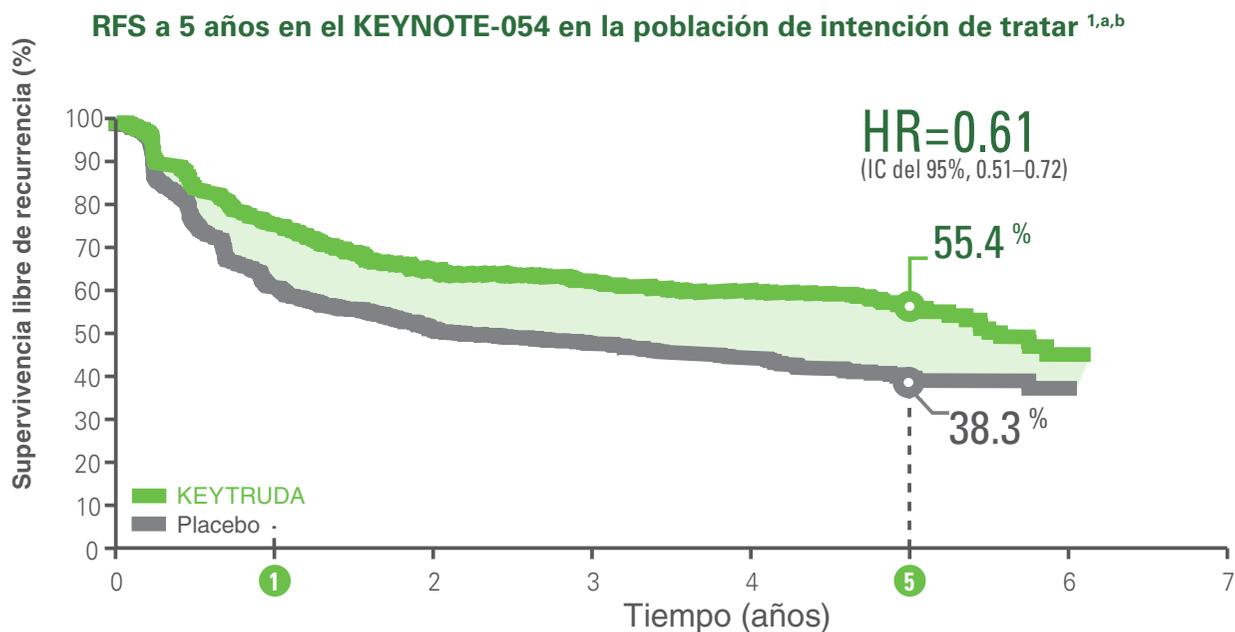
^a La RFS se definió como el tiempo entre la fecha de la distribución al azar y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o a distancia) o muerte, lo que ocurriera primero.⁵

RFS-ITT A 15.1 MESES

RFS-ITT A 4.9 AÑOS

DMFS-ITT A 4.9 AÑOS

La tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 5 años fue del **55.4%** con KEYTRUDA[®] vs. **38.3%** con placebo.¹



KEYTRUDA	514	377	336	305	272	92	4	0
Placebo	505	297	225	208	193	70	5	0

^aLa RFS se estimó mediante el método de Kaplan-Meier¹

^bLa HR y su IC se estimaron utilizando el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox por etapa proporcionada a la distribución al azar.¹

- Eventos observados: 228/514 (44.4%) con KEYTRUDA[®] y 304/505 (60.2%) con placebo.¹
- Basado en los estimados de Kaplan-Meier la tasa de RFS a 5 años fue de 55.4% para los pacientes que recibieron KEYTRUDA[®] y de 38.3% para los que recibieron placebo.¹
- La mediana de seguimiento fue de 4.9 años.¹

LIMITACIÓN: No se planificó ninguna prueba estadística formal para el análisis *post-hoc* con una mediana de seguimiento de 4.9 años y, por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones.¹

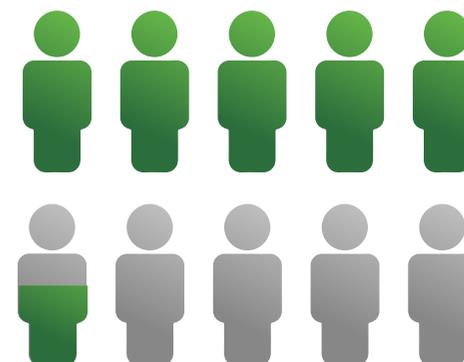
Seguimiento a largo plazo de la tasa de RFS^{1,3}

Tiempo (meses)	KEYTRUDA [®]	Placebo
12	75.3%	60%
24	68.0%	46.9%
36	63.7%	43.5%
42	59.8%	41.4%
60	55.4%	38.3%

APROXIMADAMENTE

**6 DE CADA 10
PACIENTES**

TRATADOS CON KEYTRUDA[®]
**SOBREVIVIERON
SIN RECURRENCIA A
5 AÑOS
DE TRATAMIENTO**



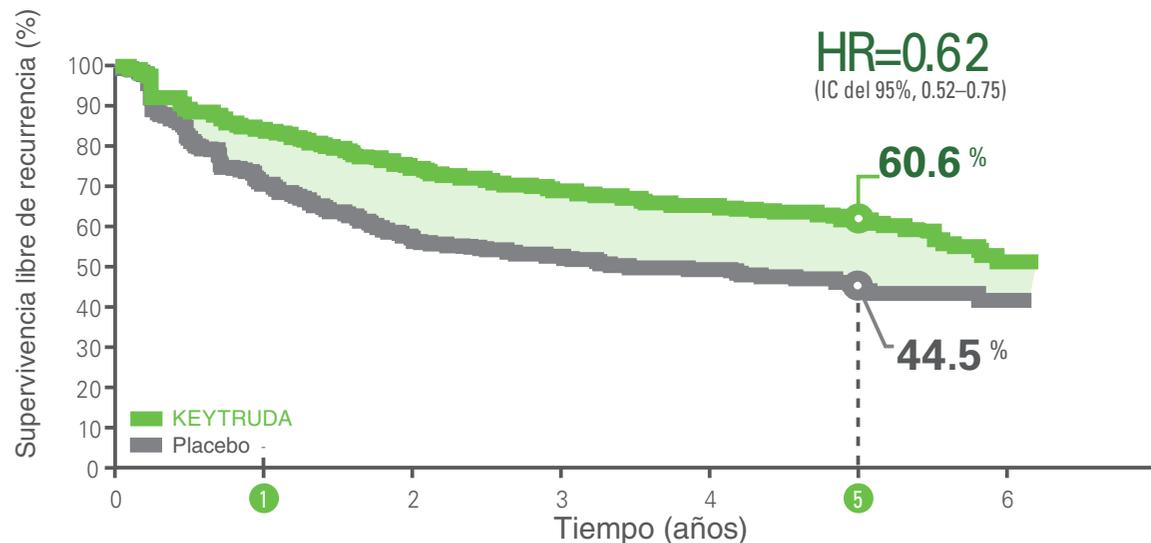
RFS-ITT A 15.1 MESES

RFS-ITT A 4.9 MESES

DMFS-ITT A 4.9 AÑOS

La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia (**DMFS**) a **5 años** fue del **60.6%** con KEYTRUDA[®] vs. **44.5%** con placebo.¹

DMFS a 5 años en el KEYNOTE-054 en la población por intención de tratar^{1,a,b}



KEYTRUDA	514	409	357	320	288	99	5	0
Placebo	505	341	266	239	220	84	5	0

^aLa RFS se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.¹

^bLa HR y su IC se estimaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por el estado proporcionado en la distribución al azar.¹

- Eventos observados: 201/514 (39.1%) con KEYTRUDA[®] y 269/505 (53.3%) con placebo.¹
- Basado en los estimados de Kaplan-Meier la tasa de DMFS a 5 años fue de 60.6% para los pacientes que KEYTRUDA[®] y de 44.5% para los que recibieron placebo.¹
- La mediana de seguimiento fue de 4.9 años.¹

LIMITACIÓN: no se planificó ninguna prueba estadística formal para el análisis *post-hoc* con una mediana de seguimiento de 4.9 años y, por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones.

Seguimiento a largo plazo de la tasa de DMFS^{1,3}

Tiempo (meses)	KEYTRUDA [®]	Placebo
12	82.8%	69.8%
24	73.5%	56.0%
36	68.2%	51.5%
42	65.3%	49.4%
60	60.6%	44.5%

APROXIMADAMENTE

6 DE CADA 10
PACIENTES

TRATADOS CON KEYTRUDA[®]
SOBREVIVIERON
SIN RECURRENCIA A
5 AÑOS
DE TRATAMIENTO



Perfil de tolerabilidad²

Entre 1,019 pacientes con melanoma resecao en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecao o metastásico o NSCLC.

Eventos adversos: los eventos adversos más comunes que ocurrieron en los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA incluyen artralgia, dolor de espalda, tos, vitíligo, dolor abdominal, prurito, sarpullido Otros, e hiponatremia. En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab

Reacciones adversas inmunomediadas.²

Reacción Adversa	KEYTRUDA [®] 2 mg/kg C3S, 10 mg/kg C2S o C3S (N=2,799)				
	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

La tolerabilidad de KEYTRUDA[®] se evaluó en 2,799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (intervalo de 1 día a 30.4 meses), incluidos 1,153 pacientes tratados durante más de o igual a 6 meses y 600 pacientes tratados durante más de o igual a 1 año. KEYTRUDA[®] se suspendió por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (SAEs) informados hasta 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA[®]. De estos (SAEs) relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

REACCIONES ADVERSAS ADICIONALES REPORTADAS CON KEYTRUDA[®]

MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS

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

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con KEYTRUDA[®] como monoterapia (n=488), la incidencia de hipertiroidismo fue del 12% (todos los grados) con un 0.2% de grado 3.

‡ En estudios clínicos individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA[®] como monoterapia (total n=2,602), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA[®] como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los grados) el intervalo fue de 5.2% a 10.8% para los pacientes con cHL en el KEYNOTE-087 (n=210) y KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

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

Reacciones adversas adicionales reportadas con KEYTRUDA^{®2}

- Se han producido reacciones adversas inmunomediadas, incluidos casos graves y mortales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA[®]. Pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y se manejaron con interrupciones de KEYTRUDA[®], la administración de corticosteroides y/o cuidados de soporte. Pueden ocurrir de manera simultánea reacciones adversas inmunomediadas que afecten a más de un sistema corporal.
- Para las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, asegúrese de una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda KEYTRUDA[®] y considere la administración de corticosteroides.
- Se han notificado trastornos de la tiroides, que incluyen hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA[®] y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique según la evaluación clínica) y los signos y síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. El hipotiroidismo puede tratarse con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo puede tratarse sintomáticamente. Suspenda o interrumpa KEYTRUDA[®] en caso de hipertiroidismo grave (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).
- Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA[®]. Monitoree a los pacientes para detectar posibles reacciones cutáneas graves y excluya

otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, interrumpa o suspenda permanentemente KEYTRUDA[®] y administre corticosteroides.

- Se han reportado casos de SJS y TEN, algunos con desenlace fatal en pacientes tratados con KEYTRUDA[®]. Para los signos y síntomas de SJS o TEN, interrumpa KEYTRUDA[®] y remita al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, suspenda permanentemente KEYTRUDA[®].
- Se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales clínicamente significativas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA[®] en los estudios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico / miastenia gravis (incluida la exacerbación), mielitis y vasculitis. Lo siguiente se informó en otros estudios clínicos con KEYTRUDA[®] o en el uso posterior a la comercialización: miocarditis y colangitis esclerosante. En estudios clínicos o en el uso post-comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.
- Se ha reportado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA[®]. El tratamiento con KEYTRUDA[®] puede aumentar el riesgo de rechazo al trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA[®] vs. el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.
- Se han reportado GVHD aguda, incluida la GVHD mortal, después del tratamiento con KEYTRUDA[®] en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico. Los pacientes que experimentaron GVHD después del procedimiento de trasplante pueden tener un mayor riesgo

de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA[®]. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA[®] vs. el riesgo de posible GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico.

- Se han reportado frecuencias más altas de lo esperado de grados 3 y 4 en elevaciones de ALT y de AST en pacientes con RCC avanzado cuando KEYTRUDA[®] se administra con axitinib. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las guías del manejo médico para ambos medicamentos.
- En dos estudios clínicos de distribución al azar en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA[®] a un análogo de talidomida más dexametasona un uso para el que no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. El tratamiento de estos pacientes con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los estudios clínicos controlados.
- Se han reportado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de 2,799 pacientes que recibieron KEYTRUDA[®] en los estudios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. Para reacciones graves a la infusión, suspenda la infusión y suspenda KEYTRUDA[®] de forma permanente. Los pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo KEYTRUDA[®] con una estrecha monitorización; Se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS

MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS

Manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Si sospecha que su paciente está experimentando una reacción adversa inmunomediada al tratamiento con KEYTRUDA[®], evalúe para confirmar la etiología o excluir otras causas. Según la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa KEYTRUDA[®] y considere la administración de corticosteroides según lo recomendado en esta herramienta.²

Para cualquier reacción adversa de Grado 1 (leve), maneje con cuidados de soporte, monitoree a los pacientes y continúe el tratamiento con KEYTRUDA[®]. Consulte las guías NCI-CTCAE para clasificar la gravedad de una reacción adversa.^{2,6}

NEUMONITIS²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree los signos y síntomas de neumonitis.
- Evalúe la sospecha de neumonitis con imágenes radiográficas.

Manejo de pacientes

- Administre corticosteroides para neumonitis de grado 2 o mayor.
- Suspenda KEYTRUDA[®] para Grado 2; descontinúe permanentemente KEYTRUDA[®] para neumonitis de grado 3 o 4 o recurrente de grado 2.

COLITIS²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree los signos y síntomas de colitis.

Manejo de pacientes

- Administre corticosteroides para colitis de grado 2 o mayor.
- Suspenda KEYTRUDA[®] para Grado 2 o 3; interrumpa permanentemente KEYTRUDA[®] por colitis de grado 4.

HEPATITIS²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función hepática y síntomas de hepatitis.

Manejo de pacientes

- Administre corticosteroides para hepatitis de grado 2 o superior y, según la gravedad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspenda o interrumpa KEYTRUDA[®]. Consulte la sección de modificaciones de dosis de la Información para prescribir para obtener orientación específica para pacientes con carcinoma hepatocelular.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL E HIPOFISITIS²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluya otras causas.

Manejo de pacientes

- Administre corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspenda KEYTRUDA[®] en caso de insuficiencia suprarrenal Grado 2, suspenda o interrumpa para insuficiencia suprarrenal o hipofisitis de Grado 3 o 4.

HIPOTIROIDISMO²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes en busca de cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) o signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides.

Manejo de pacientes

- Administre reemplazo hormonal sin interrumpir el tratamiento y sin corticosteroides.

HIPERTIROIDISMO²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes en busca de cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) o signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides.

Manejo de pacientes

- Se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o interrumpa KEYTRUDA[®] para hipertiroidismo de Grado 3 o 4.

DIABETES TIPO 1²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes en busca de hiperglicemia, o de otros signos y síntomas de diabetes.

Manejo de pacientes

- Administre insulina para la diabetes tipo 1 y suspenda KEYTRUDA[®] en pacientes con hiperglucemia severa hasta que se logre el control metabólico.

NEFRITIS²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal.

Manejo de pacientes

- Administre corticosteroides para nefritis de grado 2 o mayor.
- Suspenda KEYTRUDA[®] para la nefritis de Grado 2 y descontinúe permanentemente KEYTRUDA[®] para la nefritis de Grado 3 o 4.

REACCIONES ADVERSAS DE LA PIEL²

Monitoreo de pacientes

- Monitoree a los pacientes para detectar posibles reacciones cutáneas graves y excluya otras causas.

Manejo de pacientes

- Según la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente KEYTRUDA[®] y administre corticosteroides.
- Para signos o síntomas de SJS o TEN, suspenda KEYTRUDA[®] y remita al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, interrumpa permanentemente KEYTRUDA[®].

REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN²

Monitoreo de pacientes

- Para reacciones de grado 3 o 4, suspenda la infusión e interrumpa permanentemente KEYTRUDA[®].

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA EN PACIENTES CON cHL O PMBCL²

Manejo de pacientes

- Para la toxicidad hematológica grado 4, suspenda KEYTRUDA[®] hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1.

OTRAS REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS²

Monitoreo de pacientes

- Para las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, asegúrese de una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas.²

Manejo de pacientes

- Según la gravedad de la reacción adversa, suspenda KEYTRUDA[®] y administre corticosteroides.
- Después de mejorar a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual de los corticosteroides y continúe disminuyendo durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune no se pudieron controlar con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie KEYTRUDA[®] si la reacción adversa permanece en el Grado 1 o menos después de la reducción de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa grave, interrumpa permanentemente KEYTRUDA[®].

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON TRASPLANTES²

Manejo de pacientes

- En pacientes con trasplante de órganos sólidos, considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA[®] frente al riesgo de posible rechazo de órganos.
- Considere el beneficio de KEYTRUDA[®] frente al riesgo de GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS

REACCIONES ADVERSAS ADICIONALES
REPORTADAS CON KEYTRUDA[®]



Pembrolizumab: flexibilidad de la dosificación C3S o C6S en pacientes adultos.²



Elija el régimen de dosificación adecuada para su práctica y pacientes adultos.²

CADA **3** semanas
200 mg
 **C3S** Dosificación de intervalo corto

0

CADA **6** semanas
400 mg
 **C6S** Dosificación de intervalo largo



Ambas opciones de dosificación se administran como una **infusión intravenosa durante 30 minutos.**

Menos infusiones con la dosificación de C6S

El esquema de dosificación flexible con KEYTRUDA[®] es una oportunidad para **reducir la frecuencia de tratamientos en sus pacientes.**

La dosificación de C6S implica **tan solo 8 infusiones programadas por año.**

INDICACIONES APROBADAS DE KEYTRUDA[®]

Referencias

1. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M y cols. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM Evid.* 2022;1(9):1–12. doi:10.1056/EVIDoa2200214.
2. Información para prescribir de KEYTRUDA[®].
3. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M y cols. Adjuvant pembrolizumab *versus* placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Epub 2021. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M y cols. Data Supplement to: Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in highrisk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3925-3936. doi:10.1200/JCO.20.02110.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, y cols. Adjuvant pembrolizumab *versus* placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789–1801.
6. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); v4.0,2009.

Abreviaturas

AJCC = Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer.

ALT = alanina aminotransferasa.

AST = aspartato aminotransferasa.

BRAF = proto oncogén B-Raf, cinasa de serina/treonina.

C3S = cada 3 semanas.

C6S = cada 6 semanas.

cHL = linfoma de Hodgkin clásico

DMFS = supervivencia libre de metástasis a distancia.

ECOG PS = Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

EORTC = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

GVHD = enfermedad injerto contra huésped.

HR = razón de riesgos.

HNSCC = cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

HSCT = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

IC = intervalo de confianza.

ITT = intención de tratar.

IV = por vía intravenosa.

NCI - CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

NSCLC = cáncer de pulmón de células no pequeñas.

PMBCL = linfoma mediastínico primario de células B.

PD-1 = receptor de muerte programada 1.

PD-L1 = ligando 1 de muerte programada.

RCC = carcinoma de células renales.

RFS = supervivencia libre de recurrencia.

SJS = síndrome de Stevens-Johnson.

TEN = necrólisis epidérmica tóxica.

TPS = Escala de proporción tumoral.

Información seleccionada de seguridad de KEYTRUDA

ISS Colombia LPI-MK3475-IV-022022 Modificada Agosto 2022

Información seleccionada de seguridad sobre KEYTRUDA

Composición

Principio Activo: Pembrolizumab

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 presentadores de antígeno o en células tumorales. 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.

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 agente único, 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

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.

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 irreseccable o metastásico en adultos

Información seleccionada de seguridad de KEYTRUDA

cuyos tumores expresen PDL1 con una CPS ≥ 10 .

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 (CCR).

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.

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones

Reacciones adversas inmunomediadas:

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar 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 corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Posibles reacciones adversas inmunomediadas: Neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal [primaria y secundaria], diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética), trastornos de la tiroides, incluidos hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, reacciones cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN).

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso postcomercialización se reportó: miocarditis y colangitis esclerosante.

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

Otros eventos adversos: Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA incluyen artralgia, dolor de espalda, tos, vómito, dolor abdominal, prurito, sarpullido, e hiponatremia. En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en los pacientes previamente tratados con



ESTUDIO KN-054

EFICACIA

TOLERABILIDAD

REACCIONES ADVERSAS

DOSIFICACIÓN

REFERENCIAS
ABREVIATURAS

Información seleccionada de seguridad de KEYTRUDA

NSCLC que recibieron KEYTRUDA en monoterapia incluyen tos, sarpullido y prurito. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en tratamiento combinado incluyen fatiga, astenia, diarrea, neutropenia y rash.

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en los pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU) incluyen fatiga, inflamación de la mucosa y estomatitis.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- 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

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se han reportado reacciones de infusión severas, 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 severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones medicamentosas:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. 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.

Antes de prescribir KEYTRUDA (pembrolizumab), consulte la información para prescribir completa.

ESTUDIO KN-054

EFICACIA

TOLERABILIDAD

REACCIONES ADVERSAS

DOSIFICACIÓN

REFERENCIAS
ABREVIATURAS



La información de prescripción de este medicamento la cual incluye: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, etc., se encuentra disponible para el cuerpo médico en el siguiente código QR.

Material exclusivo para el cuerpo médico.

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA y sus afiliadas. Todos los derechos reservados. MSD Calle 127A # 53 A - 45, Complejo empresarial Colpatria, Torre 3 - piso 8, Bogotá, D.C., Colombia. Prohibida su reproducción parcial o total.

CO-KEY-01635