IP-MK3475-IV-072025

Información para Prescribir

KEYTRUDA®
PEMBROLIZUMAB
Solución para Perfusión
100 mg/**4** mL
(**25** mg/mL)

PARTE I: INFORMACIÓN DE EFICACIA

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 adultos y pediátricos (de 12 años y mayores) con melanoma Estadio IIB, IIC, o III que se hayan sometido a resección completa.

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

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS ≥1%, 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 terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA que se han sometido a una resección completa.

Mesotelioma pleural maligno
KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos (de 12 años en adelante) con mesotelioma pleural maligno (MPM por sus siglas en inglés, malignant pleural mesothelioma) avanzado o metastásico irresecables.

Copyright © 2025 **Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA y sus filiales.**
Todos los derechos reservados.

Cáncer de Cabeza y Cuello
KEYTRUDA, como monoterapia o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés, *head and neck squamous cell carcinoma*), metastásico o recurrente no resecable.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC metastásico o recurrente no resecable, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino.

Linfoma de Hodgkin Clásico
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con Linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por las siglas en inglés, *classical Hodgkin lymphoma*) en recaída o refractario.

Linfoma Mediastinal Primario de Células B
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma mediastinal primario de células-B (PMBCL, por las siglas en inglés, *primary mediastinal B-cell lymphoma*) refractario, o quienes han recaído después de 2 o más líneas previas de tratamiento.

Carcinoma Urotelial
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia con cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, o en pacientes que no son elegibles para recibir ninguna quimioterapia que contenga platino, independientemente del estado de PD-L1.

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

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

Cáncer gástrico
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés, *gastroesophageal junction*) localmente avanzado irresecable o metastásico.

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés, *gastroesophageal junction*), positivo para HER2 localmente avanzado no resecable o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS por sus siglas en inglés, Combined Positive Score) ≥1] según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico con recurrencia local cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥1] según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad en o después de dos o más líneas previas de terapia que incluyen quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino y si es adecuado, terapia dirigida a HER2/neu.

Cáncer Esofágico
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con carcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥10], determinado por una prueba validada, y quienes han recibido una línea previa de tratamiento sistémico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico que han recibido dos o más líneas previas de tratamiento sistémico.

Cáncer Microsatelital de Alta Inestabilidad
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer microsatelital de alta inestabilidad (MSI-H, por las siglas en inglés, *Microsatellite Instability-High*), o cáncer por deficiencia en la reparación de desajuste (dMMR, por las siglas en inglés, *Mismatch Repair Deficient*), según lo determinado por una prueba validada, que han recibido tratamiento previo.

Cáncer Colorrectal
KEYTRUDA está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés para *colorectal cancer*) no resecable o metastásico, MSI-H o dMMR), según lo determinado mediante una prueba validada.

Carcinoma Hepatocelular
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC,
las siglas en inglés, *hepatocellular carcinoma*), que han sido tratados previamente con un inhibidor de tirosina cinasa (TKI, por las siglas en inglés, *tyrosine kinase inhibitor*) antiangiogénico.

Carcinoma de las Vías Biliares
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de las vías biliares (BTC por sus siglas en inglés, Biliary Tract Carcinoma) localmente avanzado irresecable o metastásico.

Cáncer Cervicouterino
KEYTRUDA, en combinación con quimiorradioterapia (CRT por sus siglas en inglés, chemoradiotherapy), está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino de alto riesgo, localmente avanzado.
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente, o metastásico.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥1), según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de tratamiento con quimioterapia.

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

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

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

Carcinoma Endometrial
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, seguido de KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente.

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

Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC, por las siglas en inglés, *cutaneous Squamous Cell Carcinoma*) recurrente o metastásico, o cSCC localmente avanzado, que no es curable mediante cirugía o radiación.

Cáncer de Mama Triple Negativo
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por las siglas en inglés, *Triple-Negative Breast Cancer*) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥10), según lo determinado por una prueba validada.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

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

La expresión de PD-L1 debe ser evaluada utilizando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ o equivalente. Para cáncer gástrico, en pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento, cuando no se detecta la expresión de PD-L1 en una muestra en archivo, obtenga una biopsia tumoral para la prueba PD-L1, si es factible.

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

Dosis Recomendada
KEYTRUDA se administra como una perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es de:
- 200 mg cada 3 semanas, o
- 400 mg cada 6 semanas.

Para el uso en combinación, consulte la información para prescribir de los tratamientos concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, debe administrarse primero KEYTRUDA.

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

Para pacientes con carcinoma endometrial, NSCLC y RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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 y 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 o RRC, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta que se presenten recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que evite la cirugía definitiva o hasta toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta la recurrencia de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de TNBC estadio temprano de alto riesgo, las pacientes deben ser tratadas con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia por 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento neoadyuvante del carcinoma espinocelular de cabeza y cuello resecable localmente avanzado, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA durante 2 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 1 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o una toxicidad inaceptable, y continuar como tratamiento adyuvante en combinación con RT con o sin quimioterapia durante 3 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 2 dosis de 400 mg cada 6 semanas, seguidas de 12 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 6 dosis de 400 mg cada 6 semanas como monoterapia o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan las reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o descontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 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 /no-HCC inmunomediada Para elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación después de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Hepatitis /HCC inmunomediada	AST o ALT con valores basales <2 veces el LSN e incrementos a ≥5 veces el LSN; AST o ALT con valores basales ≥2 veces el LSN e incrementos a >3 veces el valor basal; o AST o ALT >500 U/L independientemente de los niveles basales Bilirrubina total con valores basales <1.5 mg/dL e incrementos a >2 mg/dL; bilirrubina total con valores basales ≥1.5 mg/dL e incrementos a ≥2 veces el valor basal; o bilirrubina tota >3.0 mg/dL independientemente de los valores basales	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	ALT >20 veces el LSN; puntuación de Child Pugh ≥9 puntos; hemorragia gastrointestinal sugestiva de hipertensión portal; ascitis; o encefalopatía	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	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 grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4, por las siglas en inglés)
* 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 o PMBCL con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC que están siendo tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:
- Si ALT o AST son ≥3 veces el LSN, pero <10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, suspenda tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Considere tratamiento con corticosteroides. Considere re-exponer al paciente con solo uno de los fármacos o una reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considere la reducción en la dosis de acuerdo con la información para prescribir de axitinib.
- Si ALT o AST ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, descontinúe permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considere tratamiento con corticosteroides.

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

Para obtener recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar carcinoma de endometrio o RCC se muestran en la Tabla 2. Para obtener información sobre la dosis media y la duración media de la exposición de lenvatinib en RCC, ver la Sección 9. *Estudios Clínicos, Carcinoma de Células Renales.*

Tabla 2. Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para Reacciones Adversas

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

RCC	20 mg por vía oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave
La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:
- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para perfusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento 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 perfusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Pueden observarse partículas proteínicas de translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de perfusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

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

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 fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

2.4 Insuficiencia Renal
No es necesario hacer ajuste de dosis para 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 hacer ajuste de 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 (SI)

3. CONTRAINDICACIONES

Ninguna

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente
Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente pueden ocurrir después de la suspensión del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoria 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 mediadas inmunológicamente que afectan a más de un sistema de órganos 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 siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa grave, suspenda KEYTRUDA permanentemente. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones Adversas (7.1)]*

Neumonitis mediada inmunológicamente
Se reportó 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 corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]*

Colitis mediada inmunológicamente
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 corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y las reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]*

Hepatitis mediada inmunológicamente

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 como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]*

Nefritis mediada inmunológicamente
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 corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]*

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente
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 corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis grave (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas 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 en base a 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 corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]*

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que ponga en riesgo 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 mediadas inmunológicamente en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la gravedad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides *[ver Dosis y Administración (2.1)]*.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SSJ o NET, suspender KEYTRUDA y referir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET, discontinúe permanentemente KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Administración (2.1)]*.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente
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 Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis, hipoparatiroidismo, gastritis anemia hemolítica y pericarditis. Se ha reportado en otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso posterior a la comercialización: miocarditis,colangitis esclerosante, e insuficiencia pancreática exocrina.

Los casos de estas reacciones adversas mediadas inmunológicamente, algunos de los cuales fueron graves, han sido reportados en los ensayos clínicos o en el uso posterior a la comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD, por las siglas en inglés, ***Acute graft-versus-host-disease***), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con antecedentes de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT, por las siglas en inglés, *hematopoietic stem cell transplant*). Los pacientes que experimentaron GVHD después de su procedimiento de trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al riesgo de posible GVHD en pacientes con antecedentes 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)]*. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio de y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los fármacos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos fármacos*. [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 ensayos 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 está indicado el anticuerpo bloqueante 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 bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han reportado reacciones graves a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxis, 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 perfusión, suspender la perfusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA *[ver Dosis y Administración (2.1)]*. Los pacientes con reacción leve o moderada a la perfusión 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 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 immunosupresores 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. *[Ver Advertencias y Precauciones (4).]* Los corticosteroides también pueden usarse 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 embarazo, altera la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, en base a su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o muerte fetal. Se sabe que la IgG4 humana (inmunoglobulina) cruza la barrera placentaria y el 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 secretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de descontinuar la lactancia o suspender KEYTRUDA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA para la madre.

6.3 Uso Pediátrico
En KEYNOTE-051, a 173 pacientes pediátricos (65 niños de 6 meses a menos de 12 años y 108 adolescentes de 12 años a 17 años) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos avanzados positivos a PD-L1 o MSI-H con recurrencia o refractarios, se les administró KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA por una mediana de 4 dosis (rango 1-52 dosis), con 147 pacientes (85%) que recibieron 2 o más dosis de KEYTRUDA. Las concentraciones de pembrolizumab en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo régimen de dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

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

La eficacia para pacientes pediátricos con melanoma, MPM, cHL o PMBCL es extrapolada de los resultados en las respectivas poblaciones adultas *[ver Estudios clínicos (9)]*.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio 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 descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron 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 mediadas inmunológicamente *[ver Advertencias y Precauciones (4)]:*
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. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (en 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 de 15.2%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=448) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

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

Endocrinopatías: La mediana de tiempo 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 descontinuación 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 discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta 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 pacientes (<0.1%). 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 (<0.1%) paciente suspendió 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 pacientes (1.3%). 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 discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). 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 pacientes (0.2%). 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 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otras reacciones adversas
Melanoma
La tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Las reacciones adversas más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

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

* De estas reacciones adversas ≥10%, ninguna fue reportada como Grado 4.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en una dosis de 2 mg/kg en KEYNOTE-002. La reacción adversa más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		**Quimioterapia n=171**	
Reacciones adversas	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
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estas reacciones adversas ≥10%, ninguna fue reportada como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y tambien fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab.

Melanoma Resecado
Entre los 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y 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

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
Tratamiento de Combinación
La Tabla 6 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia con pemetrexed y platino en KEYNOTE-189. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo y que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-189, con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4] (KEYNOTE-189)

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

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

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

Monoterapia
La Tabla 7 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024, y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-5]) (KEYNOTE-042)

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

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Terapia adyuvante para NSCLC resecado
Entre los 580 pacientes con NSCLC resecado tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE 091, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en otros pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA como monoterapia con la excepción del hipotiroidismo (21 %) y el hipertiroidismo (11%).

Otros tipos de Cáncer
Monoterapia
Las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, PMBCL, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer MSI-H, CRC, HCC, cáncer cervicouterino, cSCC recurrente o metastásico, o cSCC localmente avanzado, o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Tratamiento de Combinación
Mesotelioma pleural maligno
Entre los 241 pacientes con MPM tratados con KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

Cáncer de Cabeza y Cuello
En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%)

en comparación con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Cáncer Gástrico
En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de grados 3-4 de gravedad en comparación con el placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% vs. 10%), disminución del recuento plaquetario (7% vs. 5%).

En pacientes con cáncer gástrico que recibieron KEYTRUDA más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (≥2% de diferencia) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómitos (4.6% vs. 1.9%), anemia (14% vs. 12%), disminución del recuento de plaquetas (14% vs. 10%) y linfopenia (13% vs. 0.9%).

Cáncer cervicouterino
En pacientes con cáncer cervicouterino que reciben KEYTRUDA más CRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT por sus siglas en inglés, *external beam radiation therapy*], seguido de braquiterapia [BT por sus siglas en inglés, *brachytherapy*], el evento adverso que ocurrió con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de Grado 3 a 5 para KEYTRUDA más CRT en comparación con placebo más CRT fue la leucopenia (13% vs. 11%).
En pacientes con cáncer cervicouterino que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia (≥2%) de Grados 3-5 de severidad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%) trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

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

Carcinoma de Células Renales
En Combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)
Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náusea, incremento de ALT, incremento de AST, 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), ALT se resolvió a Grados 0-1 en 94%. Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con incremento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron re-expuestos ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de Grado 5. *[ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]*

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)
La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		**Sunitinib n=340**	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Investigaciones				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesquelétios y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma EndometrialEn combinación con quimioterapia (KEYNOTE-868)

En pacientes con carcinoma endometrial que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y carboplatino), los eventos adversos fueron generalmente similares a los observados con KEYTRUDA monoterapia o quimioterapia con la excepción de erupción maculopapular (13 % todos los grados; 2% grados 3-4).

En combinación con lenvatinib (KEYNOTE-775 y KEYNOTE-146)

La Tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de las pacientes tratadas con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE 775. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con carcinoma endometrial que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-146 fueron en general similares a los que ocurrieron en las pacientes en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
Eventos Adversos*	**Todos los Grados† (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados† (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endócrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Investigaciones				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

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

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

intestinal (cada uno de 1.0%). Refiérase a la información para prescripción de lenvatinib para obtener información sobre la descontinuación de lenvatinib.

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

Cáncer de Mama Triple Negativo
KEYNOTE-522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo
En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta (diferencia ≥5%) en comparación con pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% vs. 34%), erupción (30% vs. 24%), pirexia (28% vs. 19%), y disminución del apetito (23% vs. 17%). De estas reacciones adversas, los eventos Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% vs. 1.8%), erupción (1.8% vs. 0.3%), pirexia (1.3% vs. 0.3%) y disminución del apetito (0.9% vs. 0.3%).

KEYNOTE-355: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico
En pacientes con TNBC que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de las pacientes y con una incidencia mayor (≥5% de diferencia) en comparación con las pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs 23%), disminución del apetito (21% vs 14%), y erupción cutánea (20% vs 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs 1.8%), disminución del apetito (0.8% vs 0.4%) y erupción cutánea (0.8% vs 0.0.%).

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema nervioso: neuritis óptica

8. SOBREDOSIS

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA. En ensayos 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: Ensayo controlado en pacientes sin experiencia previa 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 no resecable o metastásico en pacientes que no tenían experiencia previa a ipilimumab y que no recibieron o recibieron una terapia previa sistémica. 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 línea de terapia, estado funcional ECOG y estado de 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. Los pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E no fueron obligados a recibir terapia previa 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 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.

De los 834 pacientes en KEYNOTE-006, 60% fueron hombres, 44% ≥65 años (la mediana de edad fue 62 años [rango 18-89]) y 98% fueron 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 31% tenía un estado funcional ECOG de 1 y 69% un estado funcional ECOG de 0. El 80% de los pacientes eran PD-L1 positivos (expresión de membrana PD -L1 en ≥1% de 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 el DLH 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.

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés, *Overall Survival*) y la supervivencia libre de progresión (PFS, por las siglas en inglés; *progression-free survival* 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 las siglas en inglés, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*]). Las medidas de los resultados eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta. La Tabla 10 resume las principales medidas de eficacia

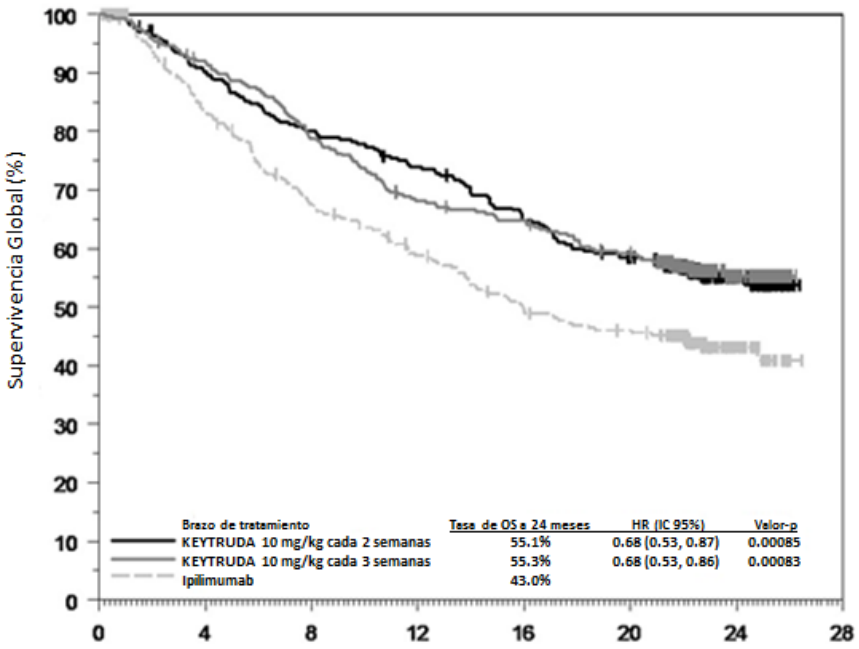
Tabla 10: Respuesta a KEYTRUDA 10 mg/kg Cada 2 o 3 Semanas en Pacientes con Melanoma Avanzado sin Exposición Previa a Ipilimumab, en KEYNOTE-006

Punto Final	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%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
Valor-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%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
Valor-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¶			
TRG % (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 12 meses Þ	79%	75%	79%

* Basado en el segundo análisis intermedio
† *Hazard Ratio* (Razón de Riesgo) (KEYTRUDA en comparación a ipilimumab) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (*log-rank*)
§ Basado en el primer análisis intermedio
¶ IRO = Revisión radiológica independiente más oncológica usando RECIST 1.1
# Basado en los pacientes con una mejor respuesta general como resultado confirmado completo o parcial del análisis final
Þ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier
NA = No disponible

El análisis final se realizó después de que todos los pacientes tuvieron al menos 21 meses de seguimiento. El análisis final de OS se realizó después de 383 eventos de 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 vs a ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.53, 0.86; 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 pacientes 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% respectivamente 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 HRs de PFS vs. 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 del 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 pacientes 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.

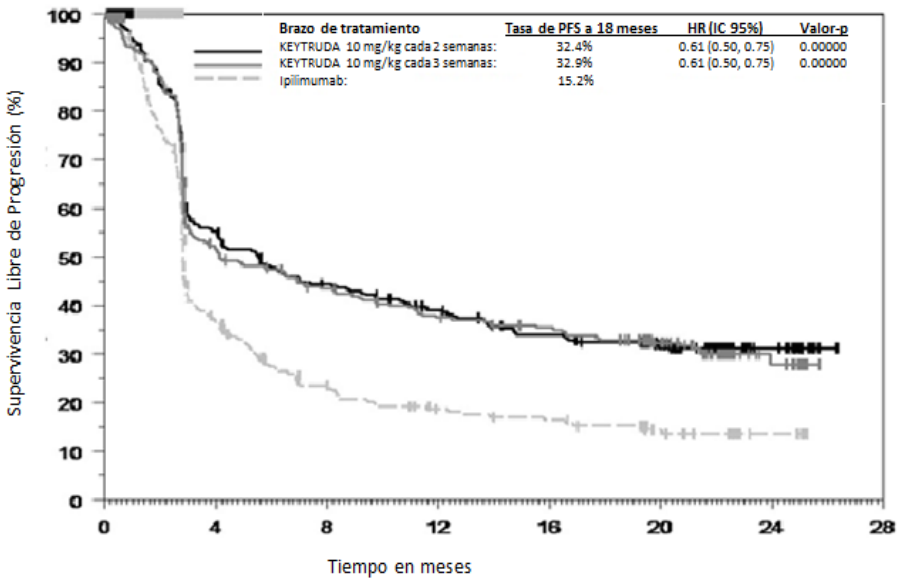
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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 (Basada en IRO), por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-006 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	149	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 subpoblación 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 silvestre, mutación BRAF sin tratamiento BRAF previo, y mutación BRAF con tratamiento BRAF previo. Las razones de riesgo (HRs) de PFS (KEYTRUDA agrupado [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. ipilimumab) fueron 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76) para el BRAF tipo silvestre, 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 vs. ipilimumab fueron 0.68 (IC del 95%: 0.52, 0.88) para BRAF tipo silvestre, 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 TRG para KEYTRUDA agrupado vs. ipilimumab fue del 38% vs. 14% para BRAF tipo silvestre, 41% vs. 15% para la mutación BRAF sin tratamiento previo de BRAF y 24% vs. 10% para la mutación BRAF con tratamiento previo de BRAF.

Análisis de subpoblación por estado PD-L1

Se realizó un análisis de subgrupo como parte del análisis final de KEYNOTE 006 en los pacientes PD L1 positivos vs. los pacientes PD L1 negativos. Los HRs de la PFS (KEYTRUDA agrupado [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. 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 vs. 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: Ensayo controlado en pacientes con melanoma previamente tratados con ipilimumab
La seguridad y eficacia de KEYTRUDA fueron investigadas en KEYNOTE-002, un estudio controlado, multicéntrico, para el tratamiento del melanoma no resecable 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 mediadas inmunológicamente graves o potencialmente mortales del tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad Grado 4 o Grado 3 que requirió tratamiento con corticoides (mayor a 10 mg/día de prednisona o su dosis equivalente) durante más de 12 semanas; hipersensibilidad grave previa para otros anticuerpos monoclonales; un 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, fueron capaces de cruzar y 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 blanca. El 82% de los pacientes tenían estadio M1c, el 73% tenía al menos 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 fueron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la PFS (según la evaluación por la IRO usando RECIST 1.1) y la OS. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron PFS (según la evaluación por el investigador utilizando RECIST 1.1), TRG y duración de la respuesta. La Tabla 11 resume las medidas clave de eficacia en pacientes previamente tratados con ipilimumab y la curva de Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 3. 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 11: Respuesta a KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg Cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-002

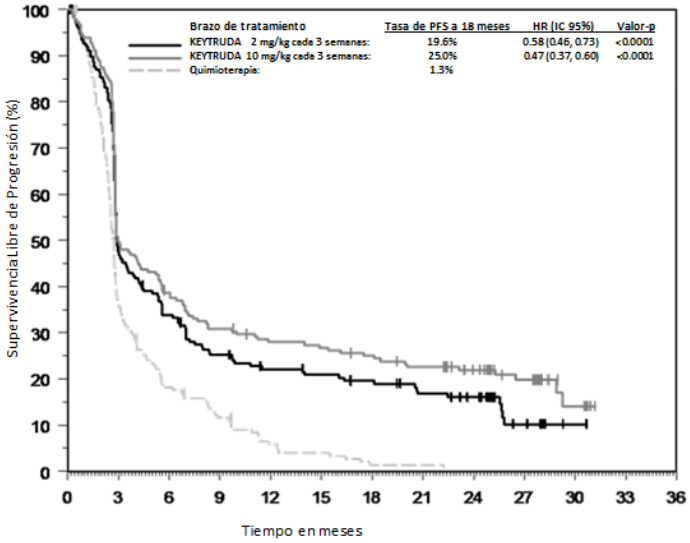
Punto Final	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180**	**KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181**	**Quimioterapia n=179**
OS *			
Número (%) de pacientes con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valor-p ‡	0.117	0.011è	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
PFS§ por medio de IRO¶			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
Valor-p ‡	<0.0001	<0.0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
Promedio en meses (IC del 95%)#	5.4 (4.7, 6.0)	5.8 (5.1, 6.4)	3.6 (3.2, 4.1)

PFS§ por INVÞ			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.49 (0.38, 0.62)	0.41 (0.32, 0.52)	---
Valor-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¶			
TRG % (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Respuesta completa %	2%	3%	0%
Respuesta parcial %	19%	23%	4%
Duración de la Respuestaß por IRO¶			
Mediana en meses (rango)	22.8 (1.4+, 25.3+)	No alcanzado (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% en curso a 12 mesesà	73%	79%	No alcanzadoð

* Basado en el análisis final
† *Hazard Ratio* (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (*log-rank*)
§ Basado en el segundo análisis intermedio
¶ IRO = Revisión radiología independiente más oncología usando RECIST 1.1
# Tiempo restringido promedio de supervivencia libre de progresión, basado en el seguimiento de 12 meses
Þ INV = Evaluación del investigador usando RECIST 1.1
ß Basado en pacientes con una mejor respuesta general como resultado confirmado completo o parcial del análisis final
à Basado en estimaciones de Kaplan-Meier
è No estadísticamente significativo después del ajuste por multiplicidad
ð El seguimiento máximo de los pacientes en curso en el brazo de quimioterapia es de 11.3 meses; los pacientes continúan en seguimiento.

En el análisis final, se realizó un análisis de PFS a largo plazo basado en 466 eventos 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 vs a 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 Tratar)



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

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 no resecable o metastásico. Se evaluó la eficacia en 276 pacientes de dos cohortes de KEYNOTE-001, uno que incluyó a pacientes que previamente fueron trataron con ipilimumab (y si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK) y otra cohorte que incluyó pacientes sin experiencia previa 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 y la edad promedio 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 no tenían experiencia previa al tratamiento con ipilimumab, el 63% fueron hombres, el 35% fueron ≥65 años 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.

La medida de resultado de eficacia primaria fue la TRG según la evaluación de la revisión independiente utilizando las respuestas confirmadas y RECIST 1.1. Las medidas de los resultados 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 12 resume las medidas clave de eficacia en los pacientes previamente tratados o sin experiencia previa al tratamiento con ipilimumab, que recibieron KEYTRUDA en una dosis de 2 mg/kg basándose en un tiempo de seguimiento mínimo de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 12: Respuesta a KEYTRUDA 2 mg/kg Cada 3 Semanas en Pacientes con Melanoma No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-001

Punto Final	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes previamente tratados con ipilimumab n=89	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes sin experiencia previa al tratamiento con ipilimumab n=51
Mejor Respuesta Global* por IRO†		
TRG %, (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 sin experiencia previa al tratamiento con ipilimumab
¶ Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

Los resultados para los pacientes previamente tratados con ipilimumab (n=84) y sin experiencia previa 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-716: Estudio controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma Estadio IIB o IIC completamente resecado

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

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

La medición de eficacia primaria fue la supervivencia libre de recurrencia (RFS por las siglas en inglés *recurrence free survival*) evaluada por el investigador en la población completa, en donde RFS se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional, o metástasis a distancia) o muerte, lo que ocurrió primero. Las mediciones de eficacia secundarias fueron supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS por las siglas en inglés *Distant Metastasis-Free Survival*) y OS en la población completa. En el momento de estos análisis, la OS no fue evaluada formalmente.

El estudio demostró inicialmente una mejoría estadísticamente significativa en RFS y DMFS para pacientes aleatorizados al brazo pembrolizumab en comparación con placebo. Los resultados informados del análisis intermedio preespecificado para RFS con una mediana de seguimiento de 14.3 meses se resumen en la Tabla 13. En la Tabla 13 y la Figura 5 se resumen los resultados informados del análisis intermedio preestablecido para DMFS con un seguimiento medio de 26.9 meses.

Tabla 13. Resultados de Eficacia en KEYNOTE-716

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=487**	**Placebo n=489**
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	54 (11%)	82 (17%)
Tasa de RFS a 18 meses	85.8%	77%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (22.6, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.00658	
DMFS		
Numero (%) de pacientes con evento:	63 (13%)	95 (19%)
Tasa de DMFS a los 24 meses	88.1%	82.2%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hazard Ratio * (IC del 95%)	0.64 (0.47, 0.88)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	0.00292	

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

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

Se realizó un análisis final preespecificado para la RFS con una mediana de seguimiento de 20.5 meses (rango 4.6 a 32.7 meses). En el momento de este análisis, la *Hazard Ratio* en pacientes aleatorizados a pembrolizumab versus pacientes aleatorizados a placebo fue de 0.61 (IC del 95%: 0.45, 0.82) con 72/487 (14.8%) eventos y 115/489 (23.5%), respectivamente. Los resultados actualizados de la RFS con una mediana de seguimiento de 26.9 meses fueron consistentes con el análisis final para la RFS de los pacientes aleatorizados al brazo de pembrolizumab en comparación con placebo (HR 0.64; IC del 95%: 0.50, 0.84). Estos resultados de eficacia se resumen en la Figura 4.

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

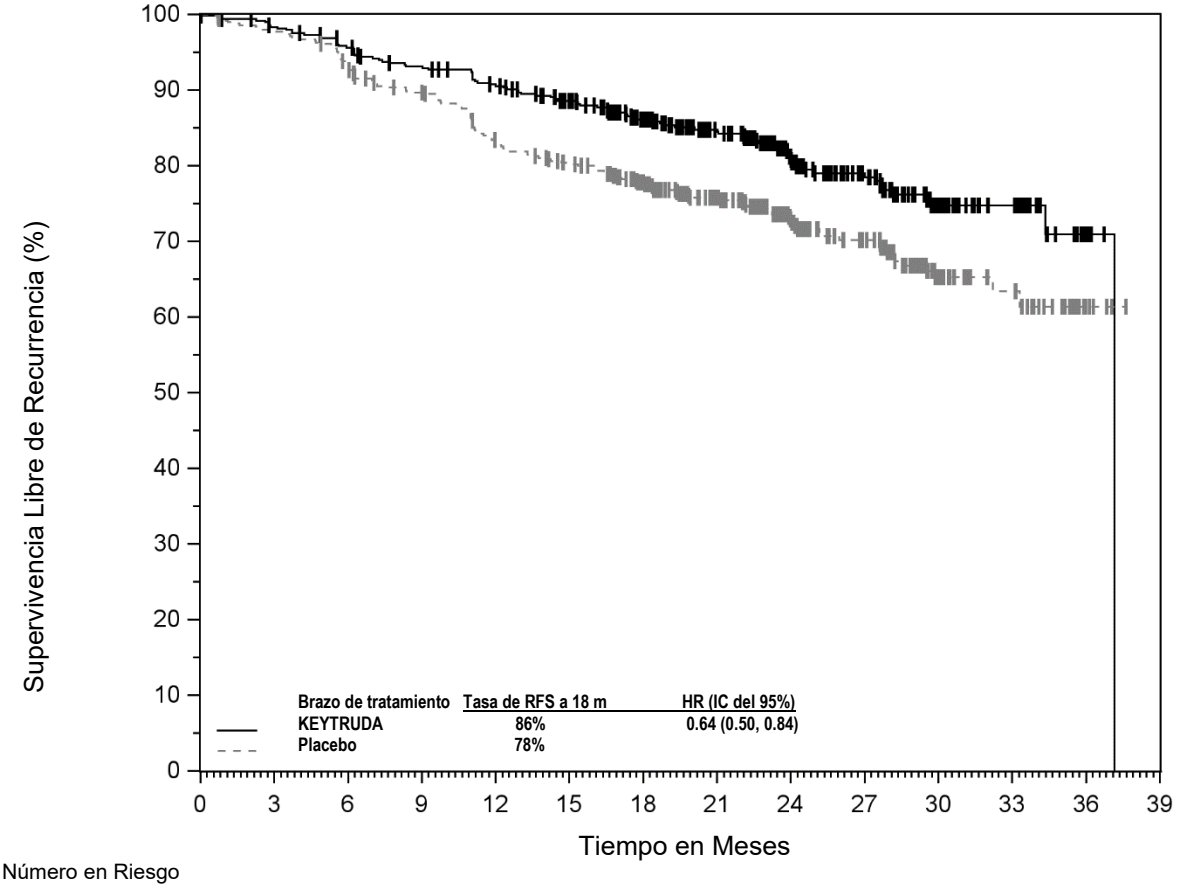
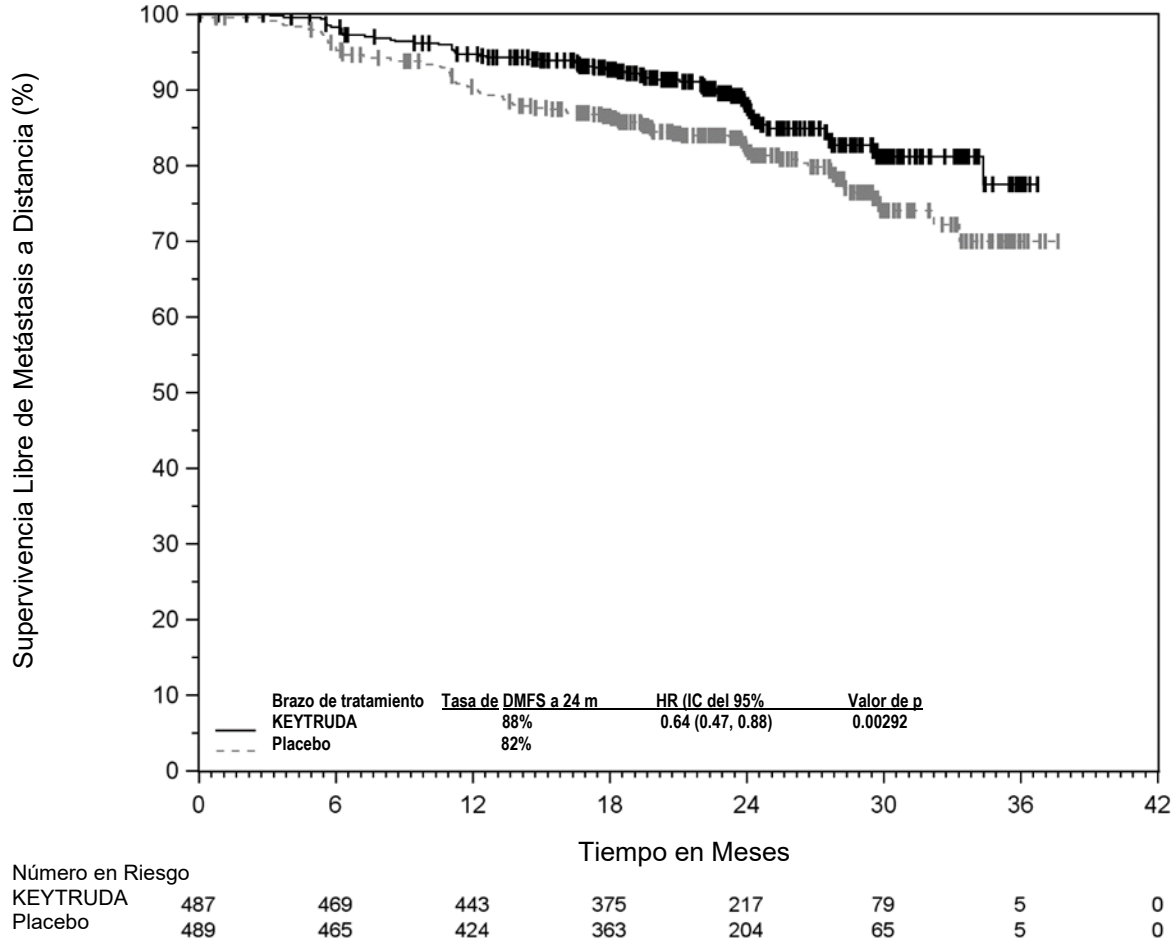


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia en KEYNOTE 716 (Población con intención de tratar)



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

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-054, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con melanoma completamente resecado estadios IIIA (metástasis en ganglio linfático >1mm), IIIB o IIIC. Un total de 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 el 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 meses del año 3 al 5, y después anualmente.

Entre los 1019 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 54 años (25% de 65 años o mayores); 62% hombres; 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 salvaje (*wild type*); 84% tenían melanoma positivo a PD-L1 con puntuación de proporción tumoral (TPS ≥1%), de acuerdo con un ensayo de uso exclusivamente de investigación (IUO, por las siglas en inglés, *investigational use only*).

Las mediciones de los resultados de eficacia primaria fueron la RFS, evaluada por el investigador en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1. Las mediciones de los resultados de eficacia secundaria fueron DMFS y OS en la población completa y en la población con tumores positivos a PD-L1. La OS no se evaluó formalmente en el momento de estos análisis. El estudio inicialmente demostró una mejoría estadísticamente significativa en la RFS (HR 0.57; 98.4% IC: 0.43, 0.74; Valor-p < 0.0001) para pacientes aleatorizados al brazo KEYTRUDA en comparación con placebo en este análisis intermedio previamente especificado. Los resultados de eficacia de la RFS con una mediana de seguimiento de 16.0 meses se resumen en la Tabla 14 y la Figura 6. Los resultados de eficacia actualizados con una mediana de tiempo de seguimiento de 45,5 meses se resumen en la Tabla 14 y las Figuras 6 y 7.

Tabla 14: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-054

Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514**	**Placebo n=505**
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Tasa de RFS a los 6 meses	82%	73%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR,NR)	20.4 (16.2, NR)
Hazard ratio* (IC del 98%)	0.57 (0.43, 0.74)	
Valor-p (estratificado por rango logarítmico)	<0.0001	
DMFS		
Número (%) de pacientes con evento	173 (34%)	245 (49%)
Tasa de DMFS a los 42 meses	65%	49%
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.6 NR)	40.0 (27.7, NR)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor-p (rango logarítmico estratificado)	< 0.0001	

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

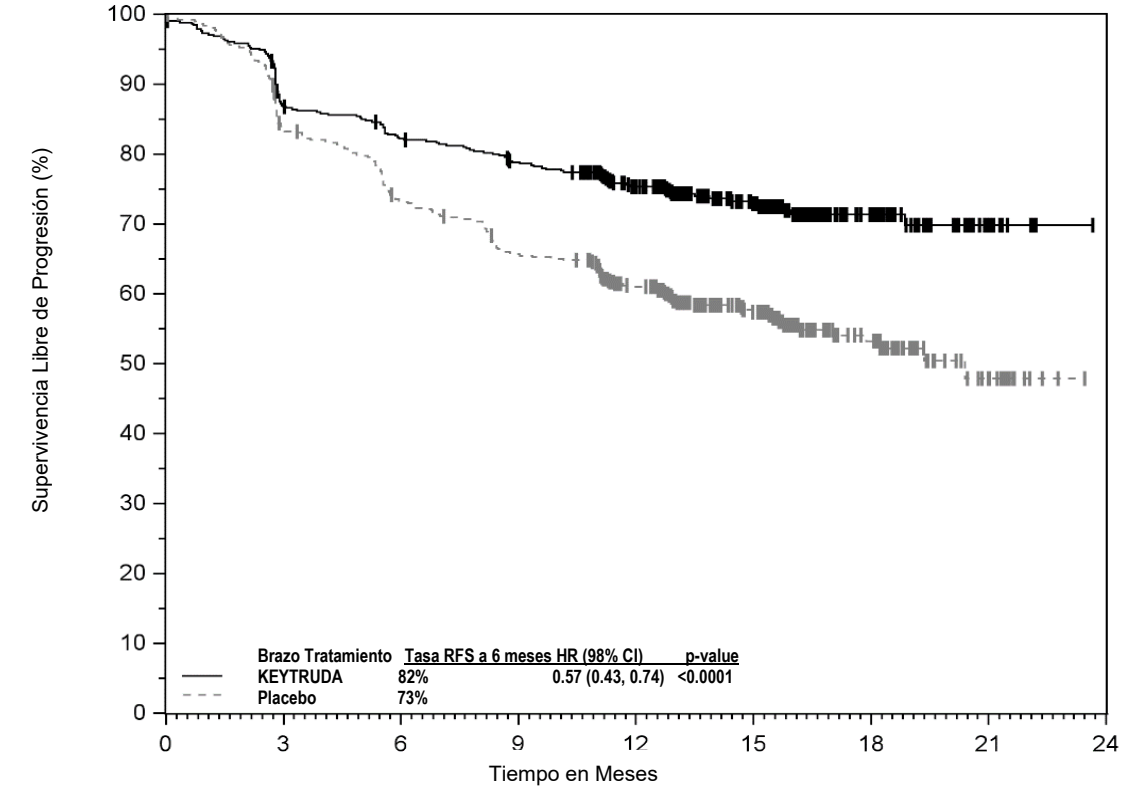
Para los pacientes en la población completa, la tasa de RFS a los 42 meses fue del 60% en el brazo de KEYTRUDA y del 41% en el brazo placebo (el HR fue de 0.59 [IC del 95%: 0.49, 0.70]).

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 (el HR fue de 0.59 (IC del 95%: 0.49, 0.73];). Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos predefinidos en los pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, 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 tumoral de PD-L1 o el estado de mutación BRAF. El HR de RFS para KEYTRUDA fue de 0.46 (IC del 95%: 0.27, 0.77) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. El HR de RFS fue 0.52 (IC del 95%: 0.40, 0.66) para pacientes con tumores positivos a mutación BRAF y 0.67 (IC del 95%: 0.51, 0.88) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

Para los pacientes con tumores positivos a PD-L1, la tasa de DMFS a los 42 meses fue del 67% en el brazo KEYTRUDA y del 52% en el brazo placebo (el HR fue de 0.61 (IC del 95%: 0.49; 0.76); p <0,0001). Adicionalmente, se realizaron análisis en subgrupos previamente definidos en pacientes cuyos tumores eran negativos a PD-L1, positivos a mutación BRAF, o negativos a mutación BRAF. Se observó beneficio en

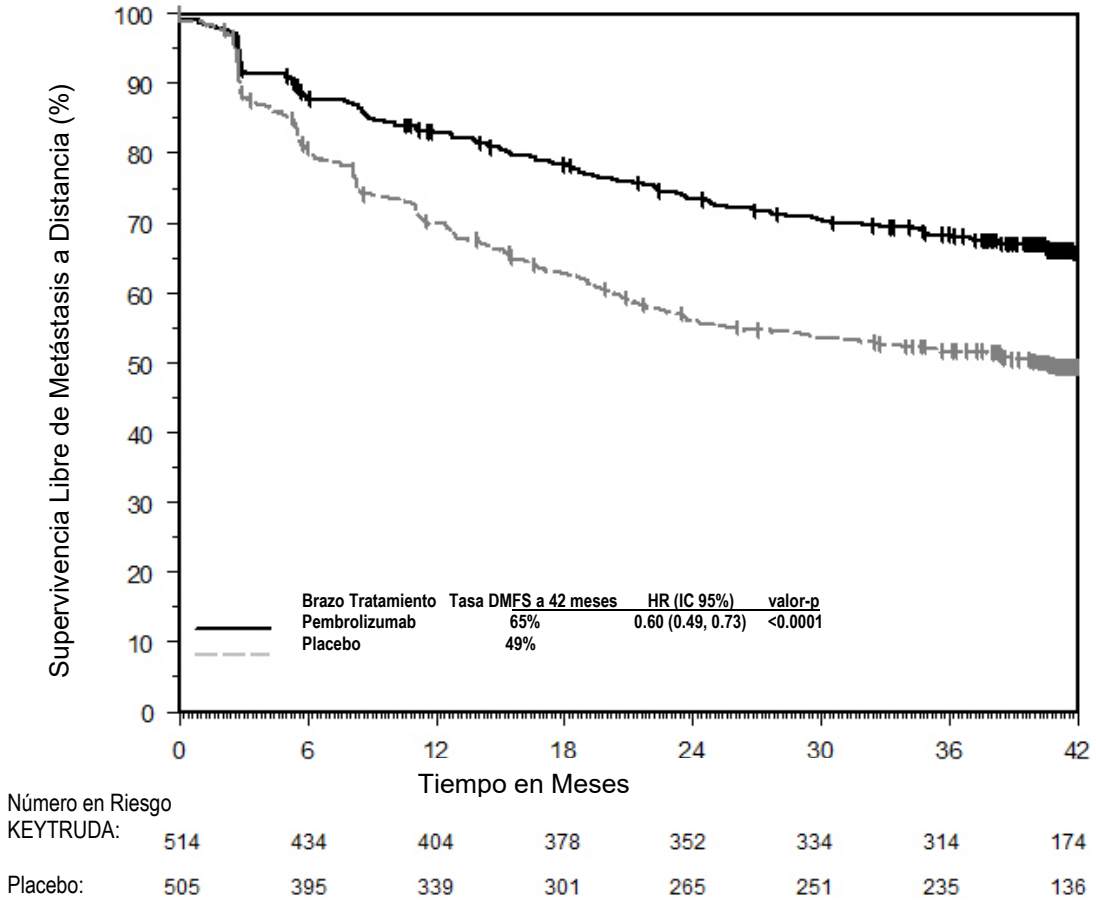
DMFS para KEYTRUDA en comparación con el placebo independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o el estado de mutación BRAF. El HR de DMFS para KEYTRUDA fue de 0.49 (IC del 95%: 0.28, 0.83) para pacientes con tumores negativos a PD-L1. El HR de DMFS fue 0.51 (IC del 95%: 0.39; 0.68) para los pacientes con tumores positivos a mutación BRAF, y de 0.73 (IC del 95%: 0,55. 0.98) para pacientes con tumores negativos a mutación BRAF.

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



Número en Riesgo									
Keytruda	514	438	413	392	313	182	73	15	0
Placebo	505	415	363	323	264	157	60	15	0

Figure 7: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia en KEYNOTE-054 (Población por Intención de Tratar)



Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo y doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC metastásico no escamoso, ningún tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Fueron inelegibles pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, con alguna condición médica que requirieron inmunosupresión; o quienes habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes regímenes:

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

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

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

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron OS y PFS (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron TRO y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10.5 meses (rango: 0.2 – 20.4 meses). La tabla 15 resume las mediciones clave de eficacia.

Tabla 15: Respuesta a KEYTRUDA, Quimioterapia con Pemetrexed y Platino, en Pacientes con NSCLC No Escamoso en KEYNOTE-189

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

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
‡ Con base en pacientes con una mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
§ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de PDL1, quimioterapia con platino y estatus de fumador
¶ Con base en la estimación de Kaplan-Meier
NA = no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 18.8 meses de duración después de 421 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 (IC del 95%: 19.5, 24.5) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 10.6 meses (IC del 95%: 8.7, 13.6) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la OS fue de 0.56 (IC del 95%: 0.46, 0.69: p<0.00001). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 534 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 (IC del 95%: 8.1, 10.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 4.9 meses (IC del 95%: 4.7, 55) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la PFS fue de 0.49 (IC del 95%: 0.41, 0.59, p<0.00001). Ver las Figuras 8 y 9.

La TRO 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 8: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratar)

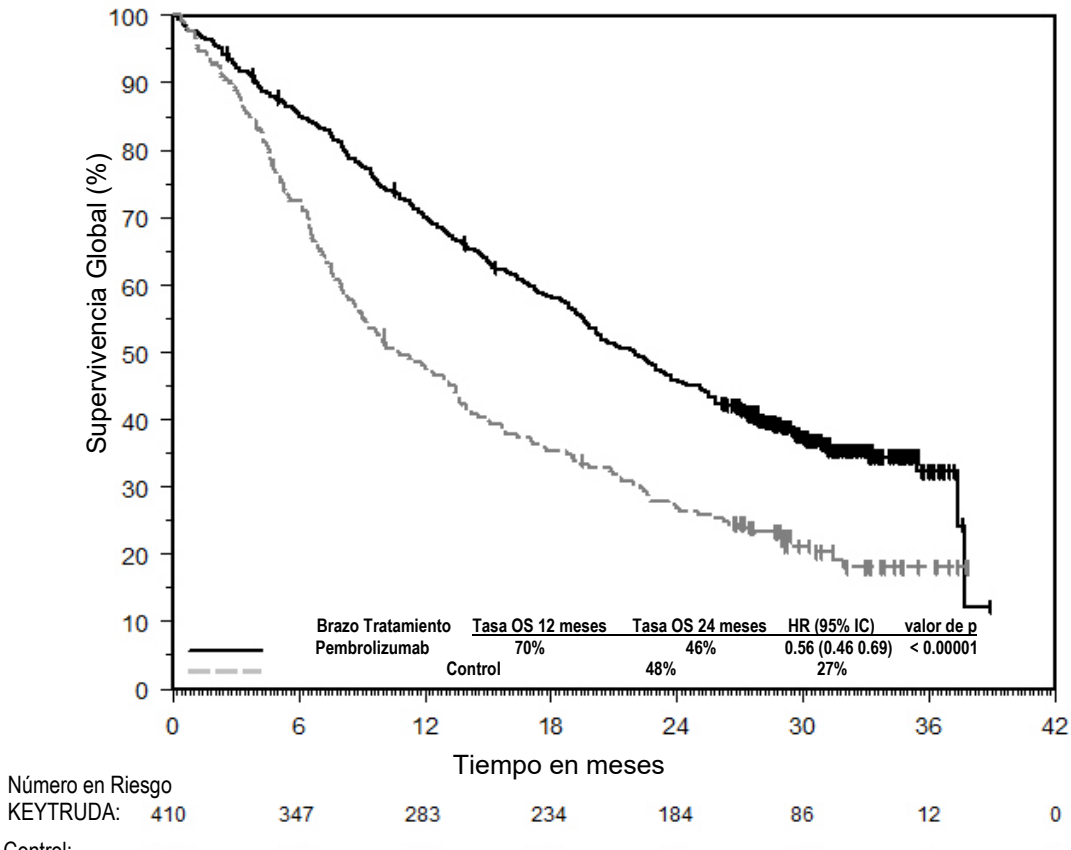
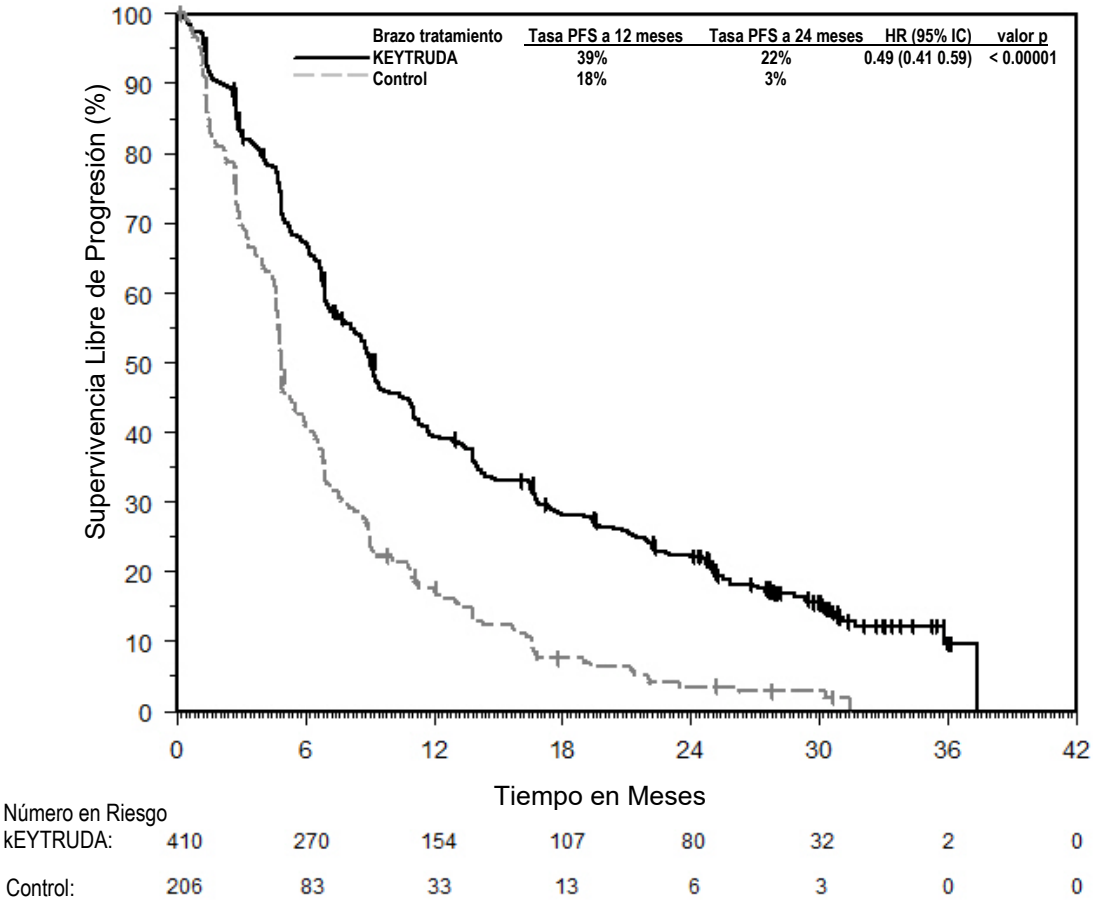


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-189 (Población con Intención de Tratar)



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

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

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

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

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

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta que se determinó la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, por revisión central independiente ciega (BICR, por las siglas en inglés, *Blinded Independent Central Review*), toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y estaba obteniendo beneficio clínico, según lo determinado por el investigador. Podía reiniciarse el tratamiento con KEYTRUDA por progresión de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional.

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

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

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

En KEYNTOE-407, hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y TRG en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en comparación con pacientes aleatorizados a placebo con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel (ver Tabla 16).

Tabla 16: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Punto Final	**KEYTRUDA Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278**	**Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281**

OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NA)	11.3 (9.5, 14.8)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor-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)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor-p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global		
Tasa de respuesta en general†	58%	38%
(IC del 95%)	(52, 64)	(33, 44)
Duración de la Respuesta		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	7.7 (1.1+, 14.7+)	4.8 (1.3+, 15.8+)
% con duración ≥6 meses‡	62%	40%

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

† En el análisis intermedio inicial (n=101 para tratamiento de combinación con KEYTRUDA, n=102 para placebo), se observó una diferencia estadísticamente significativa; la TRG fue de 58% [IC del 95% (48, 68)] y 35% [IC del 95% (26, 45)] para placebo, p=0.0004

‡ Con base en estimación de Kaplan-Meier

NA = no disponible

El análisis final de OS se realizó con una mediana de seguimiento de 14.3 meses de duración después de 365 eventos-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 (IC del 95%: 14.4, 19.9) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 11.6 meses (IC del 95%: 10.1, 13.7) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de la OS fue de 0.71 (IC del 95%: 0.58, 0.88; p=0.0006). En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 469 eventos-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 (IC del 95%: 6.3, 8.4) para el brazo de KEYTRUDA en combinación y de 5.1 meses (IC del 95%: 4.3, 6.0) para el brazo de placebo más quimioterapia. La HR de PFS fue de 0.57 (IC del 95%: 0.47, 0.69, p<0.0001). Ver Figuras 10 y 11.

La TRG 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 10: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-407

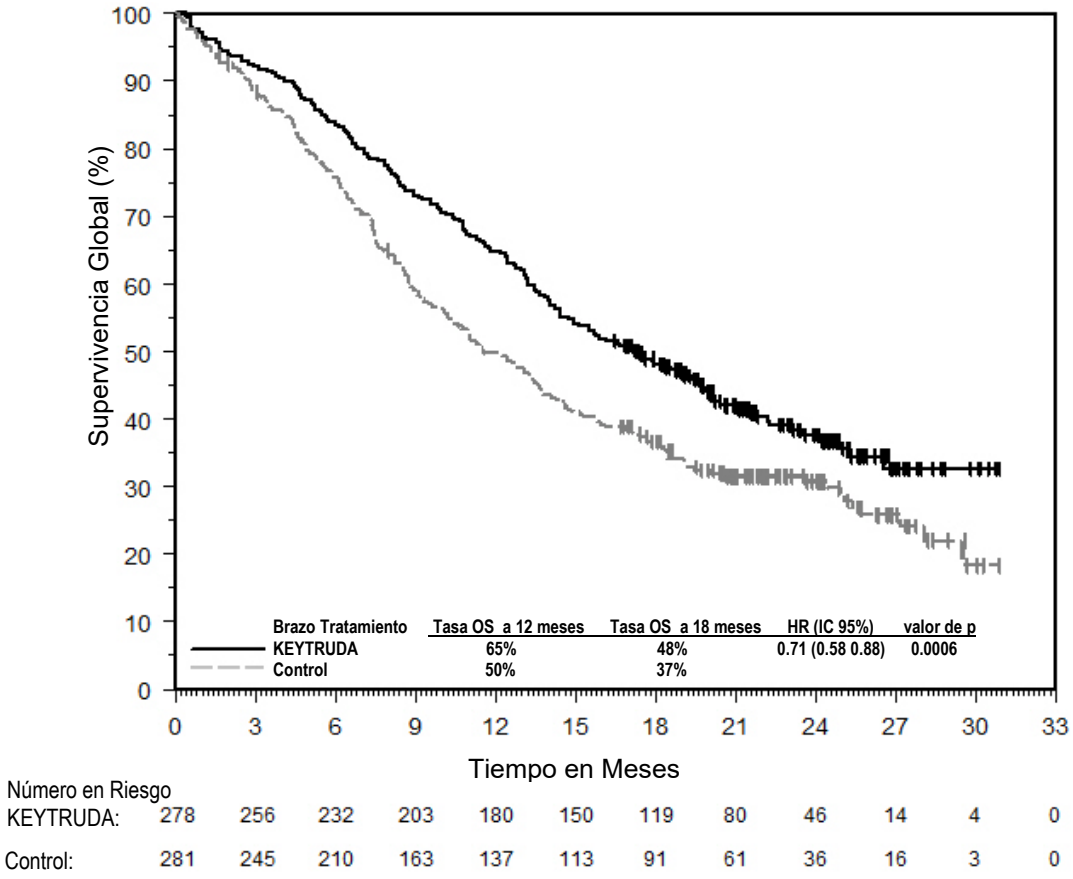
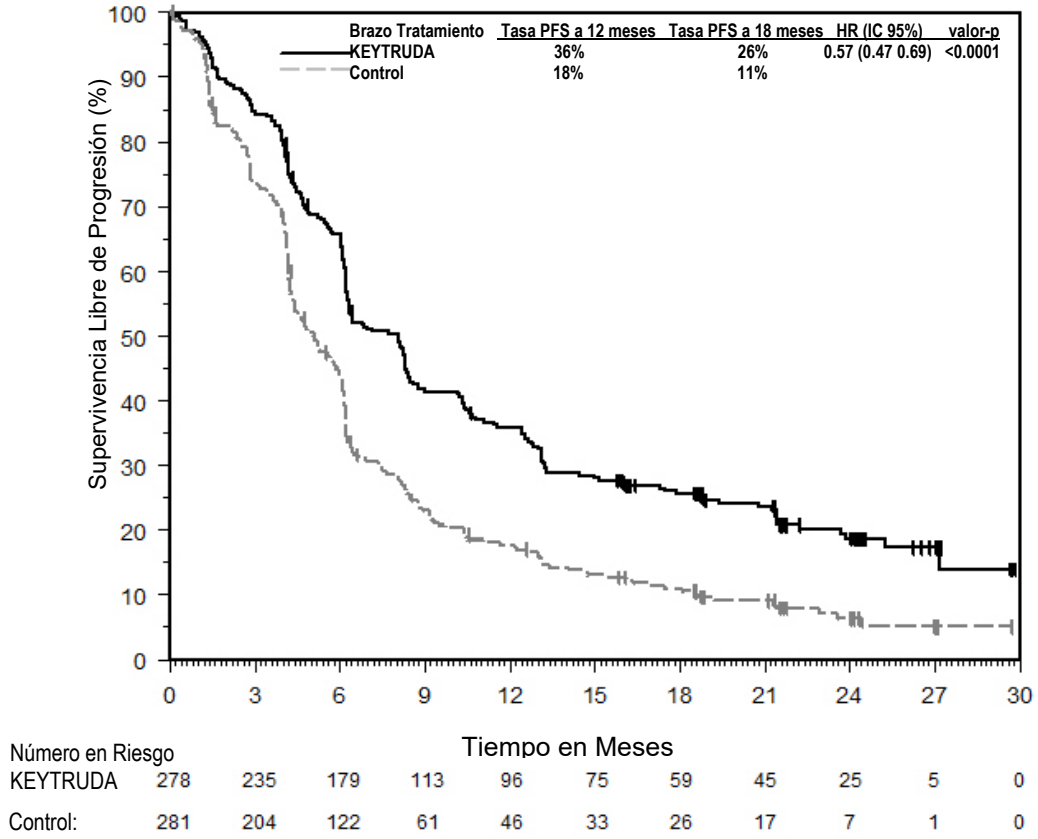


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-407



KEYNOTE-042: Estudio controlado en pacientes con NSCLC sin exposición previa (naïve) a tratamiento
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-042, un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC localmente avanzado o metastásico, expresión de PD-L1 por TPS de 1% o mayor por un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el Kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, y sin tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico. Fueron inelegibles pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiriera inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=637) o la elección del investigador de quimioterapia con platino (n=637; incluyendo pemetrexed+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con NSCLC no escamoso podían recibir mantenimiento con pemetrexed). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse por una progresión de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas, y cada 12 semanas posteriormente.

Entre los 1274 pacientes en KEYNOTE-042, las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (45% de 65 años o mayores); 71% hombres; 64% Blancos y 30% Asiáticos; 19% Hispanos o Latinos;

y 31% y 69% con un estado de desempeño ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamoso (39%) y no escamoso (61%); M0 (13%), M1 (87%); y metástasis cerebrales tratadas (6%). Cuarenta y siete por ciento de los pacientes tuvieron TPS ≥50%, y 53% tuvieron TPS de 1 a 49%.

La medida de los resultados de eficacia primaria fue la OS. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron PFS y TRG, evaluadas por una revisión central independiente (BICR), utilizando RECIST 1.1. La Tabla 17 resume las mediciones clave de eficacia para la población ITT completa (TPS ≥1%).

Tabla 17: Resultados de Eficacia (TPS de PD-L1 ≥1%) en KEYNOTE-042

Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=637)**	**Quimioterapia (n=637)**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	371 (58%)	438 (69%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.81 (0.71, 0.93)	
Valor-p†	0.002	
Mediana en meses (IC del 95%)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
PFS‡		
Número (%) de pacientes con evento	507 (80%)	506 (79%)
*Hazard Ratio**,§ (IC del 95%)	1.07 (0.94, 1.21)	
Mediana en meses (IC del 95%)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)
Tasa de Respuesta Global‡		
TRG %§ (IC del 95%)	27% (24, 31)	27% (23, 30)
Respuesta completa %	1%	1%
Respuesta parcial %	27%	26%
Duración de la Respuesta‡, ¶		
Mediana en meses (rango)	20.2 (2.1+, 31.2+)	8.3 (1.8+, 28.1)
% con duración ≥ 18 meses	53%	30%

* *Hazard Ratio* (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox

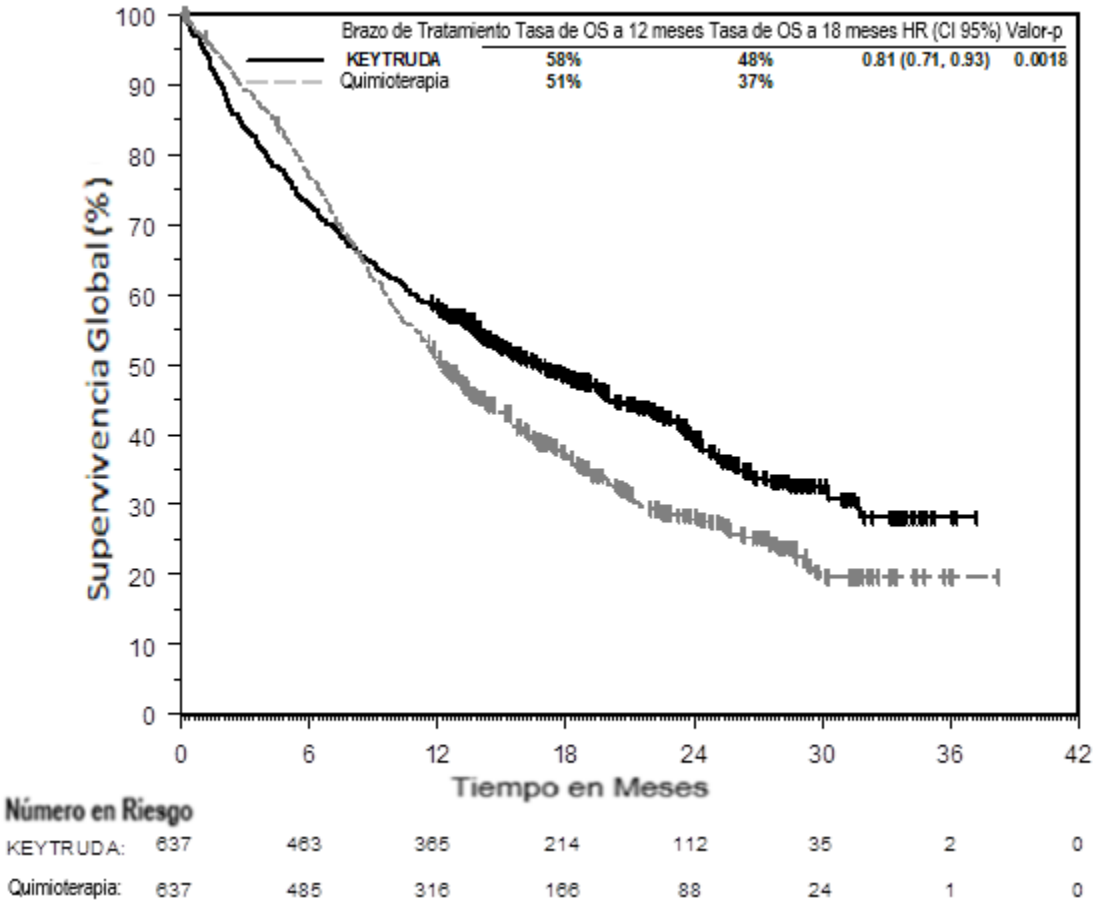
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ No evaluado para significancia estadística como resultado del procedimiento de pruebas secuenciales para los puntos finales secundarios

¶ Con base en pacientes con una mejor respuesta general confirmada como respuesta completa o respuesta parcial; con base en estimaciones de Kaplan-Meier

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-042 (TPS ≥1%, Población con Intención de Tratar)



KEYNOTE-024: Ensayo controlado de pacientes con NSCLC sin experiencia previa al tratamiento

La eficacia de KEYTRUDA en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo también se investigó en KEYNOTE-024, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, excepto en que solamente los pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores expresaban PD-L1 con un TPS de 50% o más mediante un ensayo de inmunohistoquímica utilizando el Kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ fueron elegibles. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=154) o quimioterapia con platino elegida por el investigador (n=151; incluyendo pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino, o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con NSCLC no escamosos podrían recibir mantenimiento con pemetrexed). Los pacientes tratados con quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada independientemente fueron capaces de cambiar y recibir KEYTRUDA. La evaluación del estatus tumoral se realizó cada 9 semanas.

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

La medida de resultado de eficacia primaria fue la PFS según la evaluación de revisión central independiente cegada (BICR, por las siglas en inglés, *blinded independent central review*) utilizando RECIST 1.1. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron la OS y la TRO (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). La Tabla 18 resume las medidas de eficacia claves para toda la población ITT.

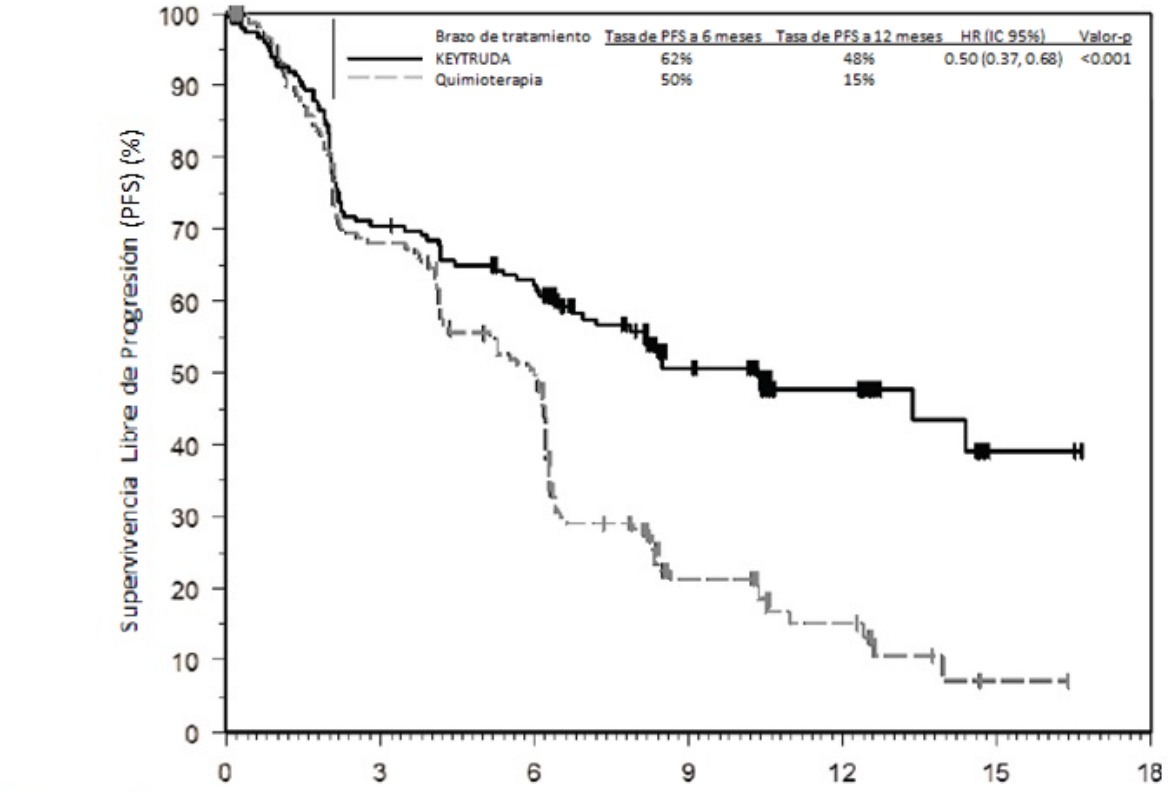
Tabla 18: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-024

Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154**	**Quimioterapia n=151**
PFS*		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard Ratio‡ (IC del 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valor-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%)
Hazard Ratio‡ (IC del 95%)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor-p‡	0.005	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (9.4, NA)
Tasa de Respuesta Objetiva*		
TRO % (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 una duración ≥ 6 meses	88%	59%

* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1
† *Hazard Ratio* (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (*log-rank*)
§ Basada en los pacientes con una mejor respuesta general como se confirma por la respuesta completa o parcial
¶ Basada en las estimaciones de Kaplan-Meier
NA = no disponible

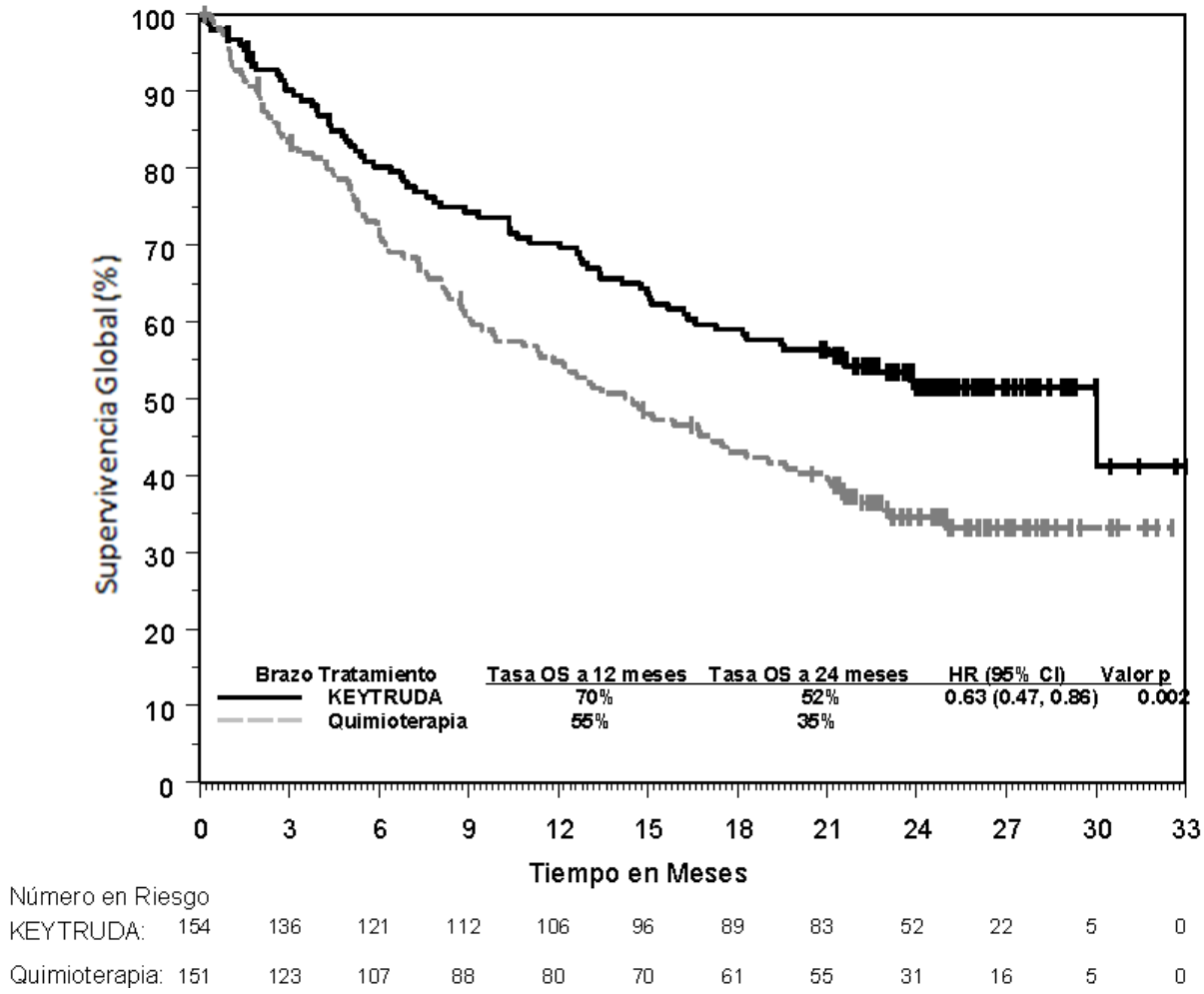
El análisis final de OS fue realizado a una mediana de seguimiento de 25 meses después de 169 eventos en pacientes (73 para KEYTRUDA y 96 para quimioterapia). La OS mediana fue de 30.0 meses (IC del 95%: 18.3, NA) para KEYTRUDA y 14.2 meses (IC del 95%: 9.8, 19.0) para quimioterapia. El HR de la OS fue de 0.63 (IC del 95%: 0.47, 0.86; p=0.002). Ver la Figura 13.

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con Intención de Tratar)



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

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-024 (Población con intención de Tratar)



El beneficio mejorado según la evaluación de la PFS, OS, TRG, y la duración de la respuesta para KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia en la población estudiada se asoció con mejoras en la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS). El cambio desde el inicio hasta la Semana 15 mostró una mejora significativa en el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ, por sus siglas en inglés) el estado global de salud C30/puntuación de la calidad de vida de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en comparación con quimioterapia (diferencia de medias de mínimos cuadrados = 7.82; IC del 95%: 2.85, 12.79; doble lado p=0.002). El tiempo hasta el deterioro en el punto final del EORTC QLQ-LC13 de la tos, disnea, y dolor en el pecho fue prolongado para los pacientes que reciben KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia (HR = 0.66; IC del 95%: 0.44, 0.97; doble lado p=0.029), donde el deterioro se define como una disminución confirmada del valor inicial de 10 puntos o más en cualquiera de estos tres síntomas.

KEYNOTE-010: Ensayo controlado de pacientes NSCLC previamente tratados con quimioterapia
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado. Los criterios clave 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 TPS con expresión de PD-L1 de 1% o más mediante una versión de ensayo 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/m^2 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 tumoral cada 9 semanas,

Entre los 1033 pacientes en KEYNOTE-010, las características iniciales fueron: edad media 63 años (42% de 65 años o mayores); 61% hombres; 72% Blancos y 21% Asiáticos; y 34% y 66% con un estado funcional ECGO 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.

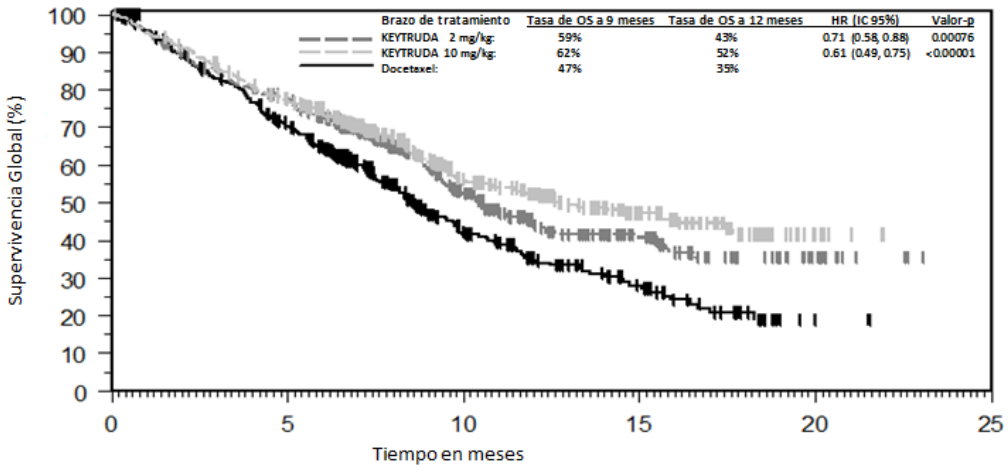
Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la OS y la PFS según lo evaluado por un comité de revisión independiente usando RECIST 1.1. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron TRG y la duración de la respuesta. La Tabla 19 resume las medidas de eficacia clave para toda la población ITT (TPS ≥ 1) y para el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50%. Las curvas de Kaplan-Meier para la OS (TPS ≥ 1% y TPS ≥ 50%) se muestran en las Figuras 15 y 16.

Tabla 19: Respuesta a KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg Cada 3 Semanas en Pacientes Previamente Tratados con NSCLC en KEYNOTE-010

Punto Final	**KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas**	**KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas**	**Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas**
TPS ≥ 1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
Valor-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%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
Valor-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 ‡			
TRG %§ (IC del 95%)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duración de la Respuesta ‡,¶,#			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0.7+, 20.1+)	No alcanzado (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
% en curso	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard Ratio * (IC del 95%)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
Valor-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%)
Hazard Ratio * (IC del 95%)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
Valor-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 ‡			
TRG %§ (IC del 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duración de la Respuesta ‡,¶,Þ			
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0.7+, 16.8+)	No alcanzado (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
% en curso	76%	75%	33%

* *Hazard Ratio* (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
† Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (*log-rank*)
‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales
¶ Basado en los pacientes con una respuesta general mejor 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
Þ Incluye 22, 24, y 1 paciente con respuestas en curso de 6 meses o más en los grupos KEYTRUDA 2 mg/kg, KEYTRUDA 10 mg/kg, y docetaxel, respectivamente

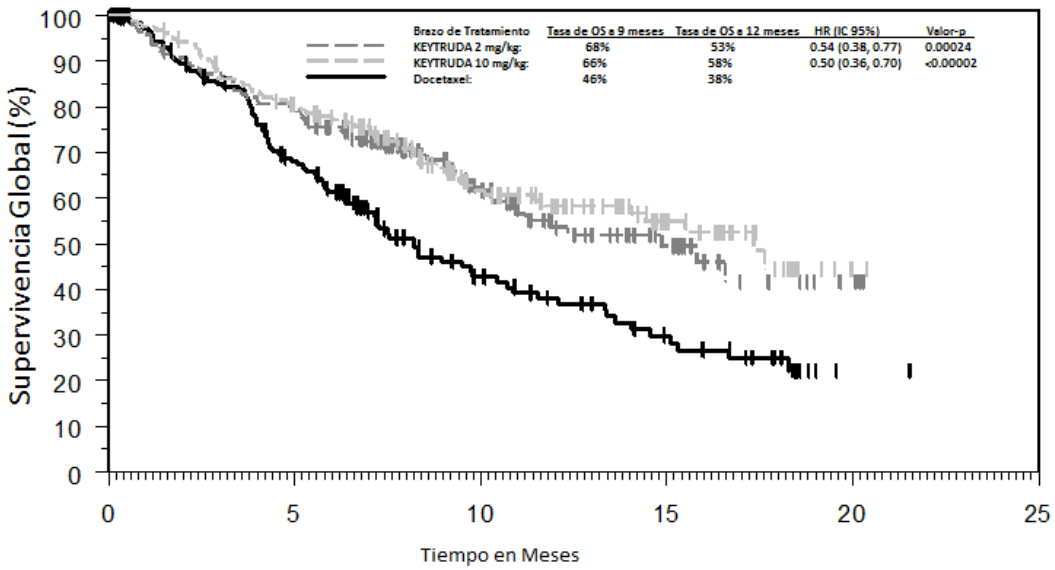
Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento, en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 50%, Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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

Los resultados de eficacia fueron similares para los brazos de 2 mg/kg y 10 mg/kg de KEYTRUDA. Los resultados de eficacia para la OS fueron consistentes independientemente de la edad de la muestra del tumor (nuevos vs. archivos).

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con NSCLC tratados previamente con quimioterapia
También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en una cohorte comparativa de dosis de KEYNOTE-001 aleatorizado, abierto, multicéntrico. 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 ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requiere 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. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la tasa de respuesta global (TRG) (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 TPS 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 TPS 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 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 20.

Tabla 20: Respuesta a KEYTRUDA 10 mg/kg Cada 2 o 3 Semanas en los Pacientes con NSCLC Previamente Tratados con TPS de la Expresión de PD-L1 ≥ 50% (n=61)

Desenlace	
Mejor Respuesta Global *	
TRG %, (IC del 95%)	43% (30, 56)
Respuesta completa	2%
Repuesta parcial	41 %
Duración de la Respuesta†	
Mediana en meses (rango)	No alcanzando (2.1+, 13.4+)
% en curso	65%‡
Tiempo de 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 TRG fueron observados en otro grupo de pacientes (n=25) con TPS mayor o igual al 50% de los que recibieron KEYTRUDA en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas en KEYNOTE-001.

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en KEYNOTE-671, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad fueron NSCLC Estadio II, IIIA o IIIB (N2) previamente sin tratamiento y resecable por la 8ª Edición de la AJCC, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por estadio (II vs III), expresión de PDL1 en el tumor (TPS ≥50% o <50%), histología (escamoso versus no escamoso) y región geográfica (Este de Asia vs no Este de Asia).

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

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

- Brazo de tratamiento B: placebo neoadyuvante el Día 1 en combinación con 75 mg/m2 de cisplatino y ya sea 500 mg/m2 de pemetrexed el Día 1 o 1000 mg/m2 de gemcitabina los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Después de la cirugía, se administró placebo cada 3 semanas hasta por 13 ciclos.

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

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

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

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

El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en EFS y la OS para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino seguido por monoterapia con KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia que contenía platino seguido por placebo solo. Los resultados de eficacia de OS con una mediana de tiempo de seguimiento de 29,8 meses (rango: 0,4 a 62,0 meses) se resumen en la Tabla 21 y la Figura 17. Los

resultados de eficacia de EFS, pCR y mPR conluna mediana de tiempo de seguimiento de 21.4 meses (rango: 0.4 a 50.6 meses) se resumen en la Tabla 21

Tabla 21: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-671

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

*.Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier.

† Con base en el modelo de regresión de Cox con el tratamiento como covariable estratificada por estadío, expresión de PD-L1 tumoral, histología y región geográfica.

‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado § Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estadio, expresión tumoral de PD-L1, histología y región geográfica Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por etapa, expresión de PD-L1 tumoral, histología y región geográfica.

NR = no alcanzado

El análisis final de SSC se realizó con una mediana de duración del seguimiento de 29,8 meses después de 422 pacientes/eventos (174 para el brazo de KEYTRUDA y 248 para el brazo de placebo). La mediana de EFS fue de 47,2 meses (IC del 95%: 32,9, NR) para el brazo de KEYTRUDA y de 18,3 meses (IC del 95%: 14,8; 22,1) para el brazo de placebo. La HR de la EFS fue 0,59 (IC del 95%: 0,48; 0,72). Consulte la Figura 18.

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE 671 (Población con intención de tratar)

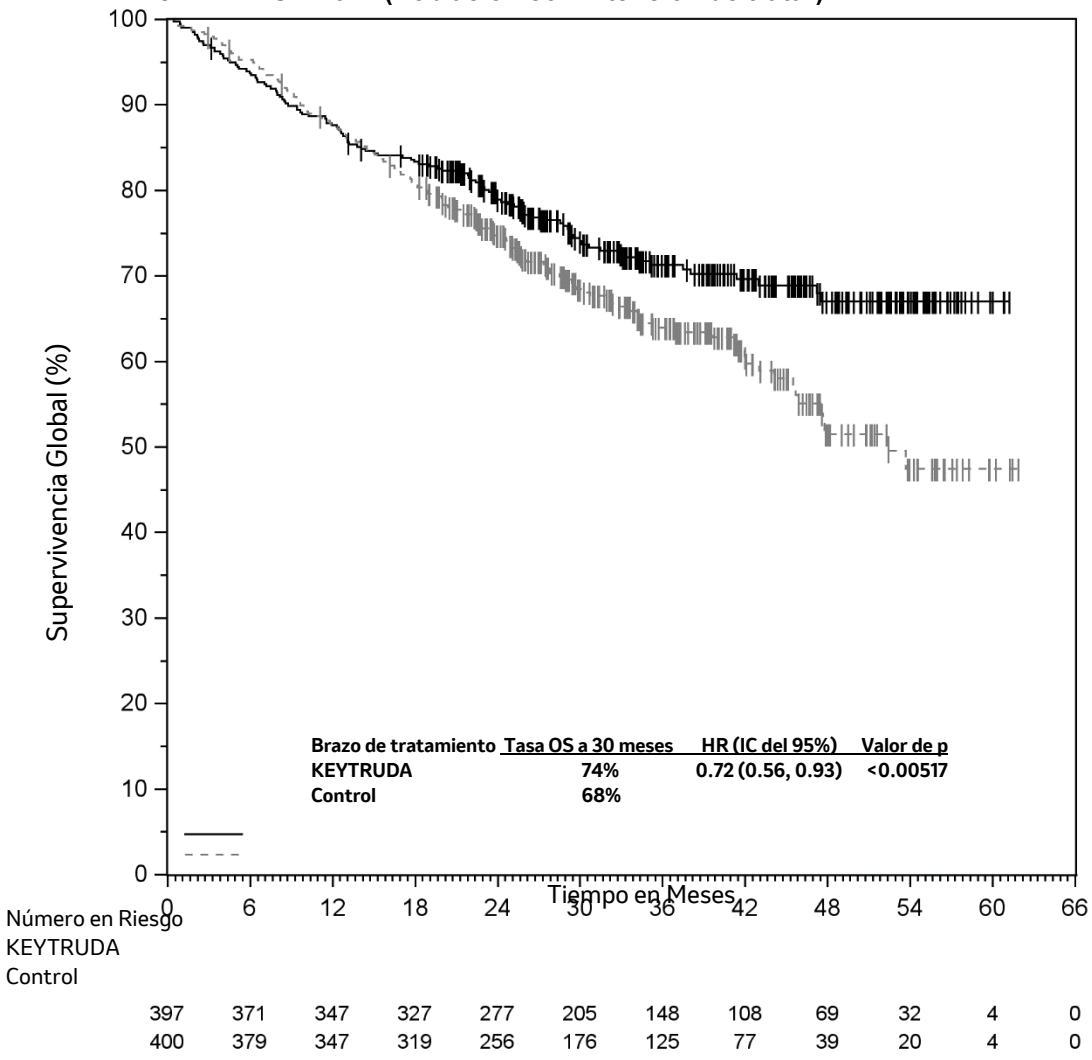
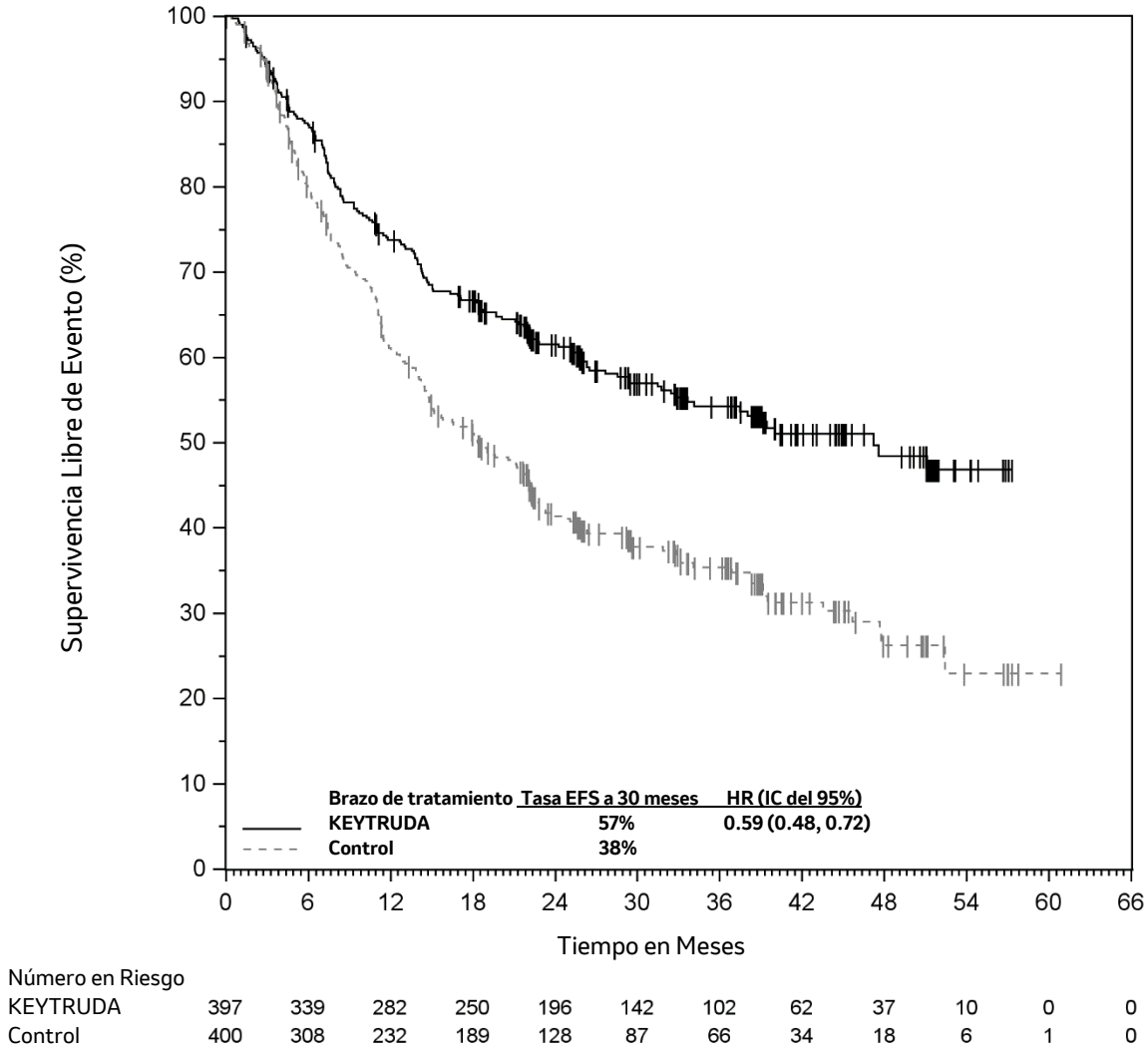


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Evento por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-671 (Población de Intención de Tratar)



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

KEYNOTE-091: Ensayo controlado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC resecado
La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-091, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo. Los criterios de elegibilidad clave fueron NSCLC en estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA por AJCC 7.ª edición, completamente resecado, independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor, sin radioterapia neoadyuvante y/o quimioterapia neoadyuvante previas, y sin radioterapia previa o prevista para la neoplasia maligna actual. Los pacientes pueden o no haber recibido quimioterapia adyuvante. 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 4 ciclos de quimioterapia adyuvante no eran elegibles. La aleatorización se estratificó por estadio (IB frente a II frente a IIIA), quimioterapia adyuvante (sin quimioterapia adyuvante frente a quimioterapia adyuvante), estado de PD-L1 (TPS <1 % [negativo] frente a TPS 1-49 % frente a TPS ≥ 50 %) y región geográfica (Europa occidental frente a Europa oriental frente a Asia frente al resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad según lo determinó el investigador usando los criterios de RECIST 1.1, hasta toxicidad inaceptable o aproximadamente por un año (18 dosis). Los pacientes se sometieron a estudios por imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de

KEYTRUDA durante el primer año, luego cada 6 meses durante los años 2 a 3 y luego anualmente hasta el final del año 5. Después del año 5, se realizaron los estudios por imágenes según el estándar local de cuidado.

Entre los 1177 pacientes en KEYNOTE-091 (590 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 587 en el brazo de placebo), las características iniciales fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 31 a 87), 53 % de 65 años o más; 68% masculino; y 77% blanca, 18% asiática. Sesenta y uno por ciento y 39% tuvieron un desempeño ECOG de 0 o 1, respectivamente. El catorce por ciento tenía enfermedad en estadio IB (T2a ≥4 cm), el 57 % en estadio II y el 29 % en estadio IIIA. El 40 % tenía expresión de PD-L1 tumoral TPS <1 % [negativo], el 32 % tenía TPS 1-49 %, el 28 % tenía TPS ≥50 % y el 86 % recibió quimioterapia adyuvante. El cincuenta y uno por ciento eran de Europa Occidental.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador en la población general y en la población con TPS con expresión de L1 de PD tumoral ≥50 %, donde la DFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (recurrencia local/regional, metástasis a distancia), una segunda neoplasia maligna o muerte, lo que ocurra primero. Las medidas de resultado secundarias de eficacia fueron la SSE evaluada por el investigador en la población con TPS con expresión de PD L1 en el tumor ≥1 % y la SG en la población general y en las poblaciones con TPS con expresión de PD L1 en el tumor ≥50 % y TPS ≥1 %.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE en la población general en un análisis intermedio preespecificado para pacientes asignados al azar al brazo de KEYTRUDA en comparación con pacientes asignados al azar al brazo de placebo. En el momento del análisis, los resultados de OS no estaban maduros (18 % con eventos en la población general). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 32,4 meses (rango: 0,6 a 68 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 22 y la Figura 19.

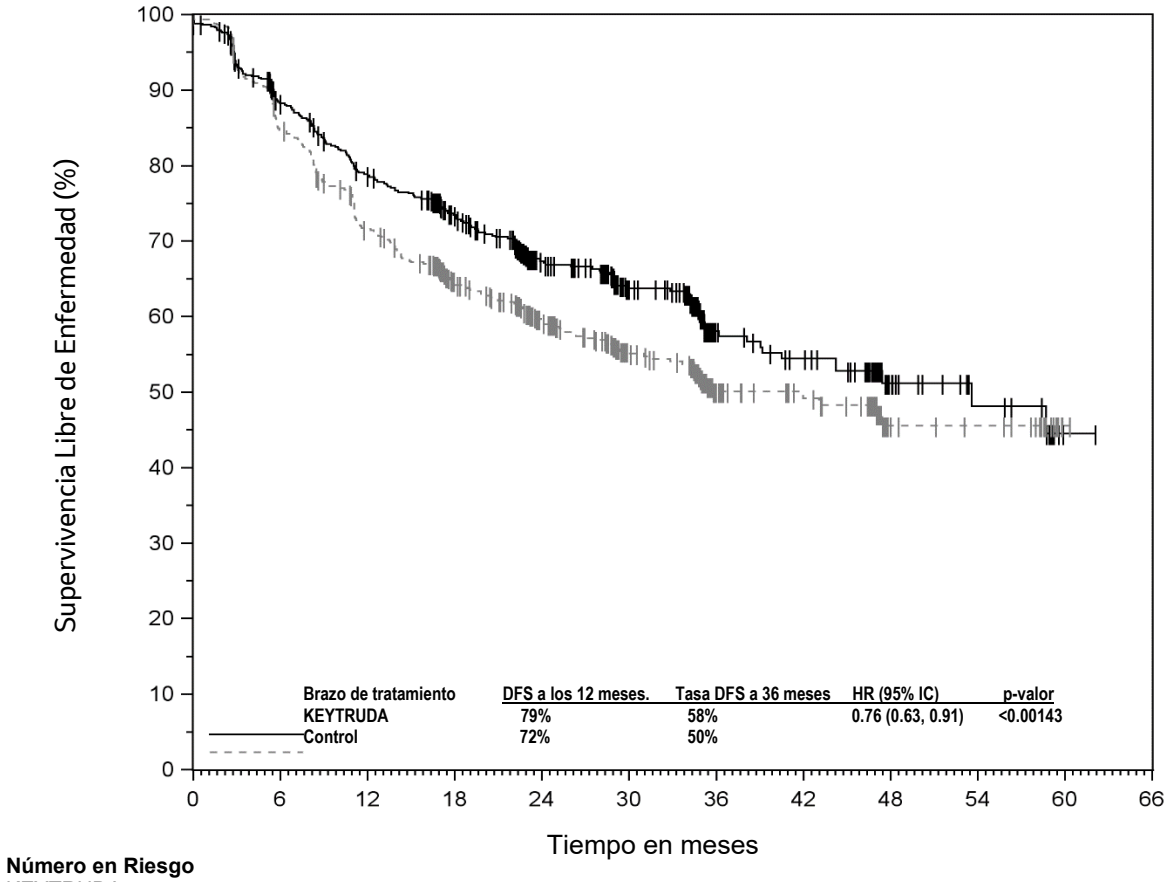
Tabla 22: Resultados de eficacia en KEYNOTE 091

Desenlace	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=590**	**Placebo n=587**
DFS (general)		
Número (%) de pacientes con evento	212 (36%)	260 (44%)
Cociente de riesgo* (95% CI)	0.76 (0.63, 0.91)	
Valor de p-†	0.0014	
Mediana en meses (95% CI)	53.6 (39.2, NR)	42.0 (31.3, NR)

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

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para la

Supervivencia Libre de Enfermedad por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE 091 (Población Global con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

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

Mesotelioma pleural maligno

KEYNOTE-483: Estudio controlado de tratamiento combinado en pacientes con MPM avanzado o metastásico irresecable no tratado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en un estudio multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado con activo, KEYNOTE-483. Los criterios clave de elegibilidad fueron MPM avanzado o metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada/metastásica. Los pacientes fueron reclutados independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor. Fueron inelegibles pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron tratamiento sistémico dentro de los 3 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por subtipo histológico (epitelioide vs no epitelioide). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa

:

- KEYTRUDA, 200 mg con 500 mg/m^2 de pemetrexed y 75 mg/m^2 de cisplatino o una AUC de 5-6 mg/mL/min de carboplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos, seguido de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Pemetrexed, 500 mg/m^2 y 75 mg/m^2 de cisplatino o una AUC de 5-6 mg/mL/min de carboplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad según lo determinó el investigador de acuerdo con RECIST 1.1 modificado para mesotelioma (mRECIST), toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas durante 18 semanas, seguida de cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 440 pacientes en KEYNOTE-483 (222 pacientes en el brazo de combinación de KEYTRUDA y 218 en el brazo de quimioterapia), las características basales fueron: mediana de edad de 70 años (77% de 65 años o más); 76% masculinos; 79% blancos, 21% no reportado o desconocido; 2% hispanos o latinos y 47% y 53% con estado funcional por ECOG de 0 o 1, respectivamente. El setenta y ocho por ciento tenía histología epitelioide y el 22% tenía histología no epitelioide.

La medida de resultado de eficacia primaria fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, según lo evaluado por BICR utilizando mRECIST y la calidad de vida relacionada con la salud según lo evaluado mediante EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13. El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con los pacientes aleatorizados a quimioterapia sola. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 17 meses (rango: 0.8 – 60.3 meses). La Tabla 23 y las Figuras 20 y 21 resumen las medidas clave de eficacia para KEYNOTE-483.

Tabla 23: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-483

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas + pemetrexed + quimioterapia con platino (n=222)**	**Pemetrexed + quimioterapia con platino (n=218)**
OS[*]		
Número de pacientes con evento (%)	167 (75%)	175 (80%)
Hazard ratio[†] (IC del 95%)	0.79 (0.64, 0.98)	
Valor de p[‡]	0.0162	
Mediana en meses (IC del 95%)	17.3 (14.4, 21.3)	16.1 (13.1, 18.2)
PFS[*,§]		
Número de pacientes con evento (%)	190 (86%)	166 (76%)
Hazard ratio[†] (IC del 95%)	0.80 (0.65, 0.99)	
Valor de p[‡]	0.0194	
Mediana en meses (IC del 95%)	7.1 (6.9, 8.1)	7.1 (6.8, 7.7)
Tasa de Respuesta Global[§,¶]		
ORR % (IC del 95%)	52% (45.5, 59.0)	29% (23.0, 35.4)
Número de respuestas completas (%)	1 (0.5%)	0 (0%)
Número de respuestas parciales (%)	115 (52%)	63 (29%)
Valor de p[#]	<0.00001	
Duración de la Respuesta[*,§,Þ]		

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas + pemetrexed + quimioterapia con platino (n=222)**	**Pemetrexed + quimioterapia con platino (n=218)**
Mediana en meses (rango)	6.9 (1.2+, 38.9+)	6.8 (1.4+, 25.1+)
% con duración ≥12 meses[β]	23%	13%

* Con base en el análisis final

† Con base en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de empates con el tratamiento como covariable estratificado por subtipo histológico en el momento de la aleatorización (epitelioide vs. a otros subtipos).

‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado (*log-rank*)

§ Evaluado por BICR usando mRECIST

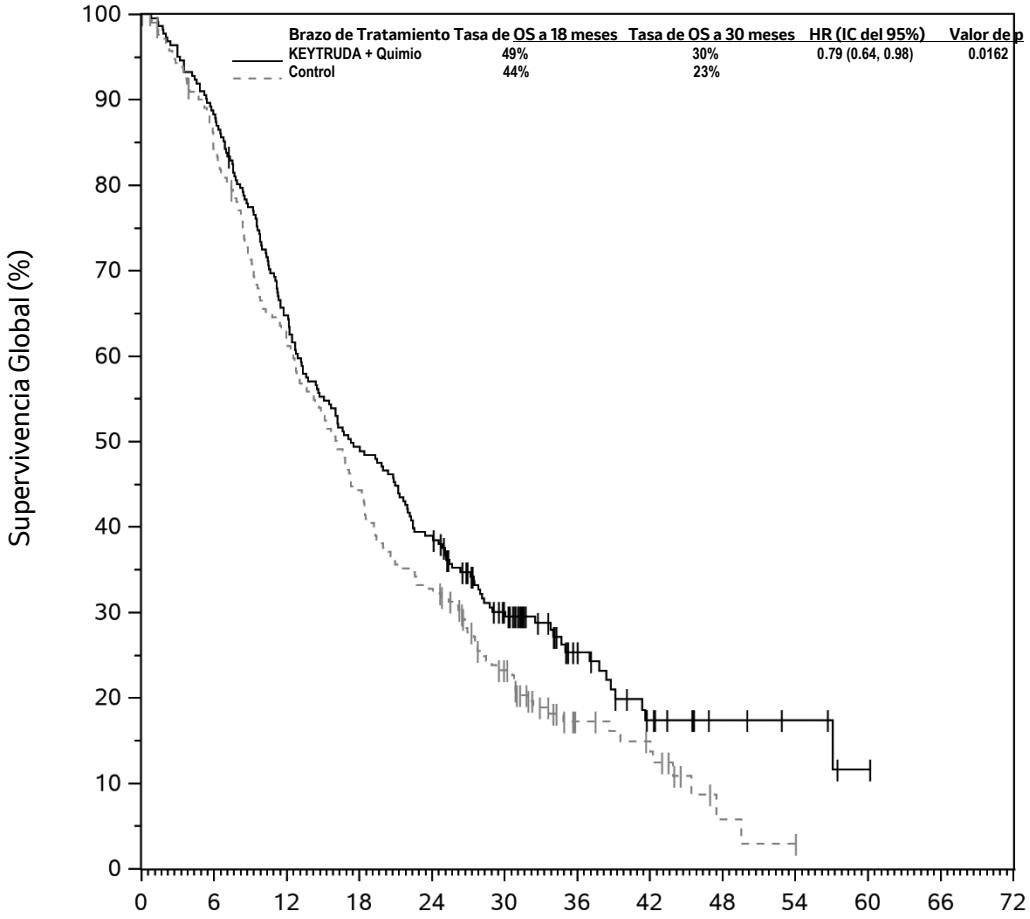
¶ Con base en el análisis intermedio

Con base en el método de Miettinen & Nurminen estratificado por subtipo histológico en la aleatorización (epitelioide vs. otros subtipos).

Þ Con base en los pacientes con la mejor respuesta global confirmada como: respuesta completa o parcial; n=117 para pacientes en el brazo de KEYTRUDA combinado; n=64 para pacientes en el brazo de quimioterapia

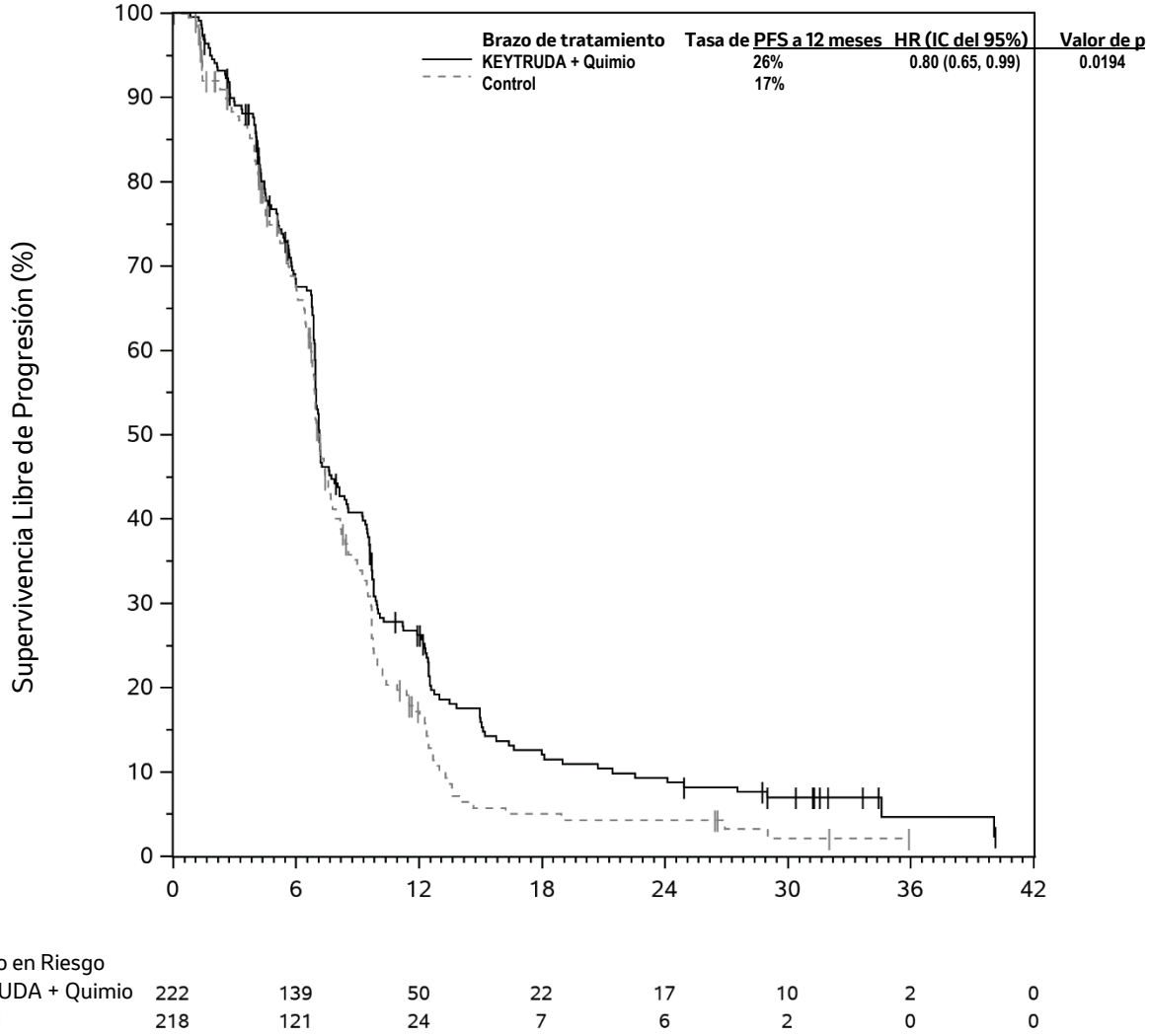
β Con base en estimación de Kaplan-Meier

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-483



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

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-483



La calidad de vida (QoL) relacionada con la salud, evaluada por EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL, funcionamiento físico y disnea) y EORTC QLQ-LC13 (dolor de pecho y tos) generalmente se mantuvo en pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-048, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con activo, en pacientes con HNSCC metastásico o recurrente que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para enfermedad recurrente o metastásica y quienes eran considerados como incurables por tratamientos locales. Fueron inelegibles para el estudio pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran tratamiento sistémico dentro de los dos años del tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS≥50% o <50%) basada en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, estatus de VPH (positivo o

negativo) y PS por ECOG (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
- KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1000 mg/m^2/d de 5-FU 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab, 400 mg/m^2 de carga y después 250 mg/m^2 una vez a la semana, AUC de carboplatino de 5 mg/mL/min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 de cisplatino cada 3 semanas, y 1000 mg 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 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 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 aleatorizó un total de 882 pacientes; 301 pacientes en el brazo de monoterapia con KEYTRUDA, 281 pacientes al brazo de KEYTRUDA más quimioterapia, y 300 pacientes al brazo de tratamiento estándar. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94); 36% de 65 años o más; 83% varones, 73% Blancos y 20% asiáticos; 61% con PS ECOG de 1; y 79% eran fumadores previos/actuales. Las características de la enfermedad fueron: 22% positivos a VPH, 85%, 43% y 23% tenían expresión de PD-L1 definida como una CPS ≥1, CPS ≥20, y TPS ≥50%, respectivamente, y 95% tenía enfermedad Estadio IV (Estadio IVa 19%, Estadio IVb 6%, y Estadio IVc 70%)

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron OS y PFS (evaluadas por BICR de acuerdo con RECIST 1.1). La TRO, evaluada por BICR de acuerdo con RECIST 1.1, fue una medida de resultado secundaria. El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con el tratamiento estándar. La OS para los pacientes aleatorizados a monoterapia con KEYTRUDA fue no inferior en comparación con el tratamiento estándar. Las Tablas 24 y 25 y la Figuras 22 y 23 describen los resultados claves de eficacia para KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

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

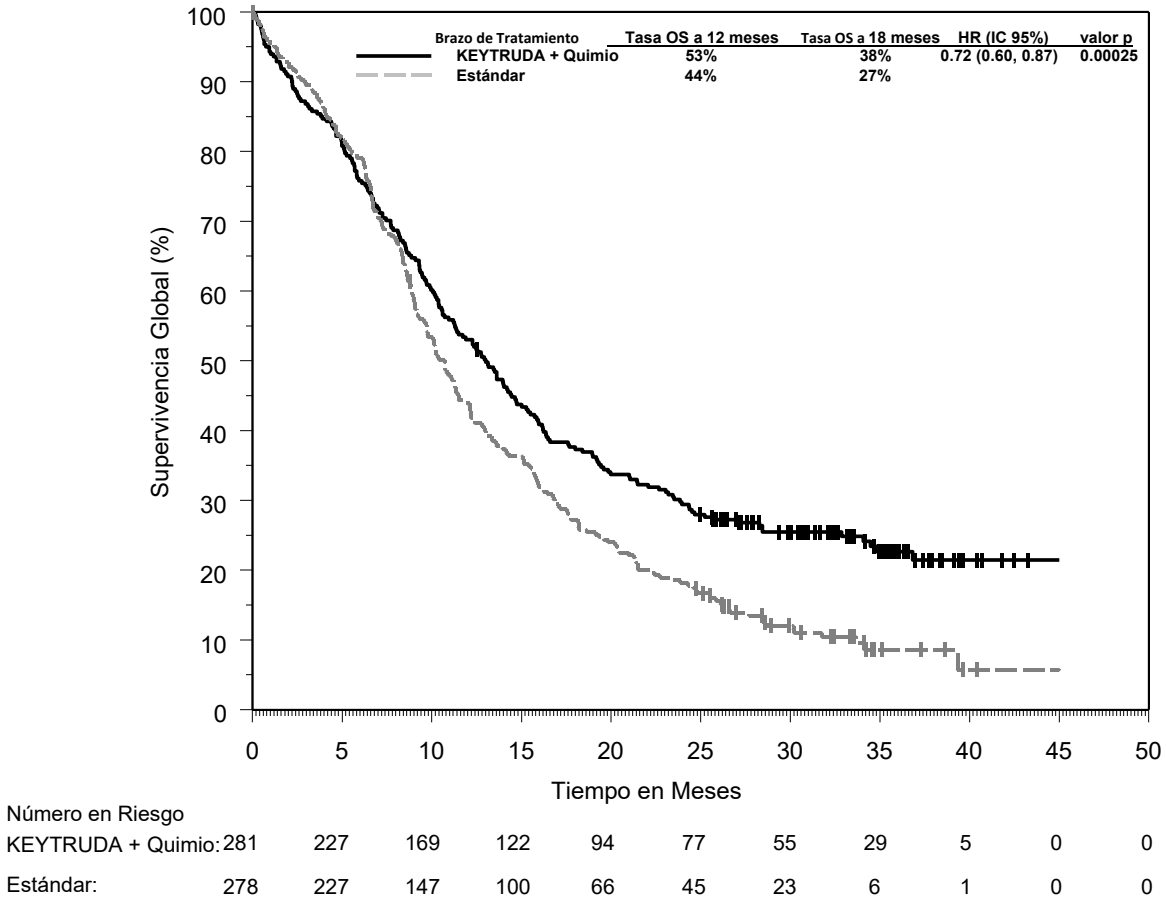
Punto final	**KEYTRUDA Quimioterapia con Platino 5-FU n=281**	**Tratamiento Estándar* n=278**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.77 (0.63, 0.93)	
Valor-p‡	0.0033	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	244 (87%)	253 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor-p‡	0.1697	
TRO		
Tasa de respuesta objetiva§ (IC del 95%)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
Respuesta completa	6%	3%
Respuesta parcial	30%	33%
Valor-p¶	0.5740	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

% con duración ≥6 meses	54%	37%

* Cetuximab, platino, y 5-FU
† Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
¶ Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estatus de VPH (positivo vs. negativo), y estatus de PD-L1 (fuertemente positivo vs. No fuertemente positivo)

En KEYNOTE-048, las HRs de la OS para pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, comparado con cetuximab en combinación con quimioterapia, fueron similares para todas las poblaciones independientemente de la expresión de PD-L1 en un análisis interino preespecificado: ITT (HR 0.77, IC del 95%: 0.63, 0.93), CPS ≥1 (HR 0.71, IC del 95%: 0.57, 0.88), CPS ≥20 (HR 0.69, IC del 95%: 0.51, 0.94). Las HRs de la OS en el análisis final con una mediana de seguimiento de 11.4 meses fueron similares a las obtenidas en el análisis interino preespecificado y además, demostraron una mejoría en la OS estadísticamente significativa para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥1 y CPS ≥20: ITT (0.72, IC del 95%: 0.60, 0.87), CPS ≥1 (0.65, IC del 95%: 0.53, 0.80), CPS ≥20 (0.60, IC del 95%: 0.45, 0.82).

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global para KEYTRUDA más Quimioterapia en KEYNOTE-048*



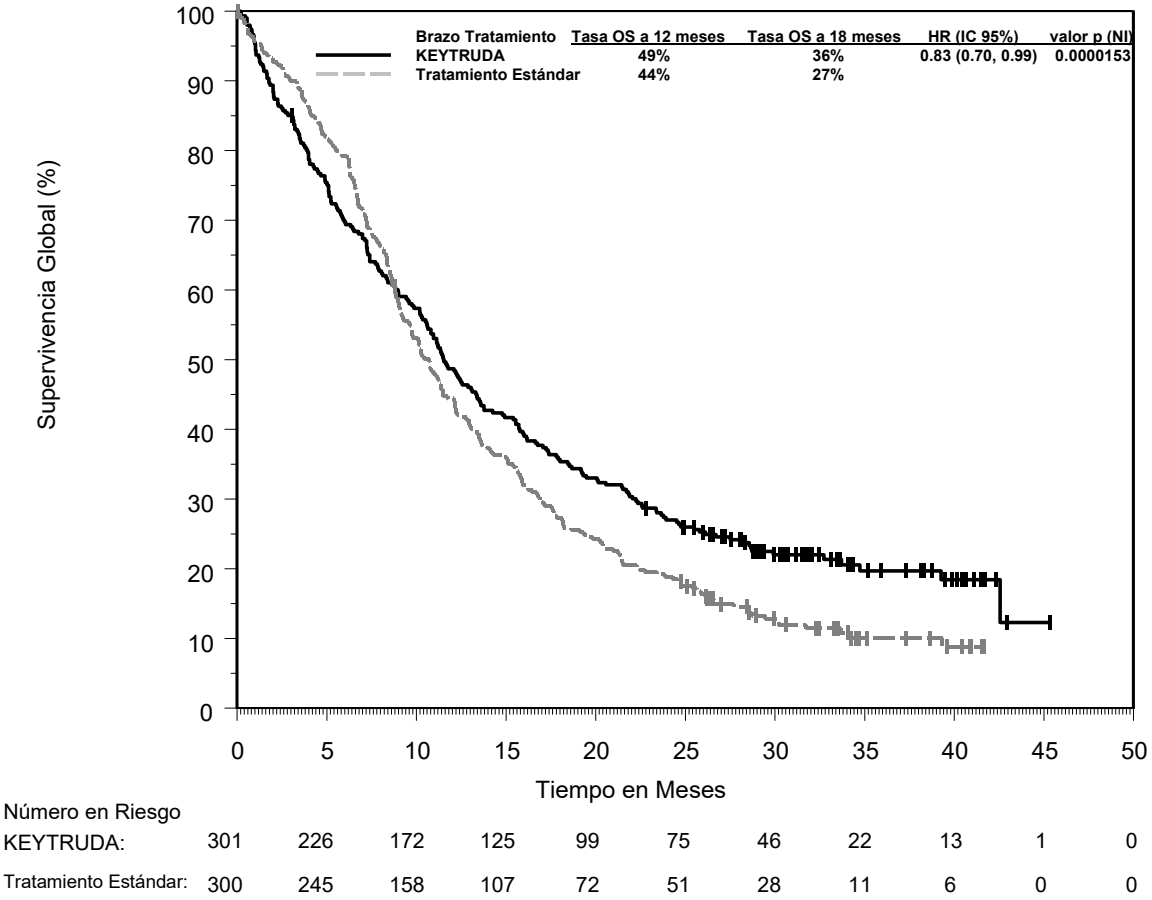
*Mediana de seguimiento de 11.4 meses en el análisis final especificado por protocolo

Tabla 25: Resultados de Eficacia para KEYTRUDA como Monoterapia en KEYNOTE-048

Punto final	**KEYTRUDA n=301**	**Tratamiento Estándar* n=300**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	213 (71%)	240 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	11.6 (10.5, 13.6)	10.7 (9.3, 11.7)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.85 (0.71, 1.03)	
Valor-p‡	0.00014	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	269 (89%)	270 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.3 (2.2, 3.3)	5.2 (4.9, 6.0)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	1.32 (1.11, 1.57)	
Valor-p§	0.9992	
TRO		
Tasa de respuesta objetiva¶ (IC del 95%)	17% (12.9, 21.7)	36% (30.6, 41.7)
Respuesta completa	5%	3%
Respuesta parcial	12%	33%
Valor-p#	1.0000	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 30.6+)
% con duración ≥6 meses	76%	39%

* Cetuximab, platino, y 5-FU
† Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Valor-p de no-inferioridad
§ Con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
¶ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
# Con base en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por ECOG (0 vs.1), estatus de VPH (positivo vs. negativo), y estatus de PD-L1 (fuertemente positivo vs. no fuertemente positivo)

Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global para KEYTRUDA como Monoterapia en KEYNOTE-048*



*Mediana de seguimiento de 11.2 meses en el análisis final especificado por protocolo

Se realizaron análisis adicionales de OS con base en la expresión de PD-L1 (CPS ≥1 y CPS ≥20) en KEYNOTE-048. El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS para los pacientes aleatorizados a monoterapia con KEYTRUDA en comparación con el tratamiento estándar para CPS ≥1 y CPS ≥20 de expresión de PD-L1 . La OS para pacientes que tenían CPS ≥1 o CPS ≥20 de PD-L1 para monoterapia con KEYTRUDA en comparación con el tratamiento estándar se resume en la Tabla 26.

Tabla 26: OS por Expresión de PD-L1

	CPS ≥1		CPS ≥20	
	KEYTRUDA n=257	**Tratamiento Estándar* n=255**	**KEYTRUDA n=133**	**Tratamiento Estándar* n=122**
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)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor-p‡	0.0085		0.0007	

* Cetuximab, platino, y 5-FU
† *Hazard Ratio* (en comparación con el tratamiento estándar) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico

El análisis final de OS fue realizado para pacientes con CPS ≥1 con una mediana de seguimiento de 11.4 meses desde el análisis interino preespecificado. La mediana de OS fue de 12.3 meses (IC del 95%: 10.8, 14.3) para KEYTRUDA como agente único y 10.3 meses (IC del 95%: 9.0, 11.5) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90).

El análisis final de OS fue realizado para pacientes con CPS ≥20 con una mediana de seguimiento de 12.2 meses desde el análisis interino preespecificado. La mediana de OS fue de 14.8 meses (IC del 95%: 11.5, 20.6) para KEYTRUDA como agente único y de 10.7 meses (IC del 95%: 8.8, 12.8) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.58 (IC del 95%: 0.44, 0.78).

En un análisis exploratorio de subgrupo para pacientes con HNSCC con CPS 1-19, la mediana de OS fue 10.8 meses (IC del 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA como agente único y de 10.1 meses (IC del 95%: 8.7, 12.1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.90 (IC del 95%: 0.68, 1.18). El análisis final de OS fue realizado para pacientes con CPS 1-19 con una mediana de seguimiento de 10.3 meses. En el análisis final, la mediana de OS fue de 10.8 meses (IC del 95%: 9.0, 12.6) para KEYTRUDA como agente único y de 10.1 meses (IC del 95%: 8.7, 12.1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con una HR de 0.86 (IC del 95%: 0.66, 1.12).

KEYNOTE-040: Estudio controlado en pacientes con HNSCC tratados previamente con quimioterapia con platino
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-040, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado con activo, para el tratamiento de HNSCC recurrente o metastásico en pacientes con progresión de la enfermedad quienes habían recibio previamente quimioterapia con platino. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirió tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento, una condición médica que requiriera inmunosupresión, o quienes habían sido tratados previamente con 3 o más regímenes sistémicos para HNSCC recurrente y/o metastásico.

Los pacientes fueron estratificados por expresión de PD-L1, estatus de VPH y estatus de desempeño ECOG y después aleatorizados (1:1) para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=247) o uno de tres tratamientos estándar (n=248): 40 mg/m^2 de metotrexato una vez a la semana (n=64), 75 mg/m^2 de docetaxel una vez cada 3 semanas (n=99), o una dosis de carga de 400 mg/m^2 de cetuximab y después 250 mg/m^2 una vez a la semana (n=71). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta por 24 meses o hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. La evaluación del estatus tumoral se realizó a las 9 semanas, después cada 6 semanas hasta la Semana 52, seguido por cada 9 semanas durante los 24 meses.

Entre los 495 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-040, las características basales incluyeron: mediana de edad de 60 años (33% de 65 años de edad o más); 83% varones; 84% Blancos, 6% asiáticos, y 2% Negros; y 28% y 72% con un estatus de desempeño ECOG de 0 o 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron: positivos a VPH (24%) y expresión de PD-L1 definida como una CPS ≥1 (78%) y

TPS ≥50% (26%). Setenta y uno por ciento (71%) de los pacientes tenía enfermedad M1 y la mayoría tenía enfermedad Estadio IV (Estadio IV 33%, Estadio IVa 11%, Estadio IVb 5%, y Estadio IVc 45%). Quince por ciento (15%) tenía progresión de la enfermedad después de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con platino, y 84% había recibido 1-2 regímenes sistémicos previos para enfermedad metastásica.

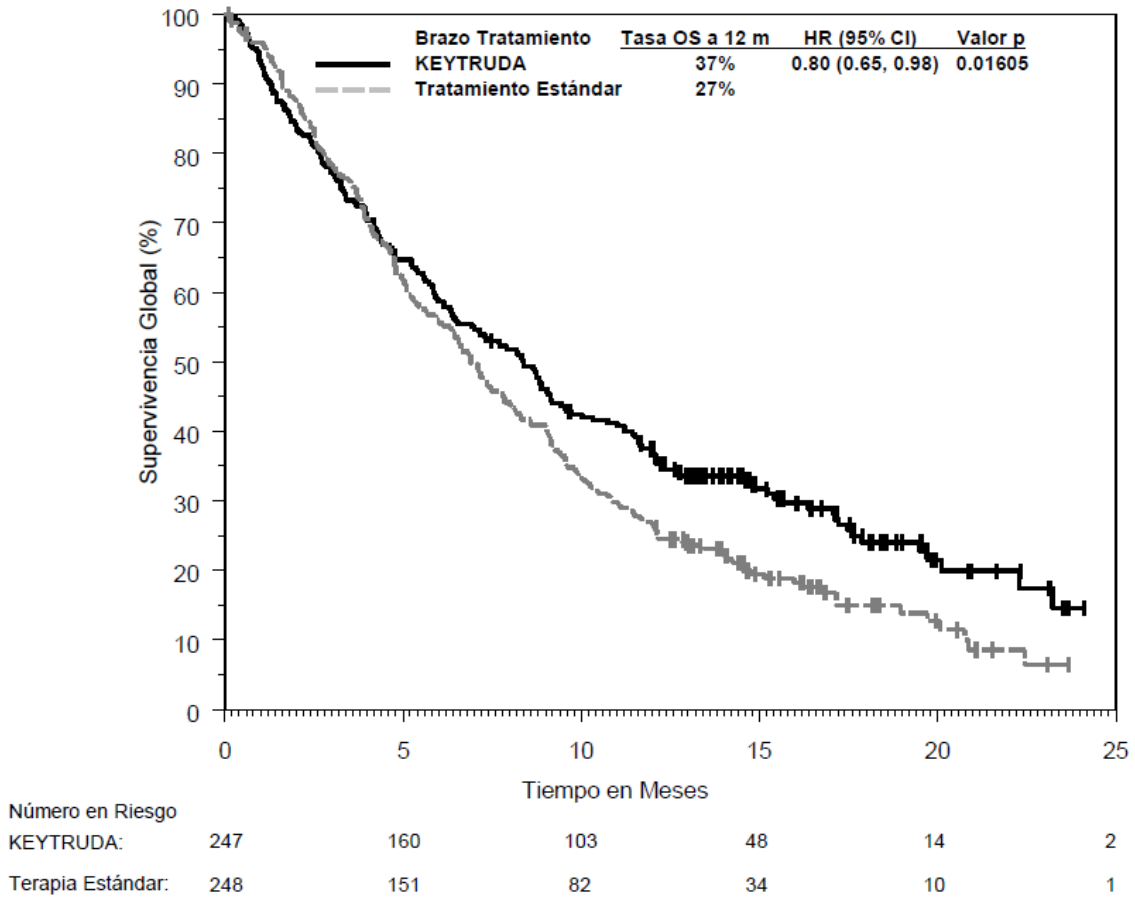
El resultado primario de eficacia fue la OS. Mediciones secundarias de eficacia fueron PFS, TRG, y duración de la respuesta (evaluada por BICR, utilizando RECIST 1.1) y OS (CPS ≥1 de PD-L1). Las mediciones de eficacia para KEYNOTE-040 se resumen en la Tabla 27 y la curva de Kaplan-Meier para OS se muestra en la Figura 24.

Tabla 27: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-040

Punto final	**KEYTRUDA200 mg cada 3 semanas n=247**	**Tratamiento Estándar* n=248**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	181 (73%)	207 (84%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.80 (0.65, 0.98)	
Valor-p‡	0.016	
Mediana en meses (IC del 95%)	8.4 (6.4, 9.4)	6.9 (5.9, 8.0)
PFS§		
Número (%) de pacientes con evento	218 (88%)	224 (90%)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.96 (0.79, 1.16)	
Valor-p‡	0.325	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.1, 2.3)	2.3 (2.1, 2.8)
Tasa (%) a los 6 meses	25.6 (20.3, 31.2)	20 (15.1, 25.3)
Tasa de Respuesta Global§		
TRG (IC del 95%)	15% (10.4, 19.6)	10% (6.6, 14.5)
Valor-p¶	0.061	
Respuesta completa	2%	0.4%
Respuesta parcial	13%	10%
Enfermedad estable	23%	26%
Duración de la Respuesta§,#		
Mediana en meses (rango)	18.4 (2.7, 18.4)	5 (1.4+, 18.8)
Número (%Þ) de pacientes con duración ≥6 meses	16 (72%)	6 (47%)

* Metotrexato, docetaxel, y cetuximab
† *Hazard Ratio* (KEYTRUDAcomparado con tratamiento estándar) con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Valor-p de una cola con base en la prueba de rango logarítmico
§ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1
¶ Con base en el método por Miettinen y Nurminen
# Con base en pacientes con una mejor respuesta global confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
Þ Con base en estimación de Kaplan-Meier

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global en KEYNOTE-040



KEYNOTE-012: Estudio abierto en pacientes con HNSCC tratados previamente con quimioterapia

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 192 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico, independientemente del estado (33% positivo) del virus del papiloma humano tumoral (VPH), inscritos en un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohorte múltiple (KEYNOTE- 012). Se incluyó una cohorte (n=132), independientemente del estado tumoral de PD-L1. La eficacia se informó en un subgrupo de 110 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico que evolucionó durante o después del tratamiento con quimioterapia con platino y cetuximab, y para un subgrupo de 64 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico que evolucionó durante o después del tratamiento con quimioterapia con platino sin cetuximab previo. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiere inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes que recibieron KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas (n=53), o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 8 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la TRO de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, según la evaluación de revisión central independiente cegada, y la duración de la respuesta.

Entre los 64 pacientes con progresión de la enfermedad después de la quimioterapia con platino sin cetuximab previo, las características iniciales fueron edad promedio de 60 años (28% de 65 años o más); 77% hombres; 75% blancos, 20% asiáticos y 3% negros; 88% tenían enfermedad en estadio M1; y el 33%

y 67% tenían un estado funcional ECOG 0 y 1, respectivamente. Treinta y seis por ciento de los pacientes tenían dos o más líneas de tratamiento en el entorno recurrente y/o metastásico.

Entre los 110 pacientes con progresión de la enfermedad después de la quimioterapia con platino y cetuximab, las características iniciales fueron edad promedio de 60 años (34% de 65 años o más); 85% hombres; 75% blancos, 14% asiáticos y 7% negros; 87% tenían enfermedad en estadio M1; y el 27% y 73% tenían un estado funcional ECOG 0 y 1, respectivamente. El ochenta por ciento de los pacientes tenían dos o más líneas de tratamiento en el entorno recurrente y/o metastásico.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados de Eficacia en Pacientes con HNSCC

	Tratados previamente con platino sin cetuximab	Tratados previamente con platino y cetuximab
Punto Final	n=64	n=110
Tasa de Respuesta Objetiva*		
TRO %, (IC del 95%)	20% (11, 32)	15% (9,23)
Respuesta completa	5%	4%
Respuesta parcial	16%	11%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.8+, 21.8+)‡	No alcanzado (2.4+, 18.7+)†
% con duración ≥ 6 meses	83%§	79%¶
Tiempo de Respuesta		
Mediana en meses (rango)	2.0 (1.6, 11.1)‡	3.7 (1.6, 16.7)†
PFS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (1.9, 3.7)	2 (1.9, 2.1)
Tasa de PFS a 6 meses	31%	20%
OS		
Tasa de OS a 6 meses	70%	53%
Tasa de OS a 12 meses	46%	34%

* Evaluado por revisión central independiente cegada utilizando RECIST 1.1
† Basado en pacientes (n=16) con una respuesta confirmada por revisión independiente
‡ Basado en pacientes (n=13) con una respuesta confirmada por revisión independiente
§ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 10 pacientes con respuestas de 6 meses o más, incluyendo 3 pacientes con respuestas de 12 meses o más
¶ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 11 pacientes con respuestas de 6 meses o más incluyendo 1 paciente con respuesta de 12 meses o más

Hubo respuestas objetivas en pacientes independientemente del estado tumoral de VPH.

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, *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 vs. no) y por estatus de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario vs. recaída 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 IV cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Los resultados de las medidas de eficacia principales fueron la PFS y la TRO evaluados por BICR de acuerdo con los criterios revisados del International Working Group (IWG) de 2007.

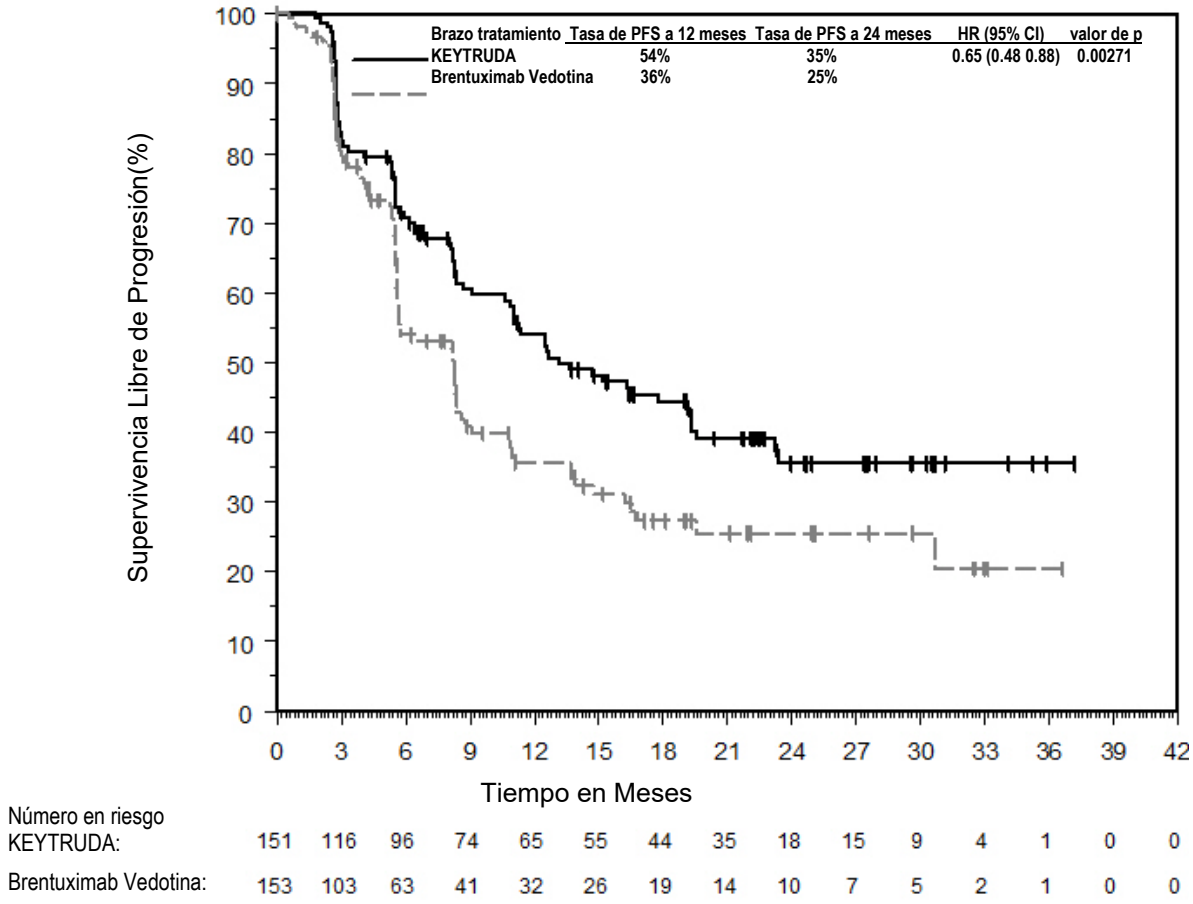
Entre los pacientes del KEYNOTE-204, las características basales fueron mediana de edad de 35 años (16% de 65 años o mayores); 57% varones; 77% blancos; y 61% y 38% con un estatus de funcionalidad ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para el tratamiento de 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 29.

Tabla 29. Resultados de Eficacia en Pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico Refractario o en Recaída.

Punto Final	**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 (IC del 95%)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
Hazard ratio[*] (IC del 95%)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor de p[†]	0.0027	
Tasa de Respuesta Objetiva		
TRO[‡] (IC del 95%)	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 estratificada de rango logarítmico
‡ 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 25: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-204



Los resultados reportados por los pacientes (PROs, por las siglas en inglés, *Patient-reported outcomes*) se evaluaron usando el EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en el estado global de salud EORTC QLQ-C30/QoL en pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con BV (HR 0.40; 95% IC: 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 Mínimos Cuadrados [LS, por las siglas en inglés, *Least Square*] = 8.60; IC del 95%: 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.

KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087: Estudios abiertos en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico refractario, o aquellos que han recaído después de 3 o más líneas de terapia previa

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 241 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico refractario, o que habían recaído después de 3 o más líneas de terapia previa, enrolados en dos estudios multicéntricos, no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087). Ambos estudios incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. Los pacientes con neumonitis activa, no infecciosa, un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en los últimos 5 años (o más de 5 años, pero con GVHD [enfermedad de injerto contra huésped]), enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión fueron inelegibles para cualquiera de los dos estudios. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=31) o 200 mg cada 3 semanas (n=210), hasta que ocurriera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. Se evaluó la respuesta usando los criterios revisados de linfoma por escaneos de CT PET, con la primera evaluación post-basal planeada a la

Semana 12. Las principales mediciones de eficacia (TRG, CRR y duración de la respuesta) se evaluaron por revisión central independiente ciega, de acuerdo con los criterios revisados 2007 del *International Working Group*. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron PFS y OS.

Entre los pacientes de KEYNOTE-013, las características basales fueron: edad promedio de 32 años (6% de 65 años o mayores), 58% hombres, 94% Blancos; y 45% y 55% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El promedio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento de CHL fue de 5 (rango 2 a 15). El 87% fue refractario a al menos una terapia previa, incluyendo 39% que fueron refractarios a tratamiento de primera línea. El 74% de los pacientes había recibido Auto-SCT, 26% no eran elegibles para trasplante y 42% de los pacientes tuvieron radioterapia previa.

Entre los pacientes de KEYNOTE-087, las características basales fueron: edad promedio de 35 años (9% de 65 años o mayores); 54% hombres; 88% Blancos y 49% y 51% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El promedio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento de CHL fue de 4 (rango 1 a 12). El 81% era refractario a al menos una terapia previa, incluyendo 34% que eran refractarios a tratamiento de primera línea. El 61% de los pacientes había recibido Auto-SCT, 38% no eran elegibles para trasplante; 17% no tuvieron uso previo de brentuximab vedotina y 37% de los pacientes tuvieron radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 30.

Tabla 30: Resultados de Eficacia en Pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico Refractario o en Recaída

	KEYNOTE-013	**KEYNOTE-087**
Punto Final	n=31	n=210
Tasa de Respuesta Objetiva*		
TRO %, (IC del 95%)	58% (39.1, 75.5)	71% (64, 77)
Remisión completa	19%	28%
Remisión parcial	39%	43%
Duración de la Respuesta*		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (0.0+, 26.1+)†	16.6 (0.0+, 39.1) ‡
% con duración ≥ 6 meses	80%§	74%¶
% con duración ≥ 12 meses	70%#	59% Þ
Tiempo de Respuesta		
Mediana en meses (rango)	2.8 (2.4, 8.6) †	2.8 (2.1, 16.5) ‡
PFS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	11.4 (4.9, 27.8)	13.6 (11.1, 16.7)
Tasa de PFS a 6 meses	66%	72%
Tasa de PFS a 9 meses	---	61%
Tasa de PFS a 12 meses	48%	52%
OS		
Tasa de OS a 6 meses	100%	99.5%
Tasa de OS a 12 meses	87.1%	96.1%

* Evaluada por revisión central independiente ciega de acuerdo con los criterios revisados 2007 del *International Working Group*
† Con base en pacientes (n=18) con respuesta por revisión independiente
‡ Con base en pacientes (n=149) con respuesta por revisión independiente
§ Con base en estimación de Kaplan-Meier; incluye 9 pacientes con respuestas de 6 meses o más
¶ Con base en estimación de Kaplan-Meier; incluye 84 pacientes con respuestas de 6 meses o más
# Con base en estimación de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuestas de 12 meses o más
Þ Con base en estimación de Kaplan-Meier; incluye 60 pacientes con respuestas de 12 meses o más

La mejoría en el beneficio, evaluada por TRO, CRR y duración de la respuesta en la población del estudio KEYNOTE-087, se acompañó por mejorías generales en la calidad de vida relacionada con la salud

(HRQoL), evaluada utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y el *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire* (EQ-5D). Con relación a sujetos con enfermedad estable o progresiva, los sujetos con una respuesta completa o parcial tuvieron la mejoría más grande y la mayor proporción, con un incremento de 10 puntos o mayor en su estado global de salud/QoL de EORT QLQ-C30, así como también tuvieron la mayor mejoría en sus puntuaciones de EQ-5D y VAS desde el nivel basal a la Semana 12.

Linfoma Mediastinal Primario de Células-B

KEYNOTE-170: Estudio abierto en pacientes con PMBCL recurrente o refractario
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-170, un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo, en 53 pacientes con PMBCL recurrente o refractario. Pacientes con neumonitis activa, no infecciosa, un HSCT alogénico dentro de los 5 años previos (o más de 5 años, pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requirió inmunosupresión, o una infección activa que requiriera terapia sistémica, fueron inelegibles para el estudio. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta la ocurrencia de toxicidad inaceptable o la documentación de progresión de la enfermedad, o hasta por 24 meses en pacientes en los que no progresaron. Se realizó una evaluación de la enfermedad cada 12 semanas. Los criterios principales de valoración de eficacia (TRO, CRR, PFS y duración de la respuesta) fueron evaluadas por una revisión central independiente ciega, de acuerdo con los criterios revisados 2007 de IWG.

Entre los 53 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 33 años (rango: 20 a 61), 0% tenía 65 años o más; 43% fueron hombres; 92% Blancos; 43% tenían una puntuación de desempeño (PS, por las siglas en inglés para *performance status*) por ECOG de 0 y 57% tenían una PS por ECOG de 1. El número mediano de líneas previas de terapia administradas para el tratamiento de PMBCL era de 3 (rango 2 a 8). El setenta y siete por ciento eran refractarios a la última línea previa de terapia, 40% tenían enfermedad primaria refractaria y 89% tenían una enfermedad que era quimio-refractaria a cualquier régimen previo. El veintiséis por ciento de los pacientes había experimentado un auto-HSCT previo, 74% no recibieron un trasplante previo; y 32% de los pacientes había tenido radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 31.

Table 31: Resultados de Eficacia en Pacientes con PMBCL Refractario o Recurrente

Punto Final	**KEYNOTE-170**
	n=53
Tasa de Respuesta Objetiva*	
TRO %, (IC del 95%)	45% (32, 60)
Remisión completa	11%
Remisión parcial	34%
Duración de la Respuesta *	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.1+, 19.2+)†
% con duración ≥ 6 meses	85%‡
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.8 (2.1-8.5)†
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	4.7 (2.8, 11.0)
Tasa de PFS a los 6 meses	45%
Tasa de PFS a los 12 meses	34%
OS	
Tasa de OS a los 6 meses	70%
Tasa de OS a los 12 meses	58%

* Evaluado por revisión central independiente ciega, de acuerdo con los criterios revisados 2007 de IWG
† Basado en pacientes (n=24) con respuesta por revisión independiente
‡ Basado en estimación de Kaplan-Meier, incluye 12 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga, incluyendo 5 pacientes con respuesta de 12 meses o más larga.

Carcinoma Urotelial

KEYNOTE-A39: Estudio controlado de tratamiento combinado con enfortumab vedotina en pacientes con carcinoma urotelial

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina se investigó en KEYNOTE-A39, un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado con activo que reclutó a 886 pacientes elegibles para platino con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión, metástasis activas en el SNC, neuropatía sensorial o motora en curso Grado ≥2, o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥8% o HbA1c ≥7% con síntomas de diabetes asociados. Los pacientes se consideraron no elegibles para cisplatino si tenían al menos uno de los siguientes criterios: tasa de filtración glomerular de 30 a 59 mL/min, PS por ECOG≥2, pérdida auditiva de Grado ≥2 o insuficiencia cardíaca Clase III de la NYHA. A los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia con gemcitabina y platino se les permitió recibir inmunoterapia de mantenimiento. La aleatorización se estratificó según la elegibilidad para cisplatino (elegible o no elegible), la expresión de PD-L1 [alta (CPS ≥10) o baja (CPS <10)] y metástasis hepáticas (presentes o ausentes). Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.

- KEYTRUDA 200 mg durante 30 minutos el Día 1 y 1.25 mg/kg de enfortumab vedotina los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 Días.
- Gemcitabina 1000 mg/m^2 los Días 1 y 8 y elección del investigador de 70 mg/m^2 de cisplatino o carboplatino (AUC 4.5 o 5 mg/mL/min de acuerdo con las guías locales) el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

El tratamiento con KEYTRUDA y enfortumab vedotina continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA, un máximo de 35 ciclos (hasta aproximadamente 2 años). Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento era tolerado. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante 18 meses y luego cada 12 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la PFS evaluada por BICR según RECIST v1.1 y la OS. Las medidas de resultado adicionales fueron ORR y DoR según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 y el tiempo hasta la progresión del dolor (TTPP por sus siglas en inglés, time to pain progression).

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 69 años; 77% masculinos; y 67% blancos. El noventa y cinco por ciento tenía enfermedad M1 y el 5% tenía enfermedad M0. El setenta y tres por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior y el 27% de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior. El cincuenta y cuatro por ciento eran elegibles para cisplatino, el 58% tenían PD-L1 alta y el 72% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 22% con metástasis hepáticas. El veinte por ciento tenía función renal normal y el 37%, 41% y 2% se caracterizaron por insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. El noventa y siete por ciento tenía PS por ECOG de 0 a 1 y el 3% tenía PS por ECOG de 2. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes tenía histología de carcinoma de células transicionales (TCC por sus siglas en inglés, transitional cell carcinoma), el 2% tenía TCC con otra histología y el 6% tenía TCC con diferenciación escamosa.

Treinta y dos por ciento de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina continuaron recibiendo terapias posteriores relacionadas con el cáncer, en comparación con el 70% en el grupo de quimioterapia a base de gemcitabina y platino. El treinta y dos por ciento de los pacientes del grupo de quimioterapia con gemcitabina y platino recibieron inmunoterapia de mantenimiento y el 26% recibió inmunoterapia como primera terapia subsecuente después de la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotina en comparación con los pacientes aleatorizados a quimioterapia basada en gemcitabina y platino. Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados.

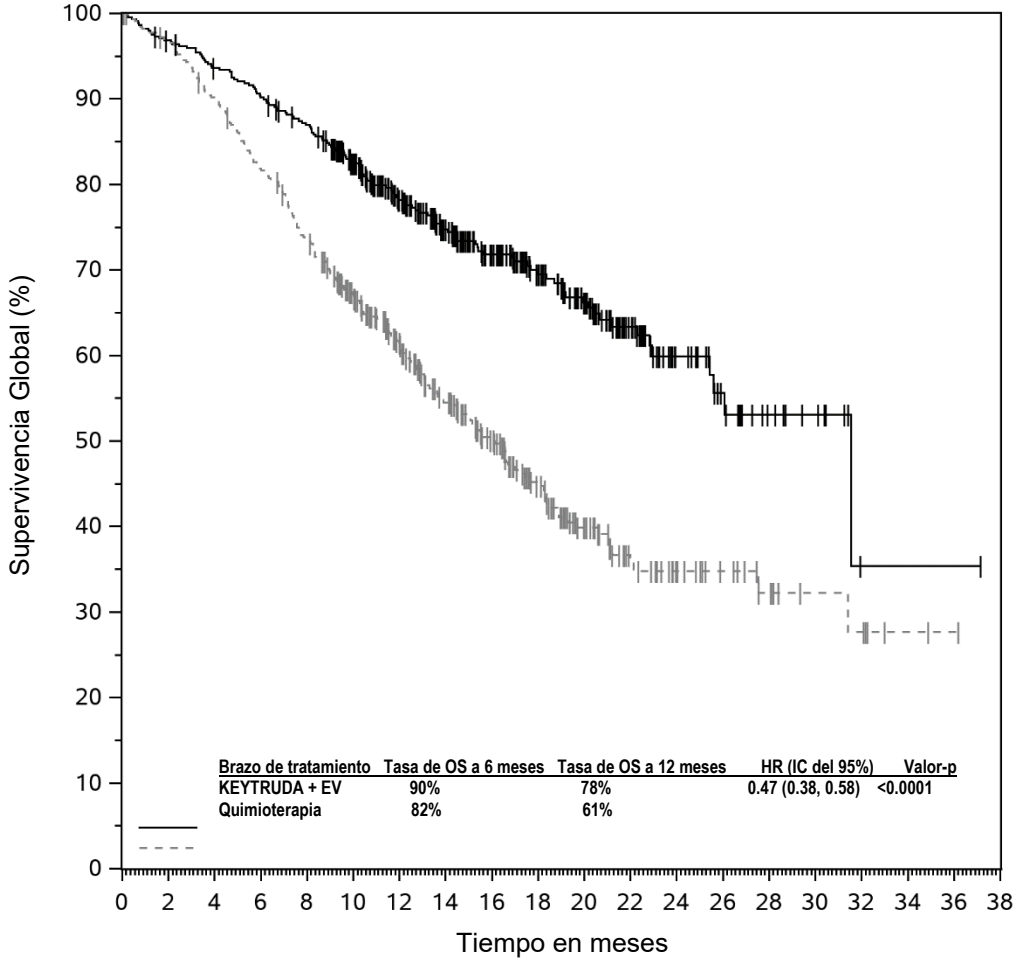
La mediana del tiempo de seguimiento para 442 pacientes tratados con KEYTRUDA y enfortumab vedotina fue de 17,3 meses (rango: 0.3 a 37.2 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 32 y las Figuras 26 y 27.

Tabla 32: Resultados de eficacia en KEYNOTE A39

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con enfortumab vedotina n=442**	**Quimioterapia con Gemcitabina + Platino con o sin inmunoterapia de mantenimiento n=444**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	133 (30%)	226 (51%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	31.5 (25.4, No alcanzado)	16.1 (13.9, 18.3)
Hazard ratio* (IC del 95 %)	0.47 (0.38, 0.58)	
Valor-p†	<0.0001	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	223 (50%)	307 (69%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
Hazard ratio* (IC del 95 %)	0.45 (0.38, 0.54)	
Valor-p†	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva‡		
ORR§ % (95% CI)	68% (63.1, 72.1)	44% (39.7, 49.2)
Valor de p ¶	<0.0001	
Respuesta completa	29%	12%
Respuesta parcial	39%	32%
Enfermedad estable	19%	34%
Tasa de Control de la Enfermedad#	86%	78%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	NR (2.0+, 28.3+)	7.0 (1.5+, 30.9+)
% con duración ≥6 meses Þ	86%	61%
% con duración ≥12 meses Þ	67%	35%
% con duración ≥18 meses Þ	60%	19%

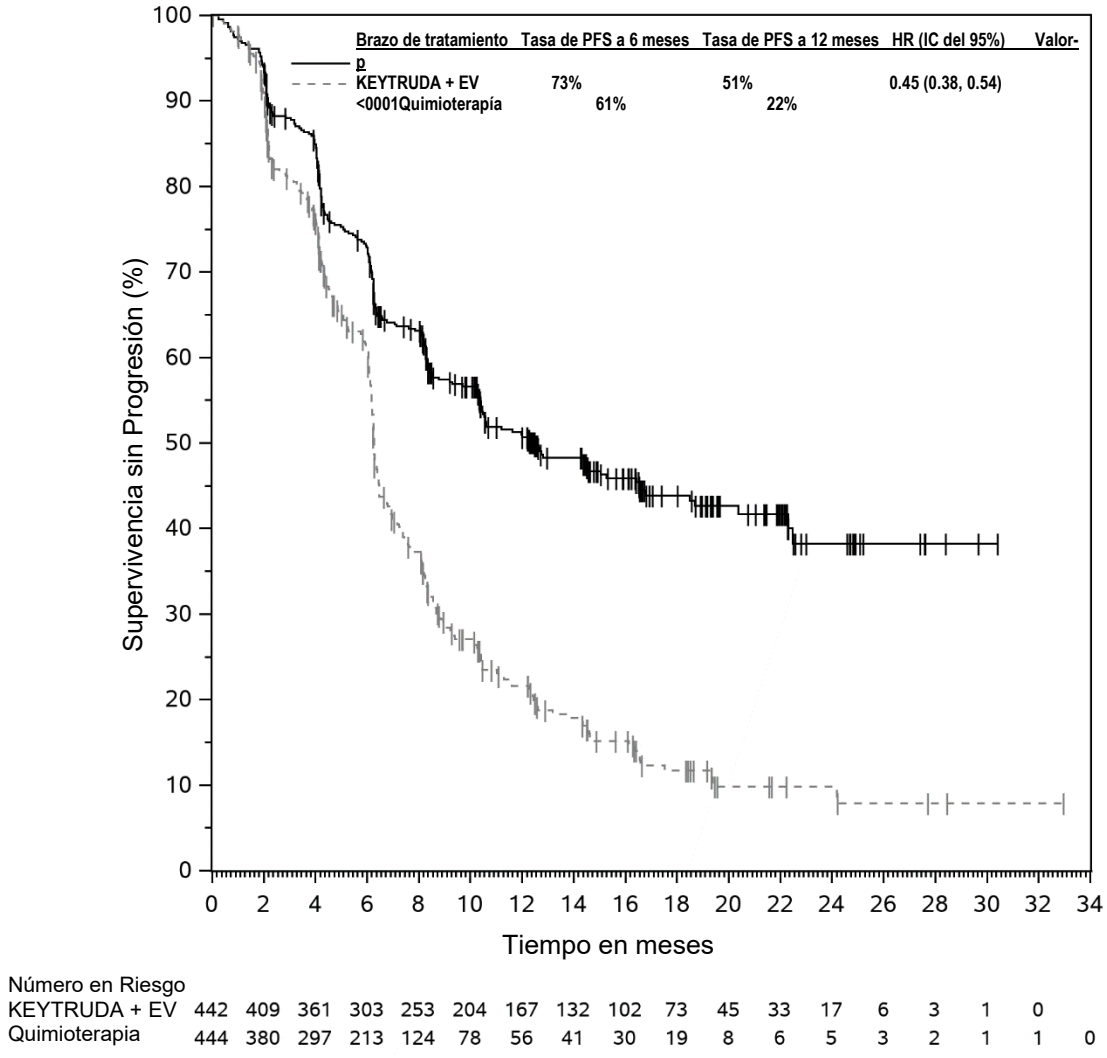
* Con base en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado
† Valor p bilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado
‡ Incluye solo pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio
§ Con base en pacientes con una mejor respuesta general confirmada respuesta completa o parcial
¶ Valor p bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por expresión de PD L1, elegibilidad para cisplatino y metástasis hepáticas
# Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
Þ Con base en estimación de Kaplan - Meier
NR = no alcanzado

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en KEYNOTE-A39



Número en Riesgo																			
KEYTRUDA + EV	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
Quimioterapia	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para una SupervivenciaLibre de progresión en KEYNOTE-A39



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

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

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que ocurriera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse por una progresión subsecuente de la enfermedad y ser administrado hasta por 1 año adicional. Se realizó evaluación del estado tumoral a las 9 semanas después de la primera dosis, después cada 6 semanas a lo largo del primer año, seguido por cada 12 semanas de ahí en adelante. Las mediciones principales de eficacia fueron TRO de acuerdo con RECIST 1.1 y duración

de la respuesta. Se reportó la eficacia para pacientes que tuvieron la oportunidad de al menos 2 escaneos post-basales que representaron al menos 4 meses de seguimiento.

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

Entre los 370 pacientes, el 30% (n = 110) tenía tumores que expresaban PD-L1 con una calificación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 110 pacientes fueron: mediana de edad 73 años, 68% hombres y 87% blancos. El ochenta y dos por ciento tenía enfermedad M1 y el 18% tenía enfermedad M0. El ochenta y uno por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior, y el 18% de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior. El setenta y seis por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo el 11% con metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad del cisplatino incluyeron: 45% con depuración de creatinina basal de <60 mL/min, 37% con un estado de rendimiento ECOG de 2, 10% con ECOG 2 y depuración de creatinina basal de <60 mL/min, y 8% con otras razones (insuficiencia cardíaca Clase III, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor y pérdida de audición de Grado 2 o mayor). El noventa por ciento de los pacientes no tenía exposición previa al tratamiento, y el 10% recibieron previamente quimioterapia adyuvante o neoadyuvante basada en platino.

En un análisis intermedio preespecificado, la mediana de tiempo de seguimiento para 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 11.5 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 33. Los datos presentados para los sujetos con PD-L1 CPS ≥10 se basan en un análisis de subgrupos en un ensayo de un solo brazo. Un ensayo confirmatorio aleatorio y controlado está en curso.

Tabla 33: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Inelegibles para Quimioterapia con Cisplatino

Punto Final	Todos los Sujetos n=370	PD-L1 CPS ≥10 N=110
Tasa de Respuesta Objetiva*		
TRO %, (IC del 95%)	29% (24, 34)	47% (38, 57)
Tasa de control de la enfermedad†	47%	67%
Respuesta completa	8%	19%
Respuesta parcial	21%	28%
Enfermedad estable	18%	20%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.4+, 27.9+)	No alcanzado (1.4+,26.5+)
% con duración ≥ 6 meses	82%‡	82%
Tiempo para la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.3, 9.0)	2.1 (1.3, 4.7)
PFS*		
Mediana en meses (IC del 95%)	2.3 (2.1, 3.4)	4.9 (3.8, 10.8)
Tasa de PFS a 6 meses	34%	49%
OS		
Mediana en meses (IC del 95%)	11.5 (10.0, 13.3)	18.5 (12.2, NA§)
Tasa de OS a 6 meses	67%	76%

* Evaluada por BICR usando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 85 pacientes con respuesta de 6 meses o más
§ No disponible

El análisis TRO final fue realizado 9.9 meses después del análisis intermedio con 106 eventos de TRO para todos los pacientes [mediana de tiempo de seguimiento de 11.4 meses (rango: 0.1, 41.2 meses)]. La TRO fue de 29% (IC del 95%: 24, 34) y 47% (IC del 95%: 38, 57), respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron de 9% y 20%, respectivamente en todos los sujetos y 20% y 27%, respectivamente, en sujetos con CPS ≥10. En el análisis final entre los pacientes que respondieron, la mediana de duración de la respuesta fue de 30.1 meses (rango 1.4+ a 35.9+ meses) en todos los sujetos (n=106) y no alcanzado (rango 1.4+ a 35.4+ meses) en sujetos con CPS ≥10 (n=52). Respuestas de 6 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) fueron de 81% y 82%, respectivamente, para todos los sujetos y sujetos con CPS ≥10.

KEYNOTE-045: Estudio controlado en pacientes con carcinoma urotelial tratados previamente con quimioterapia con 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 con platino. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir ya sea 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados intravenosamente cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), o vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se permitió que los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanecieran bajo tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía ser reiniciado por progresión subsecuente de la enfermedad y administrado hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral 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 TRO, 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: edad promedio de 66 años (rango: 26 a 88), 58% de 65 años o más; 74% hombres; 72% Blancos y 23% Asiáticos; 57% con un estado funcional ECOG de 1 o más; 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenía metástasis visceral, incluyendo 34% con metástasis hepáticas. El 86% tuvo un tumor primario en el tracto inferior y el 14% tuvo un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante con platino, como la línea más reciente de terapia. El 21% había recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en los pacientes con metástasis. El 76% de los pacientes recibió cisplatino previo, 23% tuvo carboplatino previo y el 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

En un análisis intermedio 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 TRO para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, comparado con quimioterapia (Tabla 34). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a PFS. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 34.

Tabla 34: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Urotelial Tratado Previamente con Quimioterapia

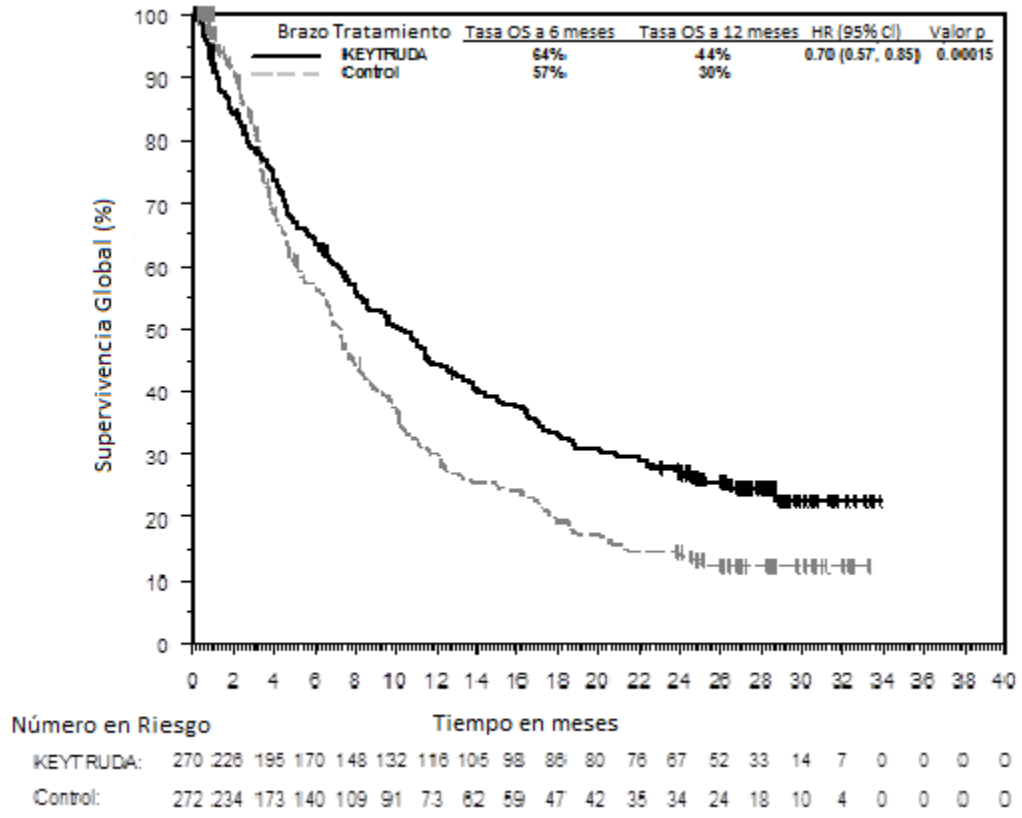
Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270**	**Quimioterapia n=272**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor-p†	0.002	
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
PFS‡		
Número (%) de pacientes con evento	218 (81%)	219 (81%)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor-p†	0.416	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Tasa de Respuesta Objetiva‡		
TRO % (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	14%	8%
Valor-p§,	0.001	
Duración de la Respuesta‡,¶		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
Número (%#) de pacientes con duración ≥6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%#) de pacientes con duración ≥12 meses	14 (68%)	3 (35%)

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

El análisis final de OS se realizó 13.6 meses después del análisis intermedio con 419 pacientes-eventos (200 para KEYTRUDA y 219 para quimioterapia). La mediana de la OS fue de 10.1 meses (IC del 95%: 8.0, 12.3) para KEYTRUDA y 7.3 meses (IC del 95%: 6.1, 8.1) para quimioterapia. La HR para la OS fue de 0.70 (IC del 95%: 0.57, 0.85; p<0.001). Ver la Figura 28. En el análisis final no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia con respecto a la PFS.

En el análisis final, entre los 57 pacientes con respuesta que recibieron KEYTRUDA versus 30 pacientes con respuesta que recibieron quimioterapia, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (rango 1.6+ a 30.0+ meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA versus 4.4 meses (rango 1.4+ a 29.9+ meses) en pacientes que recibieron quimioterapia. En los pacientes que recibieron KEYTRUDA, 84% tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 68% tuvieron respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) versus 47% que tuvieron respuestas de 6 meses o más largas y 35% que tuvieron respuestas de 12 meses o más largas (con base en estimación de Kaplan-Meier) en pacientes que recibieron quimioterapia. Las tasas de respuesta completa y parcial fueron 9% y 12%, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA versus 3% y 8%, respectivamente en pacientes que recibieron quimioterapia.

Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-045 (Población con Intención de Tratar)



Los resultados reportados por el paciente (PROs, por las siglas en inglés, *Patient-reported outcomes*) se evaluaron usando EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado de deterioro en el estado global de salud EORTC QLQ-C30/puntaje QoL para los pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia de elección del investigador (HR 0.70; IC del 95%: 0.55-0.90). Durante más de 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron un estado global de salud estable/puntajes QoL, mientras que aquellos tratados con la quimioterapia de elección del investigador tuvieron una disminución en el estado global de salud /puntajes QoL. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño del estudio abierto y, por lo tanto, deben tomarse con cautela.

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

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

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad 73 años (69% de 65 años o mayores), 84% de sexo masculino; 67% de raza blanca, y 73% y 27% con un estatus de desempeño por ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón tumoral al ingreso al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS (63%). El estatus basal de la enfermedad NMIBC de alto riesgo fue 27% persistente y 73% recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 28.0 meses (rango: 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resuman en la Tabla 35.

Tabla 35: Resultados de Eficacia para Pacientes con NMIBC de Alto Riesgo, sin respuesta a BCG

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

* Con base en cistoscopia negativa (con TURBT/biopsias, según aplicara), citología urinaria, y urografía por tomografía computarizada (CTU)
† La duración refleja el periodo desde el momento que se alcanzó la respuesta completa
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 27 pacientes con respuestas de 6 meses o más largas
§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 18 pacientes con respuestas de 12 meses o más largas

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

Los pacientes que tuvieron una respuesta completa a pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-057 mantuvieron su calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés, *health-related quality of life*), evaluada por las escalas Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer–Cáncer de Vejiga (FACT-BI, por sus siglas en inglés, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer*), la Escala Core de Síntomas de Tracto Urinario Inferior (CLSS por sus siglas en inglés, *Core Lower Urinary Tract Symptom Score*) y el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de Cinco Dimensiones (EQ-5D).

Cáncer Gástrico
KEYNOTE-859: Estudio controlado de terapia de combinación en pacientes con cáncer gástrico negativo a HER2 sin experiencia previa a tratamiento
La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-859, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en el cual se incluyeron 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ por sus siglas en inglés, Gastroesophageal Junction) avanzado negativo a HER2 independientemente del estado de expresión de PD-L1, quienes no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad metastásica. Fueron inelegibles aquellos pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años
de tratamiento o una condición médica que requiriera de inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (CPS ≥1 o <1), esquema de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX] y región geográfica (Europa/ Israel/ Norteamérica/ Australia, Asia o Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, fueron administrados como infusión intravenosa cada ciclo de 3 semanas:

- 200 mg de KEYTRUDA, la elección del investigador de quimioterapia de combinación de 80 mg/m^2 de cisplatino y 800 mg/m^2/día de 5-FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m^2 de oxaliplatino y 1000 mg/m^2 bid de capecitabina durante 14 días (CAPOX) hasta por 35 ciclos. KEYTRUDA fue administrado antes de la quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.
- Placebo, la elección del investigador de quimioterapia de combinación de 80 mg/m^2 de cisplatino y 800 mg/m^2 de 5-FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m^2 de oxaliplatino y 1000 mg/m^2 bid de capecitabina durante 14 días (CAPOX) hasta por 35 ciclos. Se administró placebo antes de la quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con KEYTRUDA y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador. Cada 6 semanas se realizó la evaluación del estado del tumor. La medida de resultado primaria de eficacia fue la OS. Las medidas de resultado secundarias de eficacia adicionales incluyeron PFS, ORR y DOR según lo evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1.

Las características de la población fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 21 a 86), 39% de 65 años o mayores; 68% masculinos; 55% blancos y 34% asiáticos; 37% con ECOG de 0 y 63% con ECOG de 1. Noventa y siete por ciento de los pacientes tenía enfermedad metastásica (estadio IV) y 3% tenían enfermedad irresecable localmente avanzada. Setenta y ocho por ciento tenía tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥1 y 5% (n=74) de los pacientes tenía tumores que eran MSI-H. Ochenta y seis por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

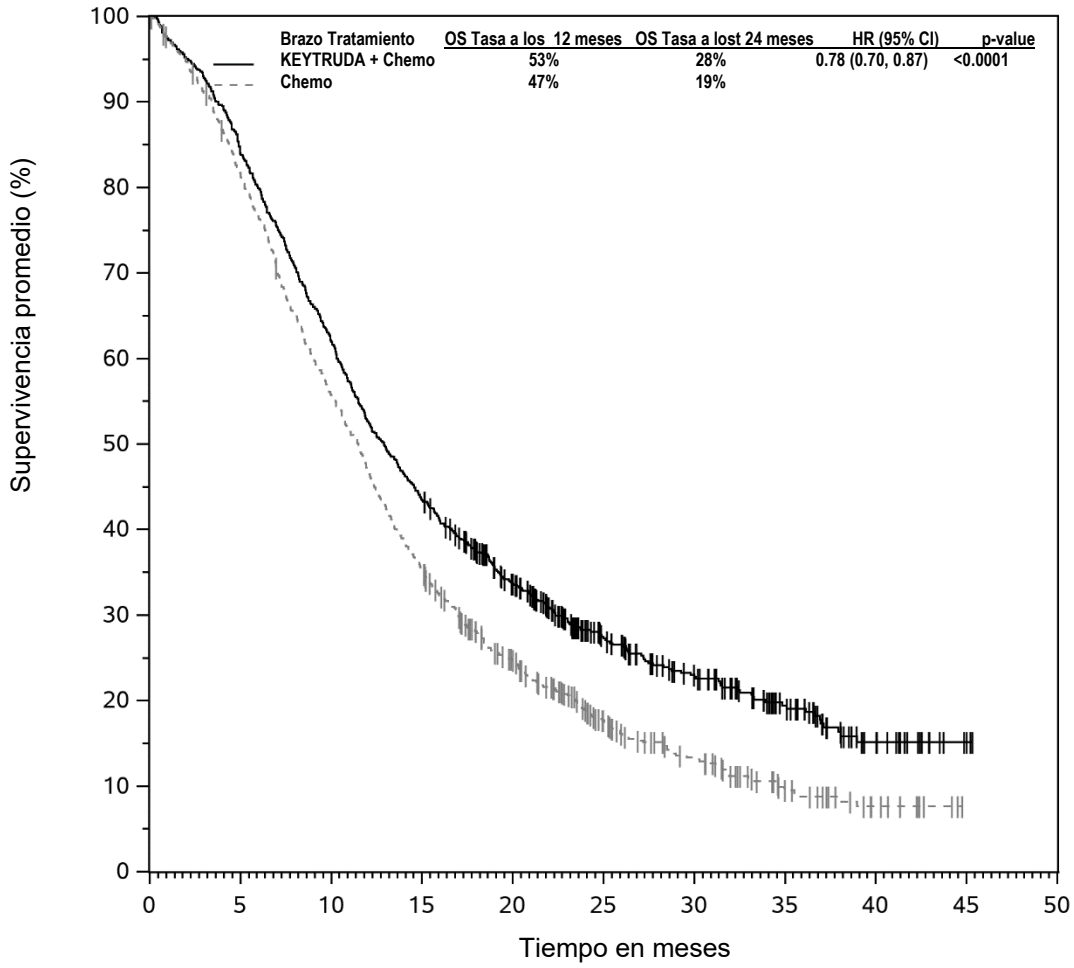
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 36.

Tabla 36: Resultados de eficacia para KEYNOTE-859

Desenlace	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 weeks FP o CAPOX n=790**	**Placebo FP o CAPOX n=789**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	603 (76)	666 (84)
Mediana en meses* (IC del 95%)	12.9 (11.9,14.0)	11.5 (10.6,12.1)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.78 (0.70, 0.87)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)‡	<0.0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	572 (72)	608 (77)
Mediana en meses* (IC del 95%)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)
Hazard Ratio† (IC del 95%)	0.76 (0.67, 0.85)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)‡	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR§ (IC del 95%)	51% (47.7, 54.8)	42% (38.5, 45.5)
Tasa de respuesta completa	9%	6%
Tasa de respuesta parcial	42%	36%
Diferencia (IC del 95%)	9% (4.4, 14.1)	
Valor p¶	0.00009	
Duración de la respuesta	n=405	n=331
Mediana en meses (rango)	8.0 (1.2+ - 41.5+)	5.7 (1.3+ - 34.7+)
% con duración ≥ 12 meses*	39%	26%
% con duración ≥ 24 meses*	27%	13%

* Con base en estimación de Kaplan-Meier
† Con base en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox
‡ Valor de p de una cola con base en la prueba de rango logarítmico estratificado
§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
¶ Valor de p de una cola con base en el método estratificado de Miettinen & Nurminen

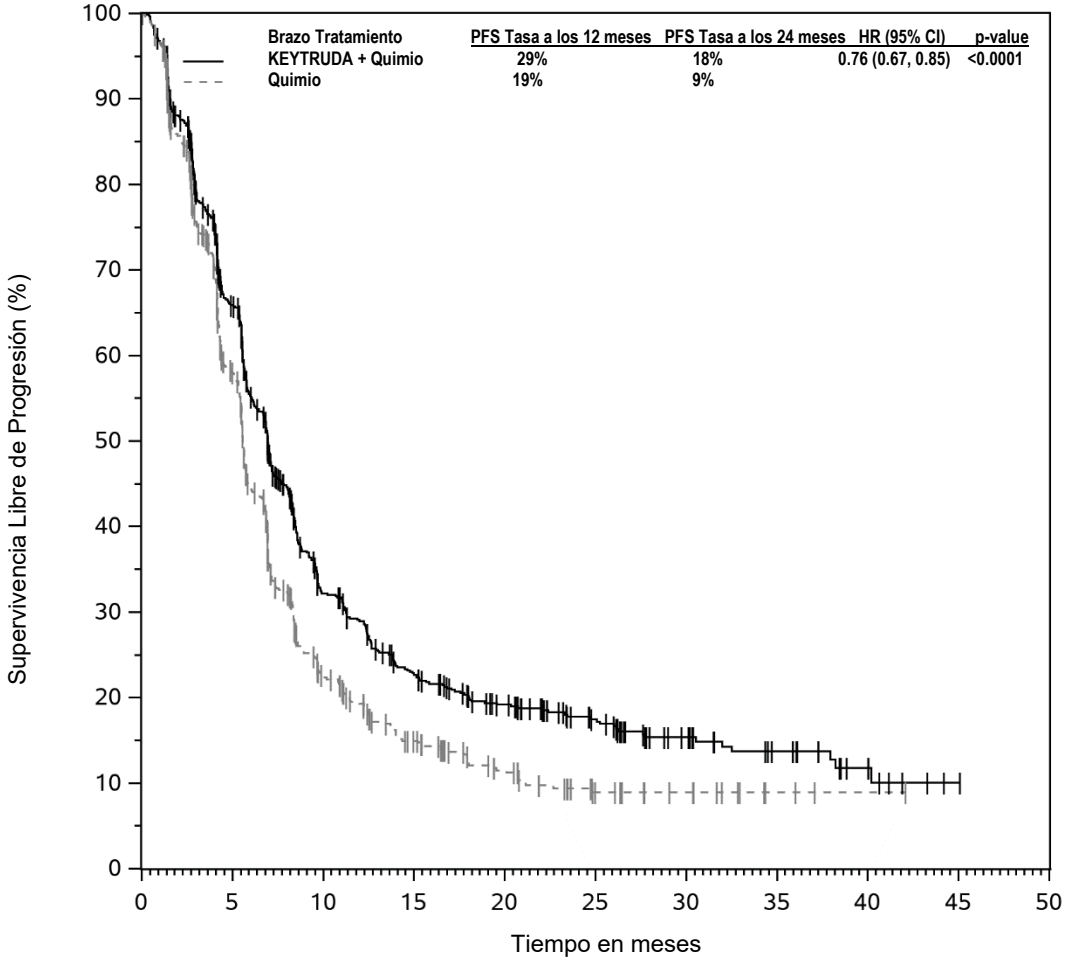
Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por brazo de tratamiento en KEYNOTE-859.



Número en riesgo

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

Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión por brazo de tratamiento en KEYNOTE-859.



KEYNOTE-811: Primera línea de tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ por sus siglas en inglés, gastroesophageal junction) localmente avanzado, irresecable o metastásico, positivo para HER-2.

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-811, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que reclutó a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) positivo para HER2 avanzado independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. Los pacientes con una enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥1 o <1), régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y región geográfica (Europa/ Israel/ América del Norte/ Australia, Asia o Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, fueron administrados como una infusión intravenosa para cada ciclo de 3 semanas:

• 200 mg de KEYTRUDA, 8 mg/kg de trastuzumab en la primera infusión y 6 mg/kg en los ciclos posteriores, seguido por la elección del investigador de quimioterapia de combinación de 80 mg/m^2 de cisplatino hasta por 6 ciclos y 800 mg/m^2/día de 5-FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m^2 de oxaliplatino hasta por 6-8 ciclos y 1000 mg/m^2 de capecitabina BID durante 14 días (CAPOX). KEYTRUDA se administró antes de trastuzumab y quimioterapia en el Día 1 de cada ciclo.
• Placebo, 8 mg/kg de trastuzumab en la primera infusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador de quimioterapia combinada de 80 mg/m^2 de cisplatino hasta 6 ciclos y 800 mg/m^2/día de 5 FU durante 5 días (FP) o 130 mg/m^2 de oxaliplatino hasta por 6-8 ciclos y 1000 mg/m^2 de capecitabina bid durante 14 días (CAPOX). El placebo se administró antes de trastuzumab y quimioterapia en el Día 1 de cada ciclo.

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

Entre los 698 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-811, 594 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥1. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™.Las características de la población de estos 594 pacientes fueron: mediana de la edad de 63 años (rango: 19 a 85), 43% de 65 años o más; 80% hombres; 63% Blancos, 33% Asiáticos y 0.7% Negros; 42% con PS de ECOG de 0 y 58% con PS de ECOG de 1. Noventa y ocho por ciento de los pacientes tenía enfermedad metastásica (etapa IV) y el 3% tenía enfermedad localmente avanzada no resecable. Noventa y cinco por ciento (n=562) tenía tumores que no eran MSI-H, 1% (n=8) tenían tumores que eran MSI-H y en 4% (n=24) se desconocía el estado. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Los resultados primarios de eficacia fueron PFS, basada en BICR utilizando RECIST 1.1 y OS. Los resultados secundarios de eficacia incluyeron ORR y DoR con base en BICR utilizando RECIST 1.1.

En la población general, se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS (HR 0.80; IC del 95%: 0.67, 0.94; valor de p=0.004), en el análisis final y la PFS (HR 0.72; IC del 95%: 0.60, 0.87; valor de p=0.0002), en un análisis intermedio preespecificado, en pacientes asignados aleatoriamente a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

El análisis intermedio preespecificado realizado en los primeros 264 pacientes aleatorizados en la población general (133 pacientes en el brazo de KEYTRUDA y 131 en el brazo de placebo), se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva (74,4 % vs. 51,9%, lo que representa una diferencia del 22,7%; IC del 95% (11,2, 33,7); valor de p < 0,0001) en pacientes asignados aleatoriamente a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

Un análisis de subgrupos preespecificado indicó que agregar KEYTRUDA a trastuzumab y la quimioterapia demostró un mayor beneficio en la población de pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS de ≥1.
Los resultados de eficacia en el análisis final para el subgrupo previamente especificado de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS ≥1 se resumen en la Tabla 37 y en las Figuras 31 y 32

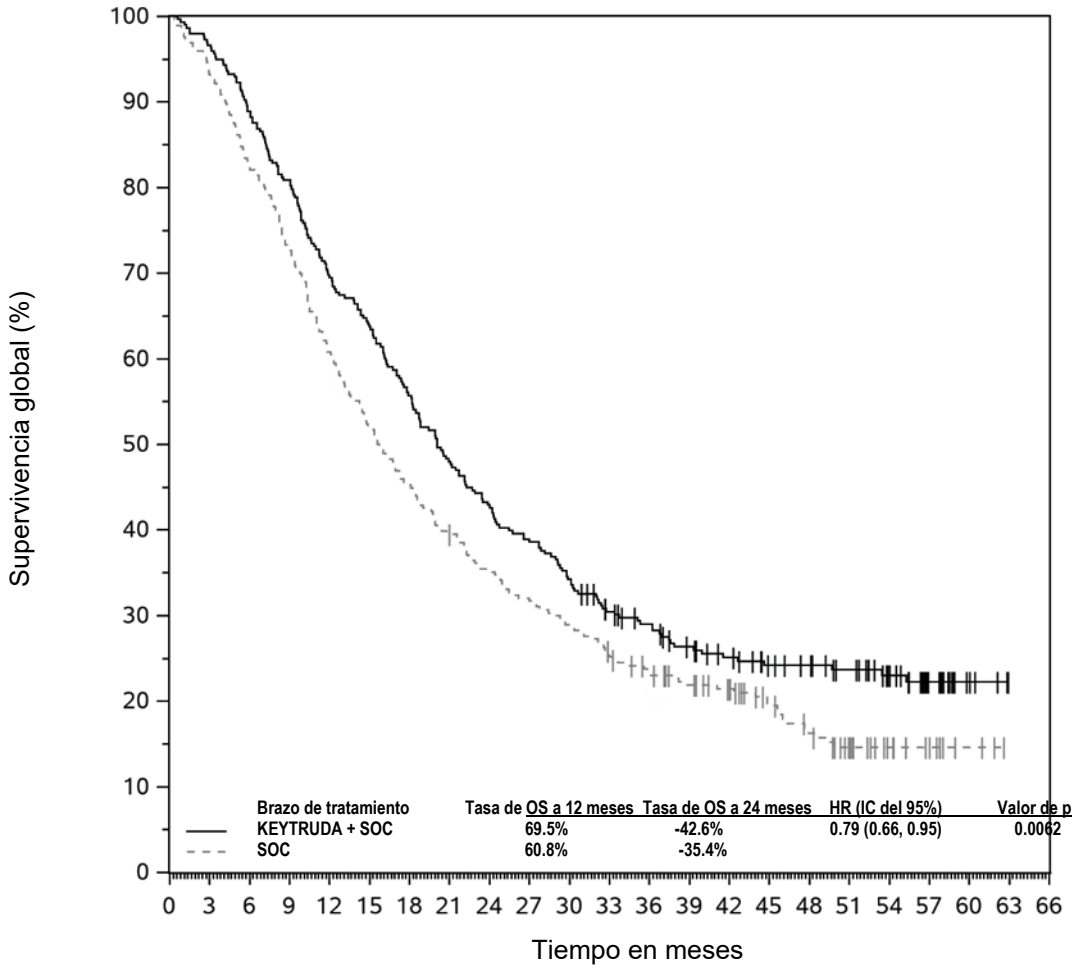
Tabla 37: Resultados de Eficacia para KEYNOTE-811 con Expresión de PD-L1 con CPS ≥1

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Quimioterapia con Fluoropirimidina y Platino n=298**	**Placebo Trastuzumab Quimioterapia con Fluoropirimidina y Platino n=296**

OS		
Número de pacientes con evento (%)	226 (76%)	244 (82%)
Mediana en meses (IC del 95%)	20.1 (17.9, 22.9)	15.7 (13.5, 18.5)
Hazard ratio* (IC del 95%)	0.79 (0.66, 0.95)	
Valor de p†	0.0062	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	221 (74%)	226 (76%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.9 (8.5, 12.5)	7.3 (6.8, 8.4)
Hazard ratio * (IC del 95%)	0.72 (0.60, 0.87)	
Valor de p†	0.0003	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR‡ (IC del 95%)	73% (67, 78.1)	58% (52, 64.1)
Tasa de respuesta completa	17%	10%
Tasa de respuesta parcial	56%	48%
Diferencia (IC del 95%)§	15% (7.1, 22.2)	
Valor de p§	<0.0001	
Duración de la Respuesta	n=218	n=173
Mediana en meses (rango)	11.3 (1.1+, 60.8+)	9.5 (1.4+, 60.5+)
% con duración ≥ 6 meses§	75%	68%
% con duración ≥ 12 meses§	49%	42%

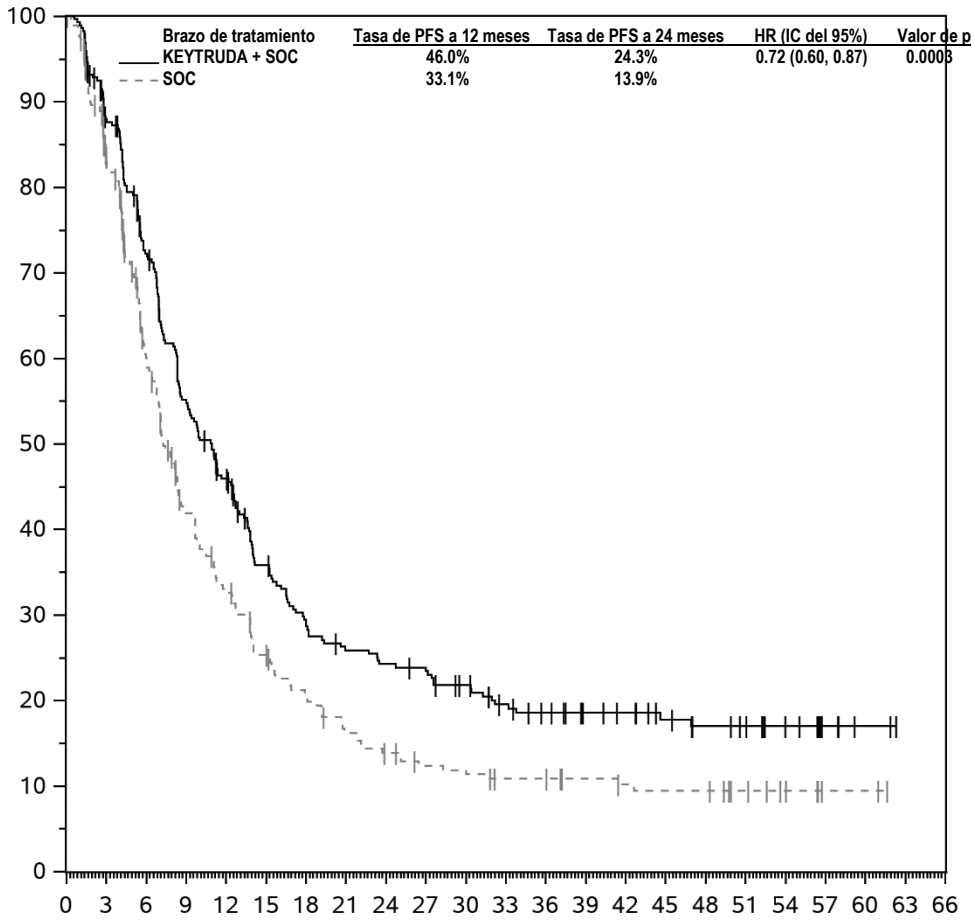
* Con base en el modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado
† Con base en la prueba de rango logarítmico no estratificado; el valor de p es un valor de p nominal
Respuesta: Mejor respuesta objetiva confirmada como respuesta completa o respuesta parcial
§ Con base en el método de Miettinen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

Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por brazo de tratamiento en KEYNOTE-811 (CPS ≥1)



*Basado en el análisis final preespecificado

Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-811 (CPS ≥1)



Número en riesgo																					
KEYTRUDA + SOC	298	250	200	151	123	91	73	64	60	57	50	41	36	30	28	23	19	17	12	5	2	0	0
SOC	296	231	152	100	78	58	45	35	29	24	23	19	19	16	14	13	13	9	6	2	2	0	0

*Basado en el análisis final preespecificado

KEYNOTE-059: Estudio abierto en pacientes con cáncer gástrico previamente tratados con quimioterapia

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-059, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de multi-cohortes que incluyó a 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés, *gastroesophageal junction*) que progresaron en al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. El tratamiento previo debió haber incluido un doblete de fluoropirimidina y platino. Los pacientes con HER2/neu positivos debieron haber recibido previamente tratamiento con terapia dirigida HER2/neu aprobada. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requirió inmunosupresión o con evidencia clínica de ascitis mediante examen físico no fueron elegibles.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta que la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, que requiriera intervención urgente, ocurriera con una disminución en el estado de desempeño, o fuera confirmada al menos 4 semanas después con la repetición de un estudio de imagen. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 a 9 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron TRO de acuerdo con RECIST 1.1, según lo evaluado por la revisión central independiente ciega, y la duración de la respuesta.

Entre los 259 pacientes, 57% (n=148) tenían tumores que expresaron PD-L1 con una calificación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1. El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 148 pacientes fueron: mediana de la edad de 64 años (47% de 65 años o más); 77% hombres; 82% Blancos, 12% asiáticos; y ECOG PS de 0 (43%) y 1 (57%). El ochenta y cinco por ciento tenía enfermedad M1 y el 7% tenía enfermedad M0. El cincuenta y uno por ciento tenía dos y el 49% tenía tres o más líneas previas de terapia en el entorno recurrente o metastásico.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 38.

Tabla 38: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Gástrico con Expresión PD-L1 CPS ≥ 1

Punto Final	**n=148**
Tasa de respuesta objetiva *	
TRO%, (IC del 95%)	16% (11, 23)
Tasa de control de enfermedades †	34%
Respuesta completa	3%
Respuesta parcial	13%
Enfermedad estable	18%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	14.2 (2.8+, 19.4+)
% con duración ≥ 6 meses	72%‡
Tiempo de Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.7, 6.6)
PFS *	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.1)
Tasa de PFS a los 6 meses	18%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	5.8 (4.4, 7.8)
Tasa de OS a 6 meses	48%

* Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
† Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 15 pacientes con una respuesta de 6 meses o más

Cáncer Esofágico

KEYNOTE-590: Tratamiento de primera línea 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 y 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/m^2 IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos, y 5-FU 800 mg/m^2 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/m^2 IV en el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 6 ciclos, y 5-FU 800 mg/m^2 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 primera progresión de la enfermedad definida por el primer RECIST v1:1 siempre y cuando estuvieran clínicamente estables hasta la primera evidencia radiográfica de progresión de enfermedad confirmada al menos 4 semanas después con estudio de imagen repetida. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estatus tumoral se realizó cada 9 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la OS y la PFS y evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST v1:1. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron la TRO y la Duración de la Respuesta de acuerdo con RECIST v1:1 y evaluadas por el investigador.

Las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 27 a 94), 43% de 65 años y mayores; 83% varones; 37% de raza blanca y 53% asiáticos; 40% tuvieron un PS por ECOG de 0 y 60% tuvieron un PS por ECOG de 1. El 91% tenía enfermedad M1 y el 9% tenía enfermedad M0. El 73% tenía histología tumoral de carcinoma de células escamosas, y el 27% tenía adenocarcinoma.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, demostró una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa en la OS y PFS al compararse con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en participantes sin tratamiento previo con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable, o metastásico. Los resultados evaluados por el investigador fueron consistentes con el BICR.

La Tabla 39 resume las medidas clave de eficacia para KEYNOTE-590. Las curvas de Kaplan-Meier para la OS y PFS se muestran en las Figuras 33 y 34.

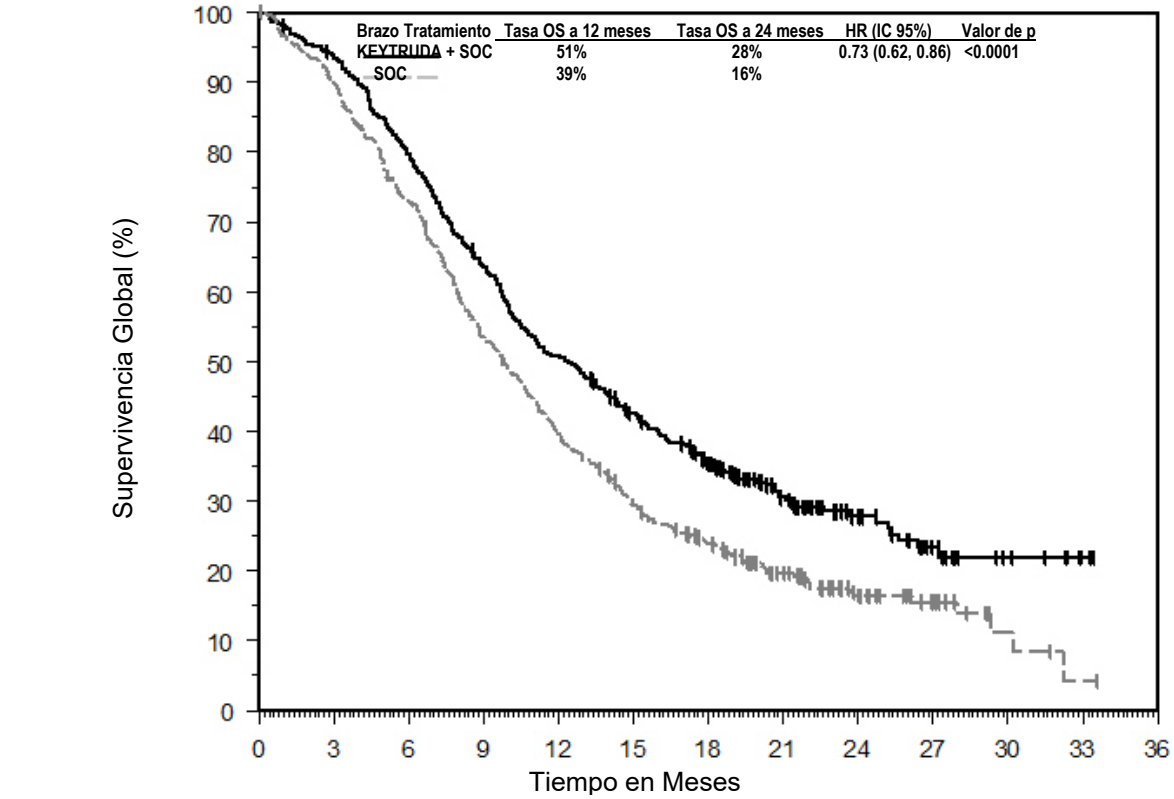
Tabla 39: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Esofágico Localmente Avanzado No Resecable o Metastásico en KEYNOTE-590

Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas** **Cisplatino 5-FU n=373**	**Placebo** **Cisplatino 5-FU n=376**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	262 (70%)	309 (82%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.73 (0.62, 0.86)	

Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
PFS‡		
Número (%) de pacientes con evento	297 (79.6%)	333 (88.6%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.65 (0.55, 0.76)	
Valor de p (rango logarítmico estratificado)	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva‡		
TRO % (IC del 95%)	45% (39.9, 50.2)	29.3% (24.7,34.1)
Tasa de respuesta completa	6.4%	2.4%
Tasa de respuesta parcial	38.6%	26.9%
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	<0.0001	
Duración de la Respuesta‡, §		
Mediana de la duración de respuesta en meses (rango)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)
% de pacientes con duración ≥6 meses*	73.5%	50.4%
% de pacientes con duración ≥12 meses*	38.6%	17.8%
% de pacientes con duración ≥18 meses*	29.4%	7.7%

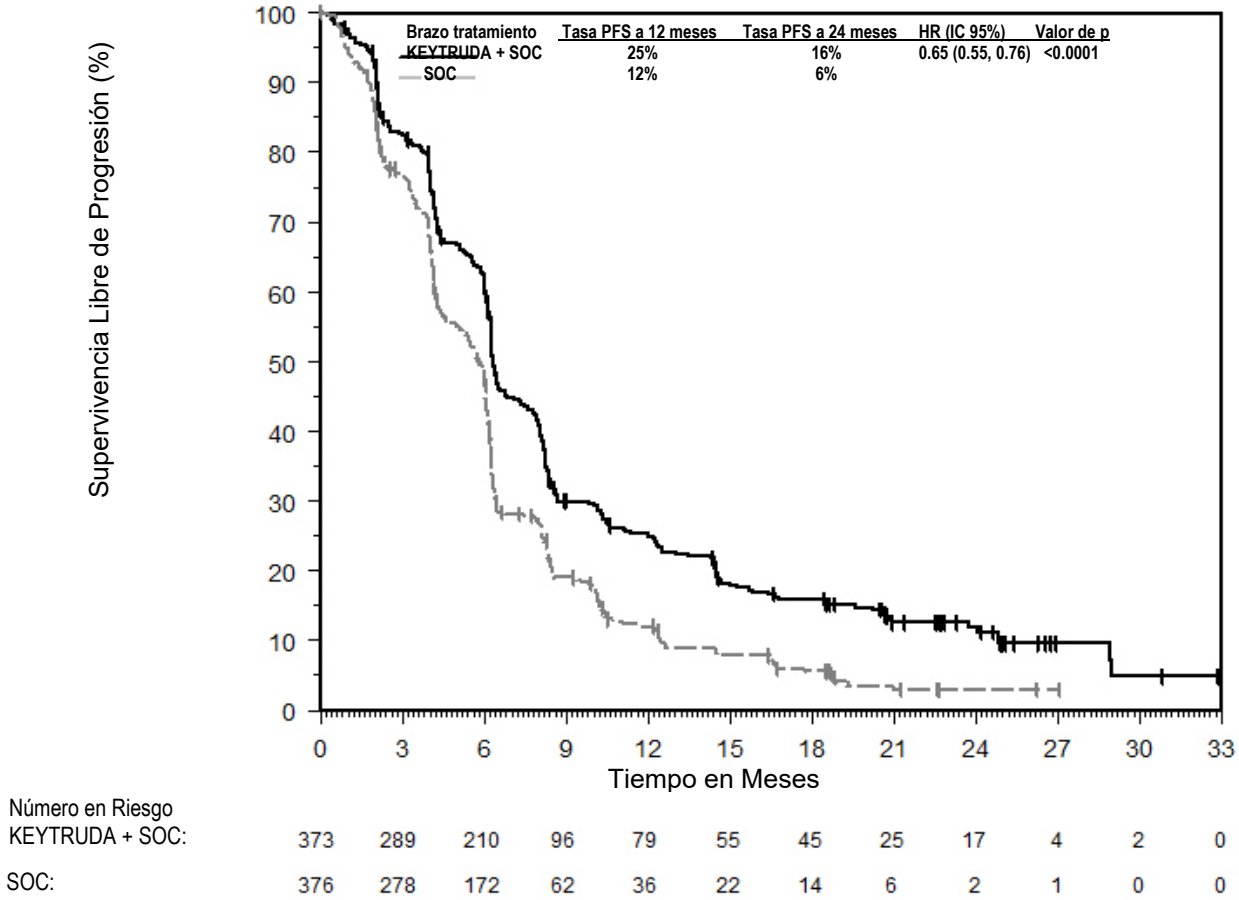
* Basado en estimación de Kaplan-Meier
† Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
‡ Evaluado por el investigador usando RECIST 1.1
§ Basado en pacientes con mejores respuestas globales, ya sea como respuestas completas o respuestas parciales confirmadas

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590



Número en Riesgo													
KEYTRUDA + SOC:	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
SOC:	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-590



Cáncer Esofágico previamente tratado localmente avanzado recurrente o metastásico

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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el estudio 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/m^2 de paclitaxel los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas (N=145), 75 mg/m^2 de docetaxel cada 3 semanas (N=78), o 180 mg/m^2 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 de los resultados de eficacia

primaria fue OS. Medidas adicionales de eficacia fueron PFS, TRO y duración de la respuesta de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por revisión central independiente, de forma ciega.

Entre los 628 pacientes, 35.4% (n=222) tenía tumores que expresaban PD-L1 con una calificación 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 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 pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con CPS ≥10 aleatorizados a monoterapia con KEYTRUDA, en comparación con quimioterapia. La Tabla 40 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 35 y 36.

Tabla 40: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Esofágico con CPS ≥ 10 de Expresión de PD-L1

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=107**	**Quimioterapia n=115**
OS		
Número (%) de pacientes con evento	87 (81%)	103 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	9.3 (6.6, 12.5)	6.7 (5.1, 8.2)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.69 (0.52, 0.93)	
Valor-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)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.73 (0.54, 0.97)	
Valor-p (rango logarítmico estratificado)	0.015	
Tasa de Respuesta Objetiva‡		
TRO % (IC del 95%)	22% (14, 31)	6% (3, 12)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	18%	5%
Valor-p (Miettinen-Nurminen)	0.0006	
Duración de la Respuesta‡ §		
Mediana de 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 estratificado de Cox
† Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
‡ Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
§ Con base en pacientes con una mejor respuesta general, confirmado como respuesta completa o respuesta parcial

Figura 35. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)

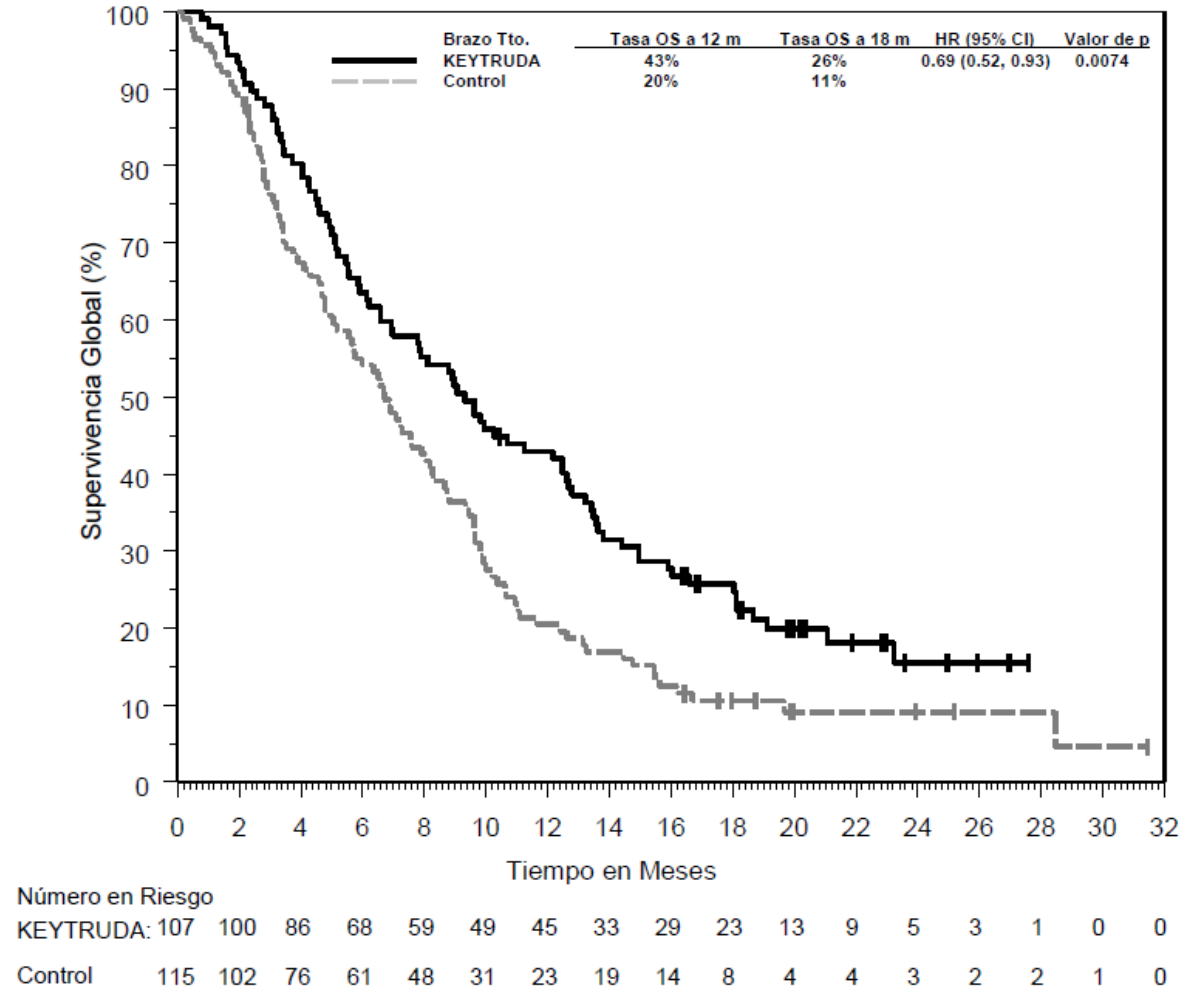
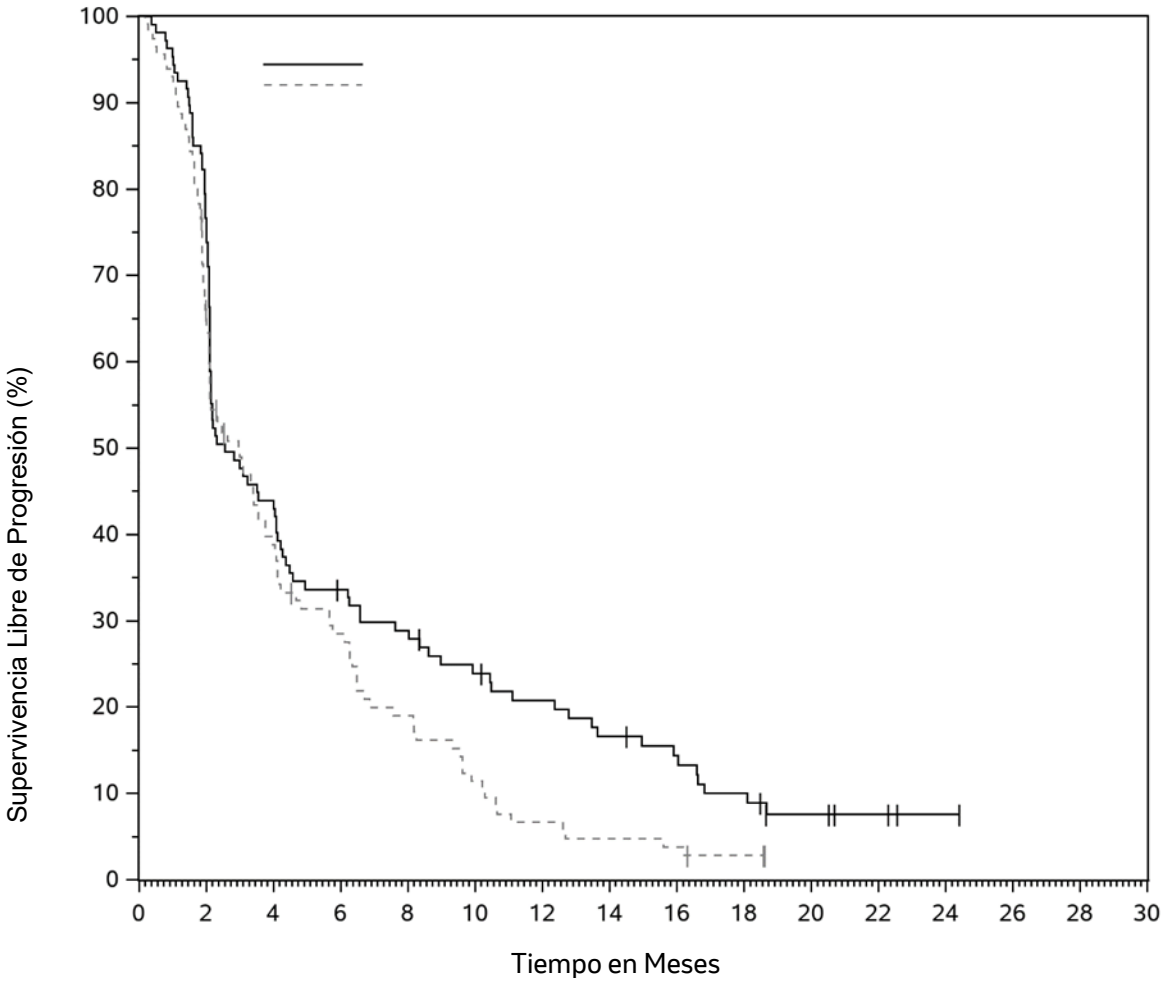


Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-181 (CPS ≥10)



Número en riesgo

KEYTRUDA	107	82	47	35	30	24	20	16	13	9	5	3	1	0	0	0
Control	115	75	42	30	20	12	7	5	4	2	0	0	0	0	0	0

KEYNOTE-180: Estudio abierto en pacientes con cáncer esofágico tratados previamente con quimioterapia
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-180, un estudio abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que incluyó a 121 pacientes con cáncer esofágico que progresaron estando bajo, al menos, 2 tratamientos sistémicos previos para enfermedad avanzada. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas 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 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 para progresión de la enfermedad subsecuente y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estatus tumoral se realizó cada 9 semanas. Las

medidas de los resultados de eficacia primaria fueron TRG y duración de la respuesta de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por revisión central independiente de forma ciega.

Entre los 121 pacientes, las características basales fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 33 a 87), 53% de 65 años o mayores; 83% varones; 59% de raza blanca; 35% asiáticos; 36% tenían un PS ECOG de 0, y 64% tenían un PS ECOG de 1; 52% tenían cáncer escamoso y 48% tenían histología de adenocarcinoma (de los cuales 31% tenían tumores GEJ) y 4% tenían antecedentes de metástasis cerebrales. Noventa y nueve por ciento tenía enfermedad M1 y el 1% tenía enfermedad M0. Ochenta y ocho por ciento tenía dos y 12% tenía tres o más líneas previas de tratamiento en el ambiente de enfermedad recurrente o metastásica.

Los resultados de eficacia para KEYNOTE-180 se resumen en la Tabla 41.

Tabla 41: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-180

	KEYNOTE-180
Punto final	n=121
Tasa de Respuesta Global*	
TRG, (IC del 95%)	10% (5, 17)
Tasa de control de la enfermedad†	31%
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	8%
Enfermedad estable	21%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2.1, 25.1+)‡
% con duración ≥ 6 meses	67%§
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	4.1 (2.0, 5.2)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.0 (1.9, 2.1)
Tasa de PFS a 6 meses	15%§
OS	
Mediana en meses (IC del 95%I)	5.8 (4.5, 7.2)
Tasa de OS a 6 meses	49%§

* Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o superior
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuesta de 6 meses o más larga de las cuales 5 respuestas fueron de 12 meses o más largas
§ Por el método de producto límite (Kaplan-Meier) para datos censurados

Cáncer Microsatelital de Alta Inestabilidad

KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158 Estudios abiertos en pacientes con MSI-H, incluyendo deficiencia en la reparación de *desajuste (dMMR), cáncer que ha recibido tratamiento previo*
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en 155 pacientes con cáncer MSI-H o dMMR reclutados en dos estudios Fase II multicéntricos, no aleatorizados, abiertos (KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158). Independientemente de la histología, el estado tumoral MSI o MMR fue determinado utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por las siglas en inglés, *polymerase chain reaction*) o inmunohistoquímica (IHC, por las siglas en inglés, *immunohistochemistry*), respectivamente.

- Se evaluó la eficacia en 124 pacientes reclutados en KEYNOTE-164, con cáncer MSI-H o dMMR colorrectal (CRC, por las siglas en inglés, *colorectal cancer*) avanzado que progresó después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. También se evaluó la eficacia en 373 pacientes reclutados en KEYNOTE-158 con cáncer MSI-H o dMMR no colorrectal (no-CRC)

avanzado, que tenían progresión de la enfermedad después de tratamiento previo. Pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requería inmunosupresión fueron inelegibles para cualquiera de los estudios.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas 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 una progresión subsecuente de la enfermedad y administrarse hasta por 1 año adicional. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas a lo largo del primer año, después cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron TRO y duración de la respuesta de acuerdo con RECIST 1.1.

Entre los 155 pacientes con cáncer MSI-H, las características basales fueron: mediana de la edad de 60 años (36% de 65 años o mayores); 44% hombres; 78% Blancos; 14% asiáticos; y PS por ECOG de 0 (45%) y 1 (55%). Noventa y dos por ciento de los pacientes tenía enfermedad M1 y 4% tenía enfermedad M0. El treinta y siete por ciento de los pacientes tenían una y el 61% dos o más líneas de terapia previas.

La mediana del tiempo de seguimiento para los 497 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 20.5 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 42 y la Tabla 43.

Tabla 42: Resultados de Eficacia para Pacientes con Cáncer MSI-H

Punto Final	**n=497**
Tasa de Respuesta Objetiva*	
TRO %, (IC del 95%)	34% (30, 38)
Respuesta completa	11%
Respuesta parcial	23%
Enfermedad estable	18%
Tasa de control de la enfermedad †	52%
Duración de la Respuesta *	
Mediana en meses (rango)	63.2 (1.9+, 63.9+)
% con duración ≥ 36 meses	75%‡
Tiempo de Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.2 (1.3, 49.3)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	4.0 (2.4, 2)
Tasa de PFS a 6 meses	44%
Tasa de PFS a 24 meses	30%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	23.8(18.9,29.5)
Tasa de OS a 12 meses	63%
Tasa de OS a 24 meses	50%

* Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 65 pacientes con respuesta de 36 meses o más larga
\+ De nota una respuesta continua

Tabla 43: Resultados de Eficacia para CRC y No-CRC

Punto Final	CRC n=124	Non-CRC* N=73
Tasa de Respuesta Objetiva†		
TRO %, (IC del 95%)	34% (26, 43)	34% (29, 39)
Duración de la Respuesta†		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (4.4+, 58.5+)	63.2 (1.9+, 63.9+)

* Incluye tipo de tumor (n): endometrial (94), gástrico (51), intestino delgado (27), ovario(25), colangiocarcinoma (22), pancreático (22), , cerebral (21), sarcoma (14), mama (13), neuroendocrino (11), cervical (11), próstata (8), adrenocortical (7), mesotelioma (7), tiroides(7), pulmón de células pequeñas (6), urotelial (6), salival (5), célula renal (4), anal (3), HNSCC (1), nasofaríngeo (1), retroperitoneal (1), testicular, (1), vaginal (1), vulvar (1), adenocarcinoma apendicular, NOS (1), carcinoma hepatocelular (1), y carcinoma de origen desconocido (1)

† Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1

\+ Denota respuesta continua

Cáncer Colorrectal

KEYNOTE-177: Estudio clínico controlado para la 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 por 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 IV cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin, y FU) o mFOLFOX6 en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: Oxaliplatino 85 mg/m^2, leucovorin 400 mg/m^2 (o levoleucovorin 200 mg/m^2), y FU 400 mg/m^2 en bolo en el Dia 1, seguido por FU 2400 mg/m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Dia 1 o cetuximab 400 mg/m^2 en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m^2 cada semana.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, y FU) o FOLFIRI en combinación con, ya sea, bevacizumab o cetuximab: Irinotecan 180 mg/m^2, leucovorin 400 mg/m^2 (o levoleucovorin 200 mg/m^2), y FU 400 mg/m^2 en bolo en el Día 1, seguido por FU 2400 mg/m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg en el Día 1 o cetuximab 400 mg/m^2 en la primera infusión, posteriormente 250 mg/m^2 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 seguir con el tratamiento hasta por 24 meses. La evaluación del estatus tumoral 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. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron la PFS evaluada por BCIR de acuerdo con RECIST v1.1 y OS. Los resultados de las medidas secundarias fueron la TRO y la 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 en un análisis intermedio. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA y quimioterapia en el análisis final de OS, con 12 meses adicionales de seguimiento, en el cual 60% de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia habían cruzado para recibir tratamientos subsecuentes anti-PD-1/PD-L1 incluyendo KEYTRUDA. La mediana de seguimiento fue de 38.1 meses (rango: 0.2 a 58.7 meses). La Tabla 44 y las Figuras 37 y 38 resumen las principales variables de eficacia para KEYNOTE-177.

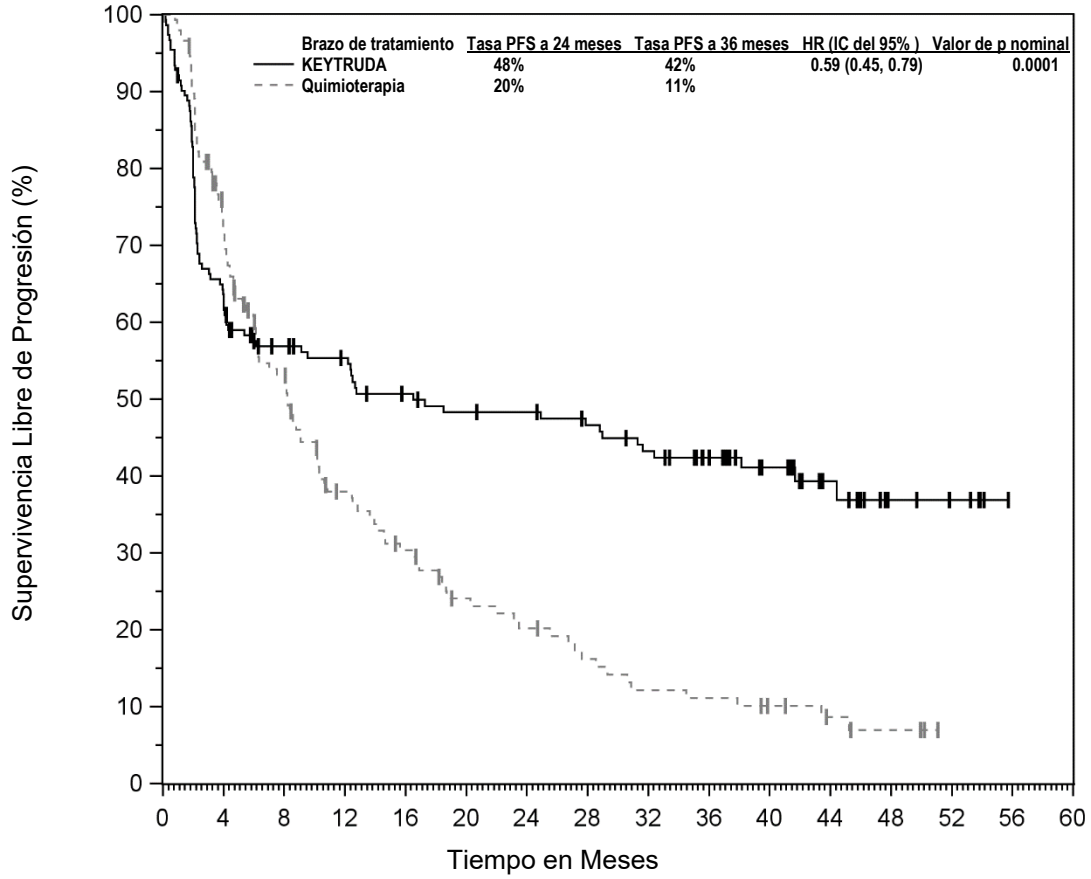
Tabla 44: Resultados de Eficacia para la Primera Línea de Tratamiento en Pacientes con CRC MSI-H en KEYNOTE-177

Punto Final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=153**	**Quimioterapia n=154**
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.60 (0.45, 0.80)	
Valor de p†	0.0002	
OS‡		
Número (%) de pacientes con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (49.2, NR)	36.7 (27.6, NR)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor de p§	0.0359	
Tasa de Respuesta Objetiva		
TRO (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 (log-rank) (comparada a un nivel de significancia de 0.0117)
‡ Con base en el análisis final
§ Sin significancia estadística después del ajuste para multiplicidad
¶ Basado en estimación de Kaplan-Meier
NR=No alcanzado

En el análisis final, hubo un total de 203 eventos de PFS (86 para KEYTRUDA; 117 para quimioterapia). La mediana de PFS fue de 16.5 meses (IC del 95%: 5.4, 38.1) para el brazo de KEYTRUDA y 8.2 meses (IC del 95%: 6.1, 10.2) para el brazo de quimioterapia. La HR de la PFS vs. quimioterapia fue de 0.59 (IC del 95%: 0.45, 0.79, p nominal=0.0001) (Figura 37). La TRO en el análisis final fue de 45% para el brazo de KEYTRUDA y 33% para el brazo de quimioterapia. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (rango: 2.3+, 53.5+) para el brazo de KEYTRUDA y 10.6 meses (rango: 2.8, 48.3+) para el brazo de quimioterapia. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso basadas en la estimación de Kaplan-Meier fue de 84% a los 24 meses o más en el brazo de KEYTRUDA vs. 34% en el brazo de quimioterapia.

Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-177 (Población con Intención de Tratar)*

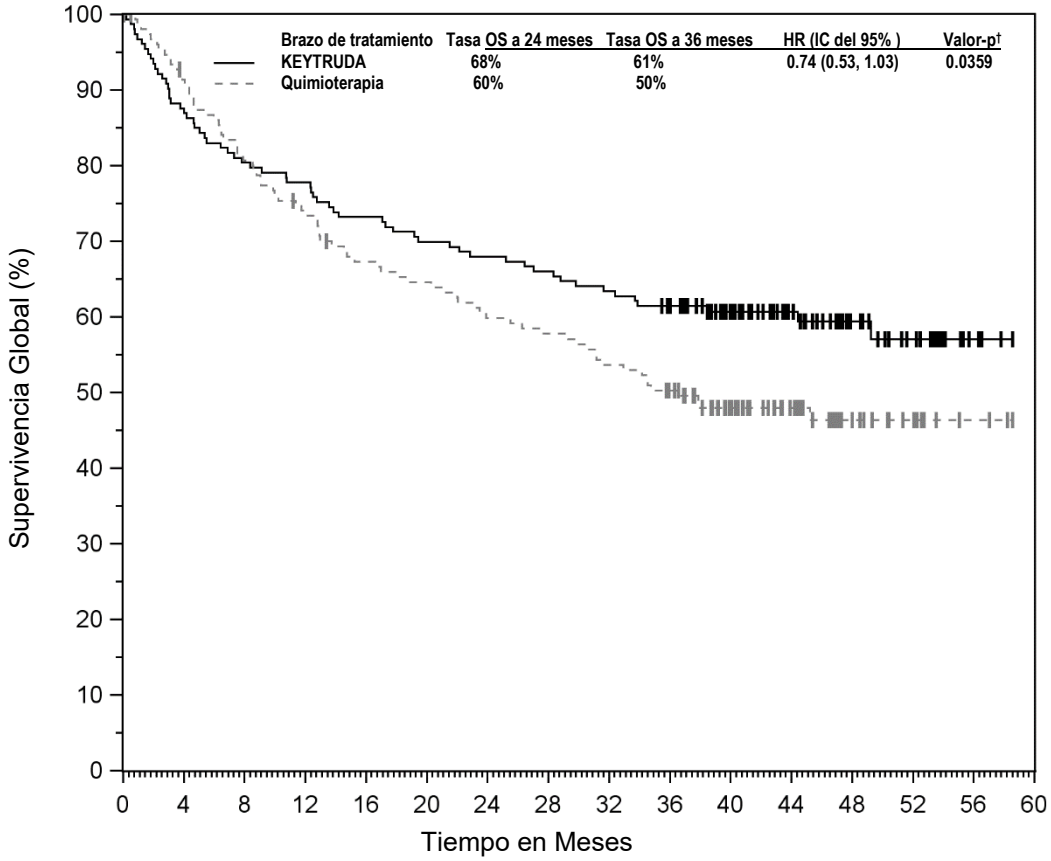


Número en Riesgo

KEYTRUDA	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Quimioterapia	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

* Al momento del análisis final especificado por el protocolo.

Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-177 (Población con Intención de Tratar)*



* Al momento del análisis final especificado por el protocolo.
† Sin significancia estadística después del ajuste por multiplicidad.

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 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; IC del 95%: 0.38-0.98), en la funcionalidad física (HR 0.50; IC del 95%: 0.32-0.81) y en la funcionalidad social (HR 0.53; IC del 95%: 0.32-0.87), y en la fatiga (HR 0.48; IC del 95%: 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 Hepatocelular

KEYNOTE-224 Estudio abierto en pacientes con HCC, tratados previamente con sorafenib, un TKI antiangiogénico

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-224, un estudio de un solo brazo, abierto, multicéntrico, en 104 pacientes con HCC que tuvieron progresión de la enfermedad con o después de sorafenib, un TKI antiangiogénico, o que no toleraron el sorafenib. Elegibilidad adicional incluyó al menos una lesión medible confirmada por el proveedor central de imagen por RECIST 1.1 y clase A de Child Pugh. Pacientes con virus activo e inactivo de hepatitis B (HBV, por las siglas en inglés, *hepatitis B virus*), así como pacientes con infección pasada o en curso por el virus de hepatitis C (VHC) fueron elegibles para el estudio. Pacientes con enfermedad autoinmune activa, más de una etiología de hepatitis, una condición médica que requiriera de inmunosupresión, o evidencia clínica de ascitis por examen clínico, fueron inelegibles para el estudio.

Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas hasta que hubiera toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad confirmada. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta por 24 meses. Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron TRO de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por BICR y duración de la respuesta.

Entre los 104 pacientes tratados, las características basales fueron: mediana de la edad de 68 años (67% de 65 años o más); 83% hombres; 81% Blancos, 14% Asiáticos; PS ECOG de 0 (61%) o 1 (39%); clase A de Child Pugh (94%) y B (6%); 21% positivos a HBV (activo o inactivo) y 25% positivos a VHC (pasado o en curso). Sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes tenía enfermedad extrahepática, 17% tenían invasión vascular y 41% tenían niveles de alfa-fetoproteína (AFP, por las siglas en inglés, *alfa-fetoprotein*) mayores de 200 ng/mL. Los antecedentes de tratamientos previos incluyeron cirugía (33%), radiación (14%), o tratamiento loco-regional (39%). Todos los pacientes recibieron previamente sorafenib; las razones para la descontinuación fueron intolerancia en 21 pacientes (20%) y enfermedad progresiva en 83 pacientes (80%).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 45.

Tabla 45: Resultados de Eficacia en Pacientes con HCC

Punto Final	**n=104**
Tasa de Respuesta Objetiva*	
TRO (IC del 95%)	17% (10.6, 26)
Tasa de respuesta completa	1%
Tasa de respuesta parcial	16%
Enfermedad estable	44%
Tasa de control de la enfermedad†	62%
Duración de la Respuesta*	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (3.1, 14.6+)
% con duración ≥ 6 meses	94%‡
% con duración ≥ 9 meses	77%§
Tiempo de Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.5, 4.8)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	4.9 (3.4, 7.2)
Tasa de PFS a 6 meses	46%
Tasa de PFS a 9 meses	27%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	12.9 (9.7, 15.5)
Tasa de OS a 6 meses	78%
Tasa de OS a 9 meses	64%

* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 16 pacientes con respuestas de 6 meses o más largas
§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 12 pacientes con respuestas de 9 meses o más largas

Carcinoma de vías biliares

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

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

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

- 200 mg de KEYTRUDA el Día 1 más 1000 mg/m2 de gemcitabina y 25 mg/m2 de cisplatino el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.
- Placebo el Día 1 más 1000 mg/m2 de gemcitabina y 25 mg/m2 de cisplatino el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.

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

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

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

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

La Tabla 46 y las Figuras 39 y 40 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-966.

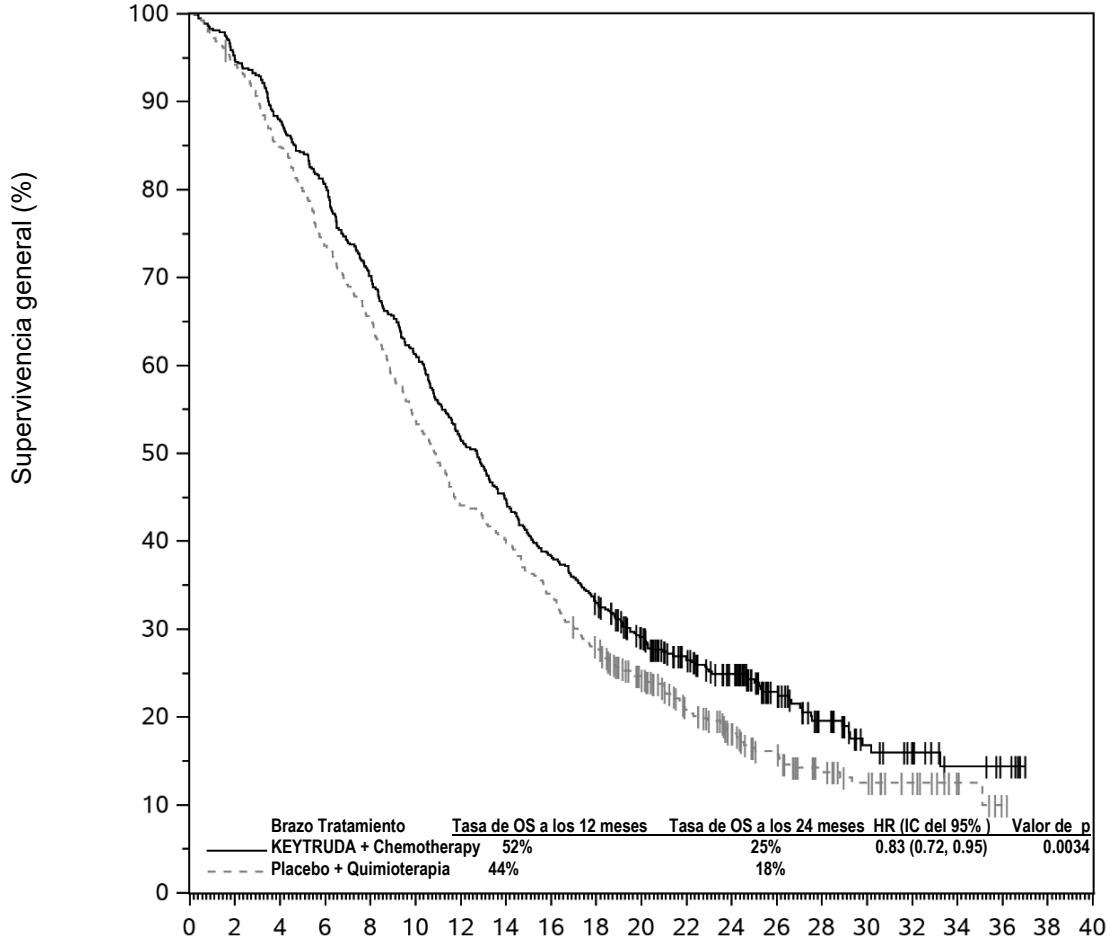
Tabla 46: Resultados de eficacia en pacientes con BTC en KEYNOTE-966

Desenlace	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con gemcitabina/cisplatino n=533**	**Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536**
OS*		
Número (%) de pacientes con evento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.7 (11.5, 13.6)	10.9 (9.9, 11.6)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.83 (0.72, 0.95)	
Valor p‡	0.0034	
PFS§		
Número (%) de pacientes con evento	361 (68%)	391 (73%)

Mediana en meses (IC 95%)	6.5 (5.7, 6.9)	5.6 (5.1, 6.6)
Hazard ratio† (IC 95%)	0.86 (0.75, 1.00)	
Valor p‡	0.0225	
Tasa de respuesta objetiva§		
ORR¶ (IC 95%)	28.7% (24.9, 32.8)	28.5% (24.8, 32.6)
Número (%) de respuestas completas	11 (2.1%)	7 (1.3%)
Número (%) de respuestas parciales	142 (26.6%)	146 (27.2%)
Valor p#	0.4735	
Duración de la respuesta*, Þ	n=156	n=152
Mediana en meses (rango)	8.3 (1.2+ - 33.0+)	6.8 (1.1+ - 30.0+)
% con duración ≥6 meses	65%	55%
% con duración ≥ 12 meses	38%	27%
% con duración ≥24 meses	18%	6%

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

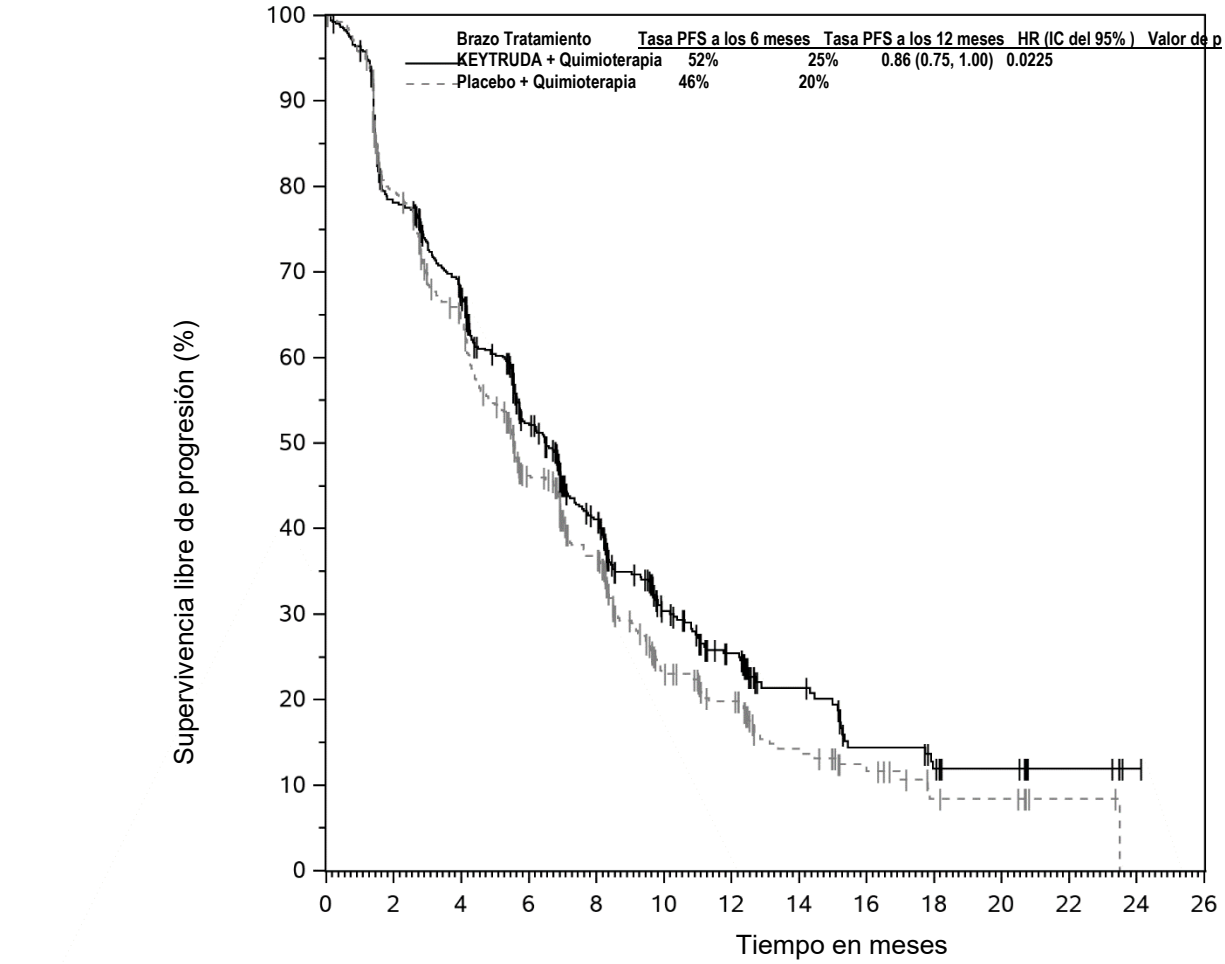
Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en KEYNOTE 966*



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

Con base en el análisis preespecificado de la OS final

Figura 40: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-966*



*Basado en el límite de datos del análisis ointerino preespecificado

Desde el inicio hasta la semana 18, los desenlaces exploratorios y preespecificados reportados por los pacientes mediante el EORTC QLQ-C30 (estado de salud global/calidad de vida, funcionamiento físico, funcionamiento de los roles), el EORTC QLQ-BIL21 (puntuaciones de dolor e ictericia) y la escala visual analoga (EVA) EQ-5D-5L de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con gemcitabina/cisplatino fueron similares a los tratados con placebo y gemcitabina/cisplatino. Desde el inicio hasta la semana 18, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL por sus siglas en inglés) se mantuvo cuando KEYTRUDA se añadió a gemcitabina/cisplatino.

Cáncer Cervicouterino

KEYNOTE-A18: Estudio controlado de tratamiento de combinación con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino de alto riesgo, localmente avanzado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con cisplatino y radioterapia de haz externo (EBRT por sus siglas en inglés, *external beam radiation therapy*) seguido por braquiterapia (BT por sus siglas en inglés, *brachytherapy*) en KEYNOTE-A18, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado

con placebo que reclutó a 1060 pacientes con cáncer cervicouterino de alto riesgo, localmente avanzado que no habían recibido previamente ninguna cirugía definitiva, radiación o tratamiento sistémico para cáncer cervicouterino. Las pacientes elegibles incluyeron enfermedad de alto riesgo Estadio IB2-IIB por FIGO 2014 (lesiones tumorales >4 cm o lesiones clínicamente visibles que se habían diseminado más allá del útero pero no se habían extendido hacia la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina) con ganglios positivos, o Estadio III-IVA (afectación tumoral de la parte inferior de la vagina con o sin extensión a la pared lateral pélvica o hidronefrosis/riñón no funcional o que se ha diseminado a órganos pélvicos adyacentes) con enfermedad ganglionar positiva o negativa. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera de inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por tipo de EBRT planeada (radioterapia con intensidad modulada [IMRT por sus siglas en inglés, *intensity-modulated radiation therapy*] o terapia de arco volumétrico modulado [VMAT por sus siglas en inglés, *volumetric modulated arc therapy*) vs. No-IMRT y no VMAT), etapa en el momento del estadiaje del cáncer cervicouterino (Estadio IB2-IIB vs. Estadio III-IVA por FIGO 2014) y dosis total de radioterapia planeada ([EBRT + dosis de BT] <70 Gy vs ≥70 Gy según dosis equivalente [EQD2 por sus siglas en inglés *equivalent dose*]). Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de dos brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA, 200 mg IV cada 3 semanas (5 ciclos) concurrente con 40 mg/m2 de cisplatino IV semanalmente (5 ciclos, podía administrarse una sexta infusión opcional de acuerdo con la práctica local) y radioterapia (EBRT seguida por BT), seguido por 400 mg de KEYTRUDA IV cada 6 semanas (15 ciclos)
- Placebo IV cada 3 semanas (5 ciclos) concurrente con 40 mg/m2 de cisplatino IV (5 ciclos, podía administrarse una sexta infusión opcional de acuerdo con la práctica local) y radioterapia (EBRT seguido por BT), seguido por placebo IV cada 6 semanas (15 ciclos)

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, según lo determinado por el investigador o toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si la paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 12 semanas los primeros dos años, cada 24 semanas en el tercer año y después anualmente. Los resultados primarios de eficacia fueron la PFS evaluada por el investigador según RECIST v1.1, o la confirmación histopatológica y la OS.

Entre las 1060 pacientes reclutadas en KEYNOTE-A18, las características basales fueron: mediana de la edad de 50 años (rango: 22 a 87), 13% de 65 años o mayores, 49% blancas, 2% negras, 29% asiáticas; 32% hispanas o latinas; 73% con PS por ECOG de 0 y 27% con PS por ECOG de 1; 94% con CPS ≥1; 44% fueron Estadio IB2-IIB por FIGO 2014; 56% fueron Estadio III-IVA por FIGO 2014, 83% tuvieron ganglios linfáticos pélvicos positivos y/o para-aórticos positivos, 17% no tenía ganglios linfáticos positivos ni pélvicos ni para-aórticos, 89% IMRT o VMAT EBRT, 91% ≥70 Gy (EQD2). Ochenta y tres por ciento tuvo carcinoma de células escamosas y 17% tuvo histología no escamosa.

El estudio demostró mejoría estadísticamente significativa en la PFS y la OS para las pacientes aleatorizadas a KEYTRUDA con CRT comparado con placebo con CRT. Los resultados reportados del análisis interino preespecificado para la PFS con una mediana de tiempo de seguimiento de 17 meses (rango: 0.9 a 31 meses) se resumen en la Tabla 47. Los resultados reportados del análisis interino preespecificado para la OS con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango: 0.9 a 43 meses) se resumen en la Tabla 47 y las Figuras 41 y 42.

Tabla 47: Resultados de Eficacia para Pacientes en KEYNOTE-A18

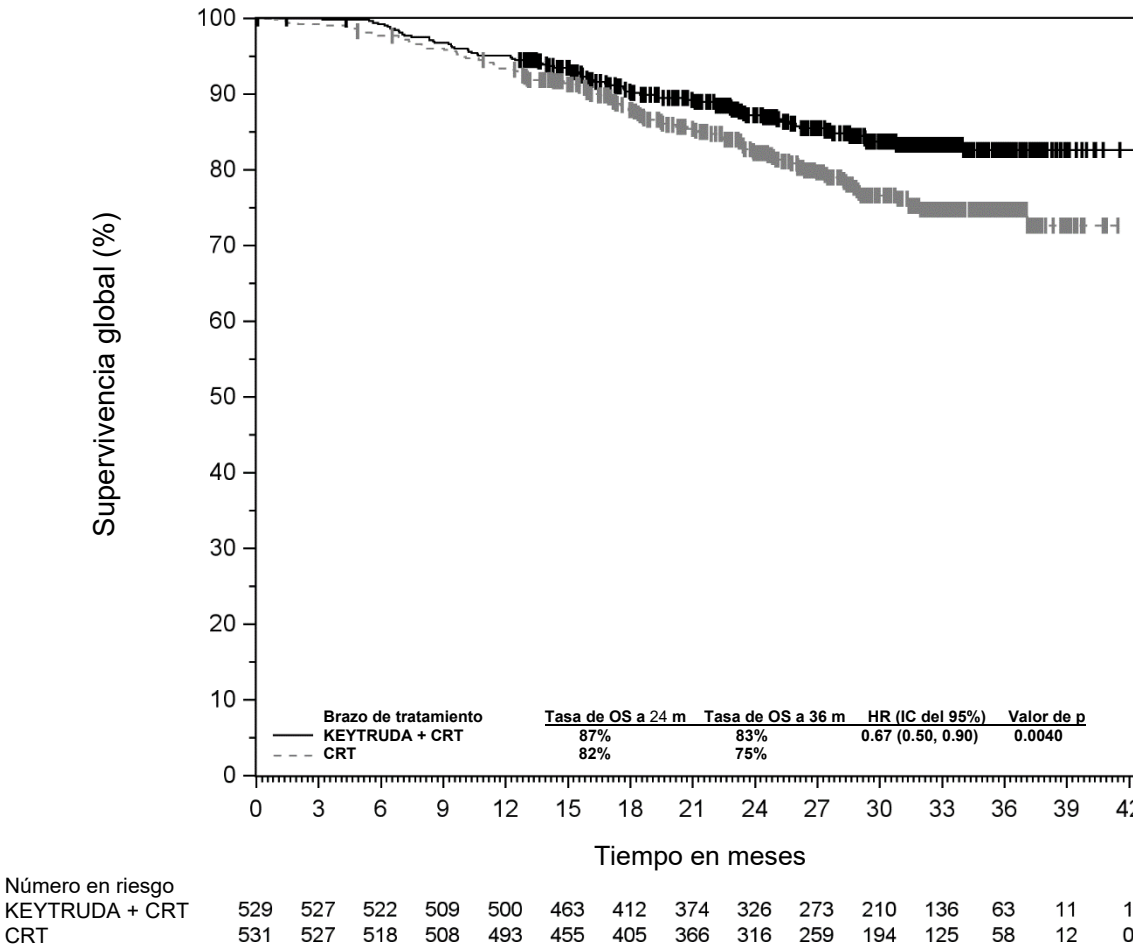
Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con CRT n=529**	**Placebo con CRT n=531**
OS*		
Número de pacientes con evento (%)	75 (14%)	109 (21%)

Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Tasa de OS a 24 meses (IC del 95%)	87% (84, 90)	82% (78, 85)
Tasa de OS a 36 meses (IC del 95%)	83% (78, 86)	75% (70, 79)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.67 (0.50, 0.90)	
Valor de p‡	0.0040	
PFS por el investigador§		
Número de pacientes con evento (%)	115 (22%)	154 (29%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Tasa de PFS a 12 meses (IC del 95 %)	78% (74, 82)	72% (68, 76)
Tasa de PFS a 24 meses (IC del 95 %)	68% (62, 73)	57% (51, 63)
Hazard ratio† (IC del 95 %	0.70 (0.55, 0.89)	
Valor de p ‡	0.0020	

* Con base en un análisis intermedio de OS preespecificado
† Con base en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Valor de p de una cola basado en una prueba de rango logarítmico (*log-rank*) estratificada
§ Con base en un análisis intermedio de PFS preespecificado
CRT = Quimiorradioterapia
NR = No alcanzado

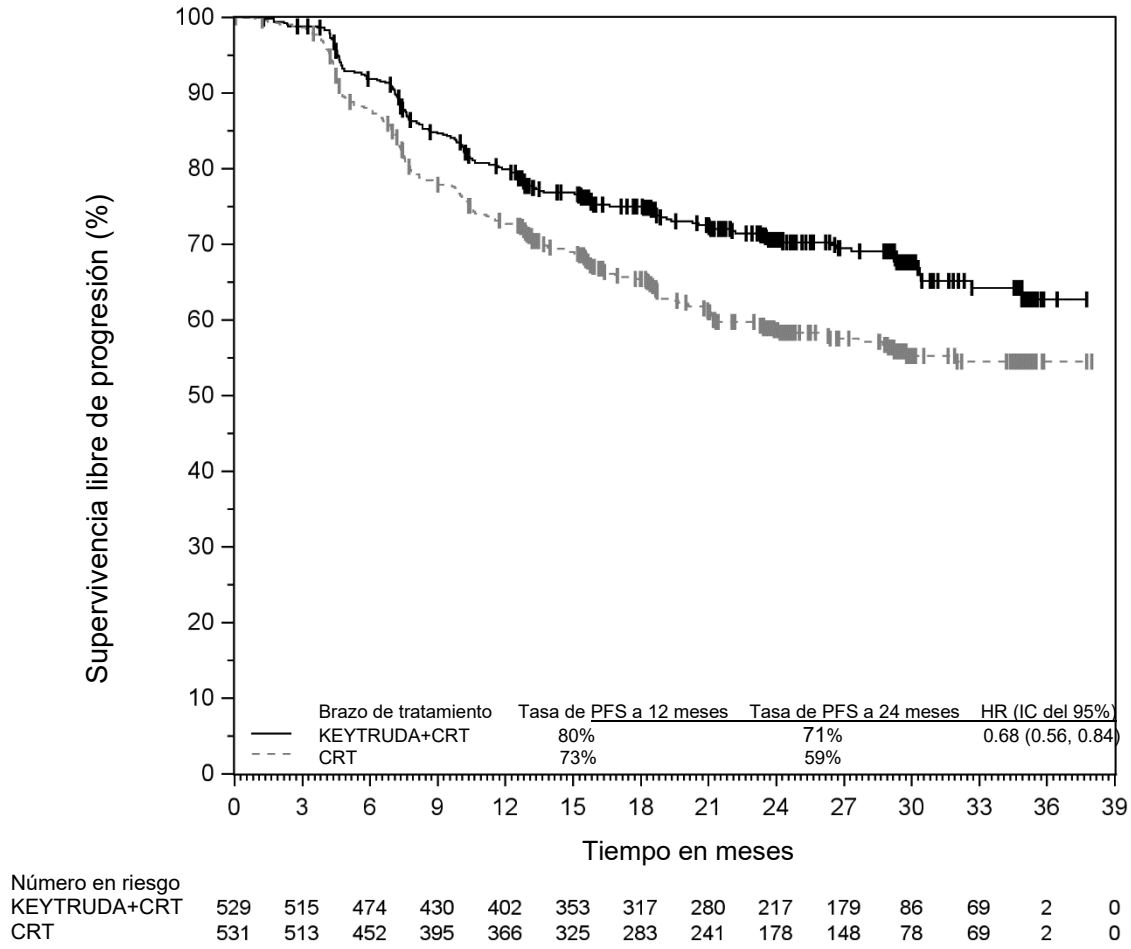
En el análisis intermedio de OS preespecificado, la Hazard ratio actualizada de PFS en pacientes tratadas con KEYTRUDA con CRT versus pacientes tratadas con placebo con CRT fue de 0.68 (IC del 95%: 0.56, 0.84; p nominal=0.0002). No se alcanzó la mediana de PFS en ninguno de los grupos de tratamiento. Las tasas actualizadas de PFS a los 12 y 24 meses fueron del 80% y 71% en pacientes que recibieron KEYTRUDA con CRT versus 73% y 59% en pacientes que recibieron placebo con CRT.

Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en KEYNOTE-A18



Número en riesgo															
KEYTRUDA + CRT	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
CRT	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-A18*



*Con base en el análisis intermedio de OS preespecificado

Se evaluaron los desenlaces reportados por las pacientes (PROs por sus siglas en inglés, *patient-reported outcomes*) utilizando EORTC QLQ-30. Los análisis de EORTC QLQ-C30 estado global de salud/QoL (por sus siglas en inglés *Quaility of Life)* y el funcionamiento físico no mostraron diferencias clínicamente importantes entre las participantes tratadas con KEYTRUDA más CRT en comparación con placebo más CRT. Porcentajes similares de pacientes tratadas con KEYTRUDA más CRT o placebo más CRT experimentaron mejoría o estabilización de las puntuaciones en las escalas de EORTC QLQ-C30 estado global de salud/QoL (81% vs. 82%) y funcionamiento físico (81% vs. 83%).

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en KEYNOTE-826, un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 617 pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico en primera línea que no había sido tratado previamente con quimioterapia excepto cuando se usó concurrentemente como un agente radio-sensibilizante. Pacientes con enfermedad autoinmune que requirió tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requiriera de inmunosupresión fueron inelegibles. La aleatorización se estratificó por estatus de metástasis en el diagnóstico inicial, decisión del investigador para utilizar bevacizumab, y estado de PD-L1 (CPS <1 vs. CPS 1 a <10 vs. CPS ≥10). Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo de Tratamiento 1: 200 mg de KEYTRUDA más quimioterapia
- Grupo de Tratamiento 2: Placebo más quimioterapia

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

- 175 mg/m^2 de paclitaxel + 50 mg/m^2 de cisplatino
- 175 mg/m^2 de paclitaxel + 50 mg/m^2 de cisplatino + 15 mg/kg de bevacizumab
- 175 mg/m^2 de paclitaxel + AUC 5 mg/mL/min de carboplatino
- 175 mg/m^2 de paclitaxel + AUC 5 mg/mL/min de carboplatino + 15 mg/kg de bevacizumab

Todos los medicamentos de estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos de estudio fueron administrados el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podía ser administrado el Día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. La opción de utilizar bevacizumab fue por elección del investigador antes de la aleatorización. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó a la Semana 9 y después cada 9 semanas durante el primer año, seguido por cada 12 semanas en adelante. Las medidas de los resultados eficacia primaria fueron OS y PFS según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron TRO y Duración de la Respuesta, de acuerdo con RECIST v1.1, según lo evaluado por el investigador.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de la edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16% con edad de 65 o más, 58% Blanca, 18% Asiática y 1% Negra; 37% Hispana o Latina, 56% y 43% con estado de desempeño por ECOG de 0 o 1, respectivamente; 89% con PD-L1 CPS ≥1; 63% recibieron bevacizumab como tratamiento de estudio; 23% con adenocarcinoma y 5% con histología adenoescamosa; para pacientes con enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis a distancia, 39% habían recibido solamente quimiorradiación previa y 17% habían recibido previamente quimiorradiación más cirugía.

El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en OS y PFS para pacientes aleatorizadas a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en un análisis intermedio previamente especificado en la población general. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 17.2 meses (rango: 0.3 a 29.4 meses).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 48

Tabla 48: Resultados de Eficacia para KEYNOTE-826

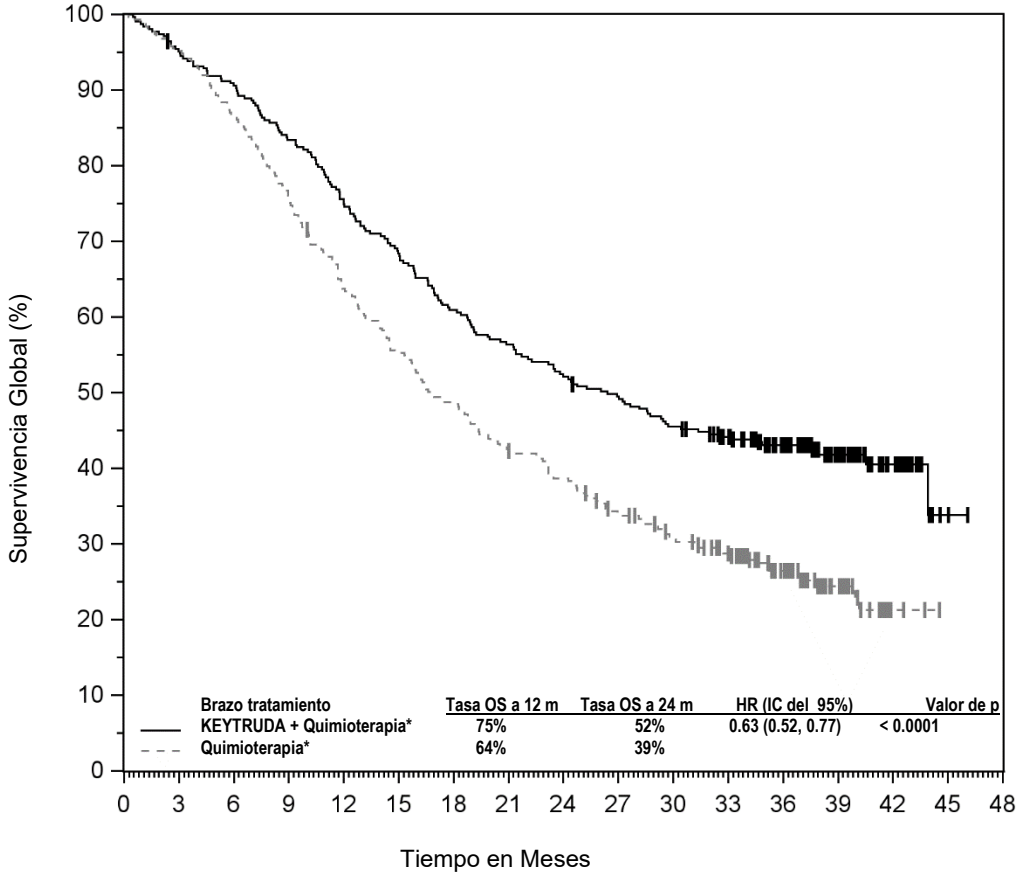
Punto final	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas más Quimioterapia* con o sin bevacizumab n=308	Placebo Más Quimioterapia* con o sin bevacizumab n=309
OS		
Número de pacientes con evento (%)	138 (45)	174 (56)
Mediana en meses (IC del 95%)	24.4 (19.2, NA)	16.5 (14.5, 19.4)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.67 (0.54, 0.84)	
Valor de p‡	0.0003	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	180 (58)	226 (73)
Mediana en meses (95% CI)	10.4 (9.1, 12.1)	8.2 (6.4, 8.4)
Hazard ratio† (95% CI)	0.65 (0.53, 0.79)	
Valor de p§	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
TRO¶ (IC del 95% CI)	66% (60, 71)	51% (45, 57)
Tasa de respuesta completa	21%	13%
Tasa de respuesta parcial	45%	38%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)
% de pacientes con duración ≥12 meses#	55	46
% de pacientes con duración ≥18 meses#	50	32

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)
† Con base en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox
‡ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico (comparado con un límite alfa de 0.00491)
§ Con base en la prueba estratificada de rango logarítmico (comparado con un límite alfa de 0.00128)
¶ Respuesta: Mejor respuesta objetiva según lo confirmado como respuesta completa o respuesta parcial
# Con base en la estimación de Kaplan-Meier
NA = no alcanzado

El análisis final de OS se realizó con una duración promedio de seguimiento de 20.6 meses después de 406 pacientes eventos (178 para KEYTRUDA y 228 para placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab). La mediana de OS fue de 26.4 meses (IC del 95%: 21.3, 32.5) para KEYTRUDA y 16.8 meses (IC del 95%: 14.6, 19.4) para placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. La HR de la OS fue de 0.63 (IC del 95%: 0.52, 0.77; p<0.0001). El análisis final de PFS se realizó con base en 443 pacientes eventos (195 para KEYTRUDA y 248 para placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab). La mediana de la PFS fue de 10.4 meses (IC del 95%: 9.1, 12.2) para KEYTRUDA y de 8.2 meses (IC del 95%: 6.4, 8.4) para placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. La HR de la PFS fue de 0.61 (IC del 95%: 0.50, 0.74; p<0.001). Consulte las Figuras 43 y 44.

La ORR en el análisis final fue de 66% para KEYTRUDA y de 51% para placebo, ambos en combinación con
quimioterapia con o sin bevacizumab. La mediana de la duración de la respuesta fue de 18.0 meses (rango 1.3+, 40.9+) para KEYTRUDA y de 10.4 meses (1.5+, 40.7+) para placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en una estimación de Kaplan-Meier fue de 47% a los 24 meses o más, en pacientes que recibieron KEYTRUDA, versus 28% en pacientes que recibieron placebo, ambos en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab.

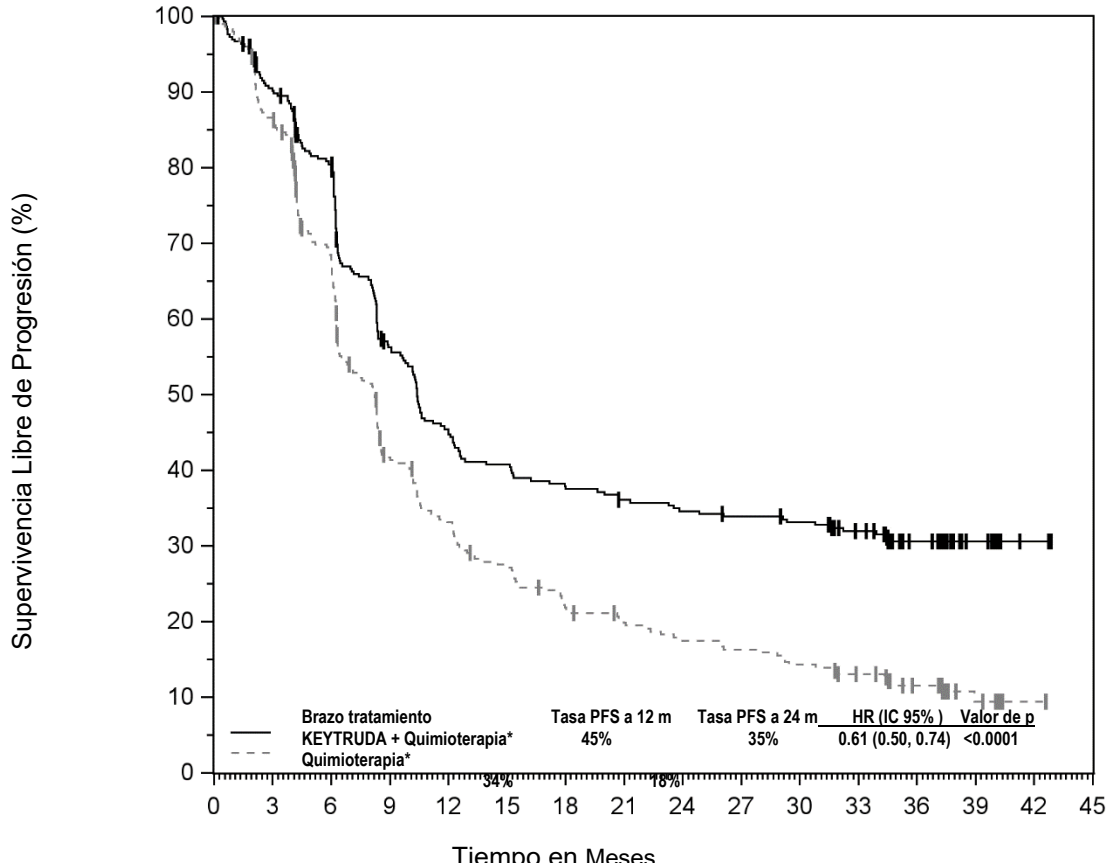
Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-826 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo																	
KEYTRUDA+Quimioterapia*	308	292	278	256	230	210	187	173	160	150	138	125	95	55	22	2	0
Quimioterapia*	309	295	268	235	196	170	149	130	118	101	87	72	48	26	3	0	0

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab

Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-826 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo																
KEYTRUDA+Quimioterapia*	308	263	229	156	124	113	105	99	95	92	89	76	49	26	6	0
Quimioterapia*	309	259	195	113	89	72	57	50	44	41	36	29	18	7	2	0

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab

Los desenlaces reportados por las pacientes (PROs, por las siglas en inglés, *patient-reported outcomes*) se evaluaron utilizando EQ-5D-5L. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en EQ-5D-5L para pacientes tratadas con pembrolizumab más quimioterapia en comparación con placebo más quimioterapia (HR 0.75; IC del 95%: 0.58-0.97). Durante más de 30 semanas de seguimiento, más pacientes tratadas con pembrolizumab más quimioterapia tenían un estado de salud/QoL con mejoría o estable (78.3% vs. 71.1%).

KEYNOTE-158: Estudio abierto en pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico tratado previamente con quimioterapia

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en 98 pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico, inscritos en una cohorte única en KEYNOTE-158, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de multi-cohortes. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

Las pacientes recibieron KEYTRUDA a una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad documentada. A las pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer bajo tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Las pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratadas hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses, y cada 12 semanas de ahí en adelante. Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron TRG de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado por una revisión central independiente ciega, y duración de la respuesta.

Entre las 98 pacientes con cáncer cervicouterino, 77 (79%) tenían tumores que expresaban PD-L1, con una CPS ≥1 y recibieron al menos una línea de quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el Kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estas 77 pacientes fueron: mediana de edad de 45 años (rango: 27 a 75 años); 81% Blancas, 14% Asiáticas, 3% Negras; PS por ECOG de 0 (32%) y 1 (68%); 92% tenían carcinoma de células escamosas, 6% adenocarcinoma, y 1% histología adenoescamosa; 95% tenían enfermedad M1 y 5% tenían enfermedad recurrente; 35% tenían una y 65% tenían dos o más líneas previas de tratamiento en el ambiente recurrente o metastásico.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tenían expresión de PD-L1 (CPS <1) (n=15).

La mediana de tiempo de seguimiento en pacientes con PD-L1 (CPS ≥1) y que recibieron al menos una línea de quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica fue de 11.7 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 49.

Tabla 49: Resultados de Eficacia para Pacientes con Cáncer Cervicouterino con Expresión de PD-L1 CPS ≥1

Punto Final	**n=77**
Mejor Respuesta Global*	
TRG %, (IC del 95%)	14.3% (7.4, 24.1)
Respuesta completa	2.6%
Respuesta parcial	11.7%
Enfermedad estable	16.9%
Tasa de control de la enfermedad†	31.2%
Duración de la Respuesta *	
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (4.1, 18.6+)
% con duración ≥6 meses	91%‡
% con duración ≥12 meses	80%§
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	2.2 (1.6, 4.1)
PFS*	
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.1, 2.3)
Tasa de PFS a los 6 meses	27%
Tasa de PFS a los 12 meses	20%
OS	
Tasa de OS a los 6 meses	82%
Tasa de OS a los 12 meses	47%

* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1
† Con base en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Co base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 10 pacientes con respuesta a 6 meses o más larga
§ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuesta de 12 meses o más larga

Carcinoma de Células Renales

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

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día. En los pacientes que toleraron 5 mg de axitinib dos veces al día durante dos ciclos consecutivos de tratamiento (es decir, 6 semanas), sin reacciones adversas relacionadas con el tratamiento >Grado 2 a axitinib y con presión sanguínea bien controlada a ≤ 150/90 mmHg se permitió el escalamiento de dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el escalamiento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Para manejar la toxicidad, se puede interrumpir el tratamiento con axitinib o reducirlo a 3 mg dos veces al día y subsecuentemente a 2 mg dos veces al día.
- 50 mg por vía oral de sunitinib, una vez al día durante 4 semanas y entonces un receso de tratamiento durante 2 semanas.

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

Entre los 861 pacientes en KEYNOTE-426 (432 pacientes en el brazo de tratamiento combinado con KEYTRUDA y 429 en el brazo de sunitinib), las características basales fueron: mediana de la edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% hombres; 79% Blancos y 16% Asiáticos; 99.9% tenían una Puntuación de Desempeño de Karnofsky (KPS, por las siglas en inglés, *Karnofsky Performance Score*) ≥70%; la distribución de los pacientes por categoría de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% pobre.

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron OS y PFS (según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1:1). Las medidas de los resultados de eficacia secundaria fueron TRG y duración de la respuesta, evaluado por BICR utilizando RECIST 1:1. La mediana de tiempo de seguimiento para 432 pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib fue de 13.2 meses (rango: 0.1-21.5 meses). La tabla 50 resume las mediciones clave de eficacia. Entre todos los subgrupos tratados se mostraron de forma consistente mejorías en OS, PFS y TRG, incluyendo los subgrupos por categoría de riesgo de IMDC y estado de expresión tumoral de PD-L1.

Tabla 50: Respuesta a KEYTRUDA y Axitinib en Pacientes con RCC Avanzado en KEYNOTE-426

Punto Final	**KEYTRUDA con axitinib n=432**	**Sunitinib n=429**
OS		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (NA, NA)

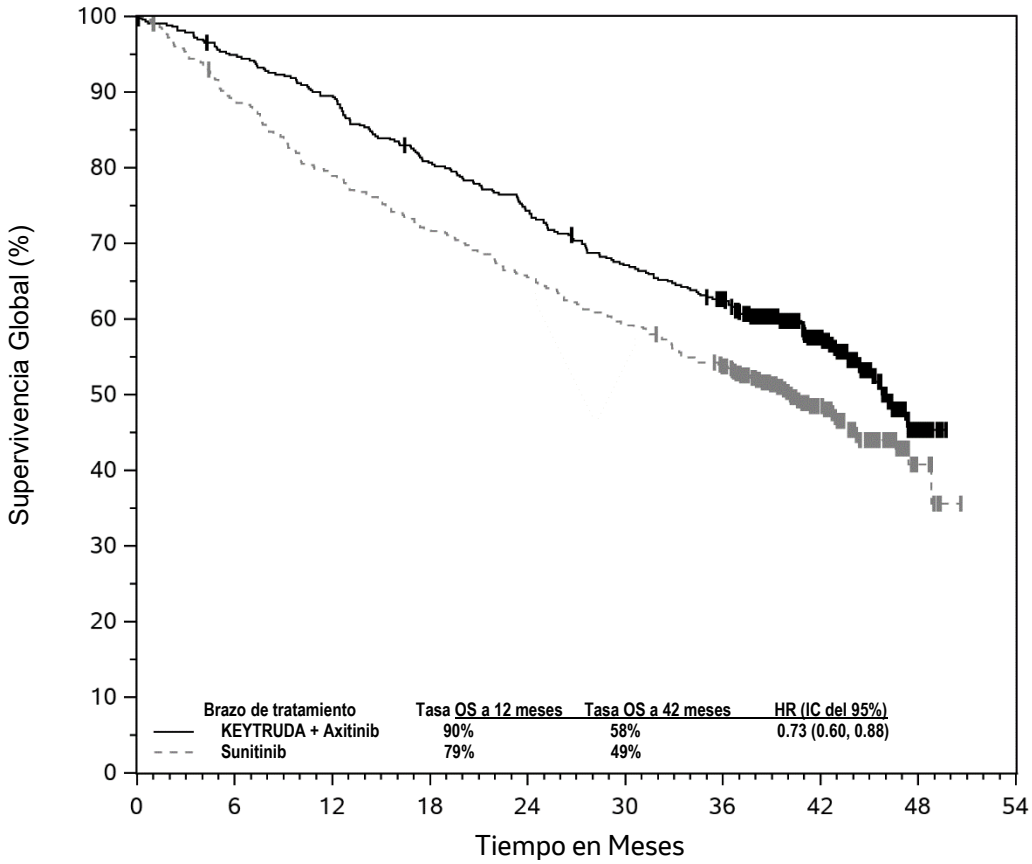
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.53 (0.38, 0.74)	
Valor-p†	0.00005	
Tasa de OS a 12 meses (IC del 95%)	90% (86, 92)	78% (74, 82)
Tasa de OS a 18 meses (IC del 95%)	82% (77, 86)	72% (66, 77)
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
*Hazard Ratio** (IC del 95%)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor-p†	0.00012	
TRG		
Tasa de respuesta global‡ (IC del 95%)	59% (54, 64)	36% (31, 40)
Respuesta completa	6%	2%
Respuesta parcial	53%	34%
Valor-p§	<0.0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.4+, 18.2+)	15.2 (1.1+, 15.4+)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥12 meses	58 (71%)	26 (62%)

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

El análisis final de OS especificado en el protocolo se realizó con una mediana de duración de seguimiento de 37.7 meses después de 418 eventos en pacientes (193 en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 225 en el brazo sunitinib). La mediana de OS fue de 45.7 meses (IC del 95%: 43.6, NA) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 40.1 meses (IC del 95%: 34.3, 44.2) en el brazo de sunitinib. La HR de OS fue 0.73 (IC del 95%: 0.60, 0.88). Las tasas de OS a los 12 meses fueron 90% (IC del 95%: 86, 92) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 79% (IC del 95%: 75, 83) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 24 meses fueron 74% (IC del 95%: 70, 78) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 66% (IC del 95%: 61, 70) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 36 meses fueron 63% (IC del 95%: 58, 67) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 54% (IC del 95%: 49, 58) en el brazo de sunitinib. Las tasas de OS a 42 meses fueron 58% (IC del 95%: 53, 62) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y 49% (IC del 95%: 44, 53) en el brazo de sunitinib. En el análisis final, se realizó un análisis de PFS con base en 587 eventos en pacientes (286 en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 301 en el brazo de sunitinib). La mediana de PFS fue de 15.7 meses (IC del 95%: 13.6, 20.2) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 11.1 meses (IC del 95%: 8.9, 12.5) en el brazo de sunitinib. La HR de PFS fue de 0.68 (IC del 95%: 0.58, 0.80).

La TRG en el análisis final fue de 60% en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 40% en el brazo de sunitinib. La mediana de duración de respuesta fue de 23.6 meses (rango: 1.4+ a 43.4+) en el brazo de KEYTRUDA y axitinib y de 15.3 meses (rango: 2.3 a 42.8+) en el brazo de sunitinib. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso con base en la estimación de Kaplan-Meier fueron 71%, 59%, 49% y 45% a 12, 18, 24, y 30 meses, respectivamente, en pacientes con respuesta confirmada en el brazo de KEYTRUDA y axitinib, vs. 62%, 46%, 37% y 32% en pacientes con respuesta confirmada en el brazo de sunitinib.

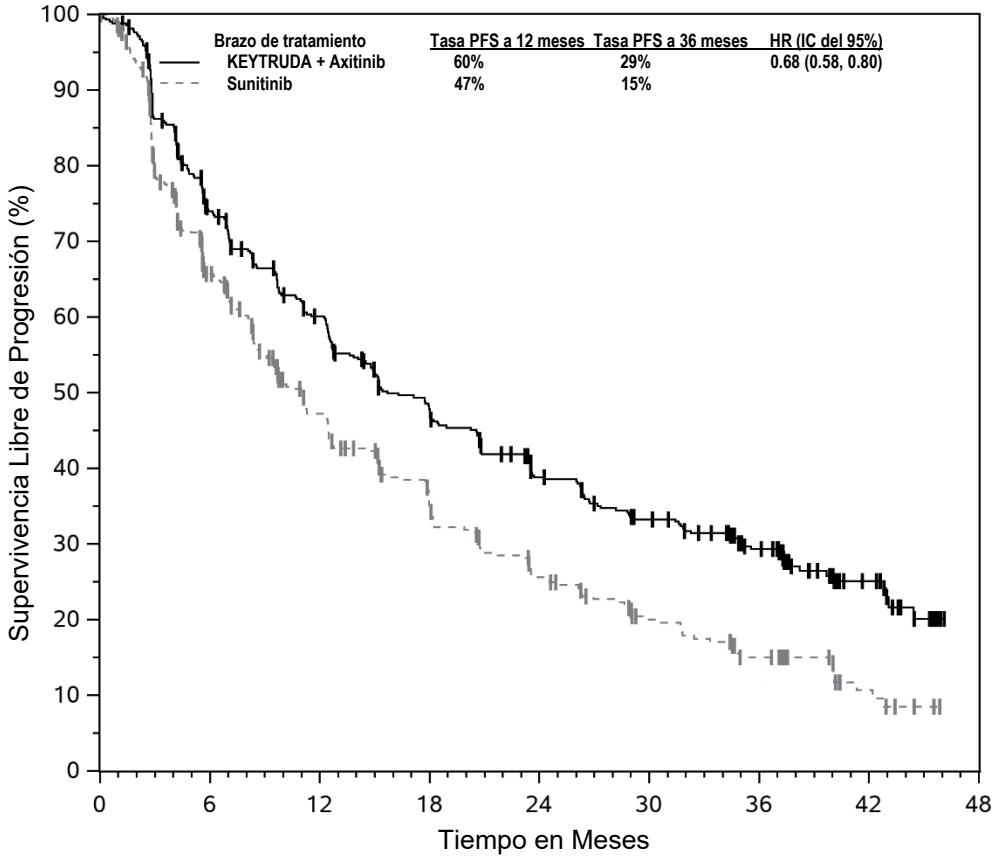
Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo

KEYTRUDA + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de tratamiento en KEYNOTE-426 (Población con Intención de Tratar)



Número en Riesgo									
KEYTRUDA + Axitinib	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitinib	429	244	155	107	72	47	28	10	0

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-581, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio realizado en 1069 pacientes con RCC avanzado en el entorno de primera línea. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral PD-L1. Fueron inelegibles pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera de inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus "Resto del Mundo") y grupos pronósticos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (riesgo favorable versus intermedio versus pobre).

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

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

El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, según lo determinado por el investigador y confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. Se permitió la administración de KEYTRUDA con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se continuó KEYTRUDA durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía continuarse más allá de 24 meses. La mediana de la dosis diaria promedio de lenvatinib fue de 14 mg. La mediana de duración de la exposición a lenvatinib fue de 16.1 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó a nivel basal y posteriormente cada 8 semanas.

Entre los 1069 pacientes en KEYNOTE-581 (355 pacientes en el brazo de KEYTRUDA más lenvatinib, 357 pacientes en el brazo de lenvatinib con everolimus, y 357 pacientes en el brazo de sunitinib), las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 29 a 88 años); 42% de 65 años o más; 75% varones; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros, y 2% otras razas; 18% y 82% de los pacientes tuvieron un KPS basal de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; la distribución de pacientes por categorías de riesgo de IMDC fue 33% favorable, 56% intermedio y 10% pobre, y por las categorías de riesgo de MSKCC fue de 27% favorable, 64% intermedio y 9% pobre. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron pulmones (68%), ganglios linfáticos (45%) y hueso (25%).

La medida de los resultados de eficacia primaria fue PFS basada en BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de los resultados de eficacia secundarias incluyeron OS y ORR. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en PFS, OS, y TRO en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en comparación con sunitinib. La mediana de tiempo de supervivencia global fue de 26.6 meses. Análisis intermedio preespecificado resultados de eficacia para KEYNOTE- 581 se resumen en la Tabla 51. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados, grupos pronósticos MSKCC y estado de expresión tumoral PD-L1.

Tabla 51: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-581

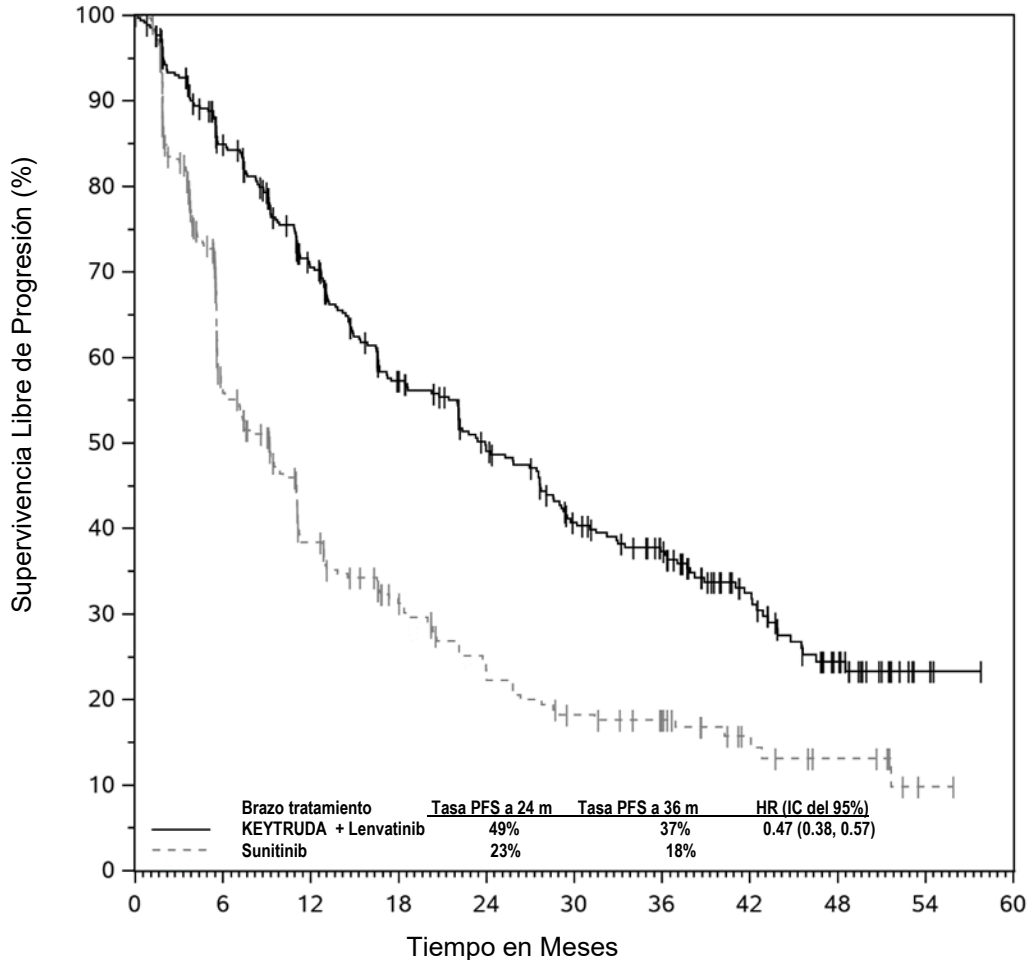
Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355**	**Sunitinib n=357**
PFS		
Número de pacientes con el evento (%)	160 (45%)	205 (57%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
*Hazard ratio** (IC del 95%)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor-p†	<0.0001	
OS		
Número de pacientes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

* Con base en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox
† Valor-p de dos colas basado en la prueba de rango logarítmico estratificado
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva según lo confirmado por respuesta completa o respuesta parcial
§ Valor-p nominal. En el análisis final de TRO previamente especificado anterior (mediana de tiempo de seguimiento de 17.3 meses), se alcanzó superioridad estadísticamente significativa para TRO comparando KEYTRUDA más lenvatinib con sunitinib, (*odds ratio*: 3.84 (IC del 95%: 2.81, 5.26), Valor-p <0.0001)
¶ Con base en estimaciones de Kaplan-Meier
NR = no alcanzado

En el análisis final especificado por el protocolo, la mediana de seguimiento fue de 49.4 meses. El análisis de la PFS se realizó con 207 eventos de pacientes para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 214 eventos de pacientes para sunitinib. La mediana de la PFS fue de 23.9 meses (IC del 95%: 20.8, 27.7) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 9.2 meses (IC del 95%: 6.0, 11.0) para sunitinib. El HR de la PFS fue de 0.47 (IC del 95%: 0.38, 0.57, p nominal <0.0001). En el análisis final de OS hubo 149 eventos de pacientes con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 159 eventos de pacientes con sunitinib. La mediana de OS fue de 53.7 meses (IC del 95%: 48.7, NE) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 54.3 meses (IC del 95%: 40.9, NE) para sunitinib. El HR de la OS fue de 0.79 (IC del 95%: 0.63, 0.99; p nominal <0.0424). El análisis de OS no se ajustó para tener en cuenta las terapias posteriores, en las que 195/357 (54.6%) pacientes en el brazo de sunitinib y 56/355 (15.8%) pacientes en el brazo de pembrolizumab más lenvatinib recibieron terapia sistémica posterior anti-PD-1/PD-L1. OS puede confundirse por la diferencia en las terapias posteriores. Consulte las Figuras 47 y 48.

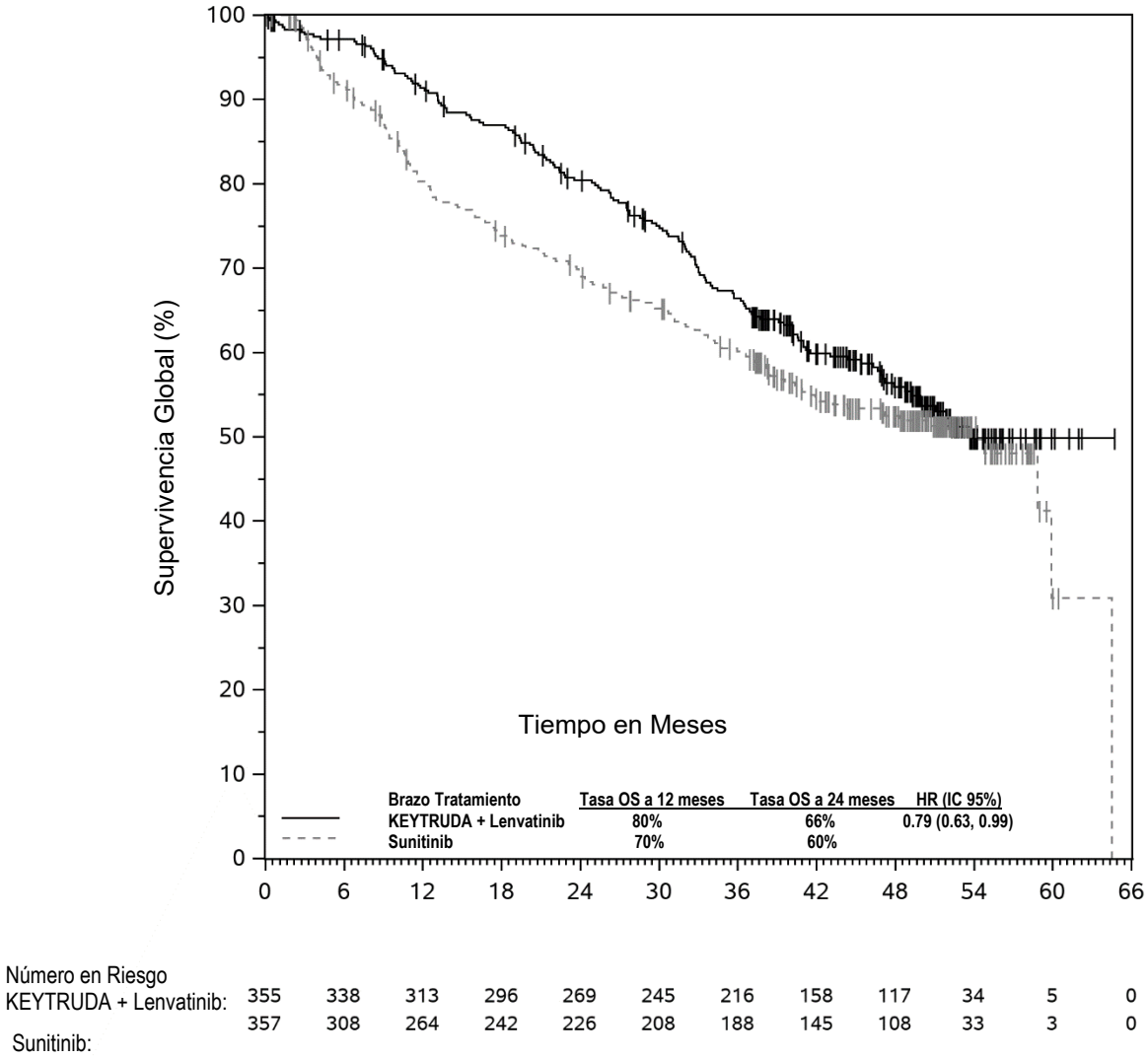
La ORR fue de 71% para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 37% para sunitinib. Las tasas de respuesta completa fueron de 18% para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 5% para sunitinib. La mediana de la duración de la respuesta fue de 26.7 meses (rango: 1.64+, 55.92+) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 14.7 meses (rango: 1.64+, 54.08+) para sunitinib. El porcentaje de pacientes con respuestas continuas según la estimación de Kaplan-Meier fue de 56% y 41% a los 24 y 36 meses o más en pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib frente a 32% y 24% en pacientes que recibieron sunitinib.

Figura 47: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581



Número en riesgo											
KEYTRUDA + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Figura 48: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-581



Los desenlaces reportados por los pacientes (PROs, por las siglas en inglés, patient-reported outcomes) se evaluaron utilizando el European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-30 y el Kidney Cancer Symptom Index (FKSI-DRS). Desde el nivel basal hasta un tiempo promedio de seguimiento de 46 semanas, los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con lenvatinib tuvieron mejores calificaciones en funcionamiento físico, fatiga, disnea y estreñimiento en comparación con el grupo sunitinib. En comparación con sunitinib, pembrolizumab en combinación con lenvatinib mostró un retraso de más de 12 semanas en la mediana de tiempo hasta el empeoramiento en el estado global de salud (GHS por las siglas en inglés, global health status), funcionamiento físico y síntomas reportados por el paciente sin recuperación subsecuente: EORTC QLQ-C30 GHS (114 versus 75 semanas, HR=0.6 [IC del 95%: 0.47, 0.77]), funcionamiento físico (134 versus 78 semanas, HR=0.52 [IC del 95%: 0.41, 0.67]), fatiga (110 versus 59 semanas, HR=0.54 [IC del 95%: 0.43, 0.67]), insomnio (156 versus 126 semanas, HR=0.63 [IC del 95%: 0.47, 0.85]), disnea (153 versus 126 semanas, HR=0.56 [IC del 95%: 0.41, 0.76]), náusea y vómito (147 versus 131 semanas, HR=0.53 [IC del 95%: 0.39, 0.74]), dolor (119 versus 105 semanas, HR=0.68 [IC del 95%: 0.53, 0.87]) y FKSI-DRS (134 versus 117 semanas, HR=0.7 [IC del 95%:0.53,

0.92]). Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño de un estudio abierto y por lo tanto tomarse con cautela.

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

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

Entre los 994 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33% de 65 años o más; 71% masculinos y 85% con PS del ECOG de 0 y 15% con PS del ECOG de 1. Noventa y cuatro por ciento eran N0; 84% no tenían características sarcomatoides; 86% eran pT2 con características Grado 4 o sarcomatoides o pT3, 8% eran pT4 o con compromiso ganglionar y 6% eran NED M1. Las características basales y demográficas fueron en general comparables entre los brazos de KEYTRUDA y de placebo.

La medida de los resultados de eficacia primaria fue la DFS, por las siglas *disease-free survival* evaluada por el investigador. La medida secundaria clave de resultado fue OS. El estudio demostró mejoras estadísticamente significativa en DFS y OS para pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA en comparación con placebo. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos previamente especificados. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 52 y las Figuras 49 y 50.

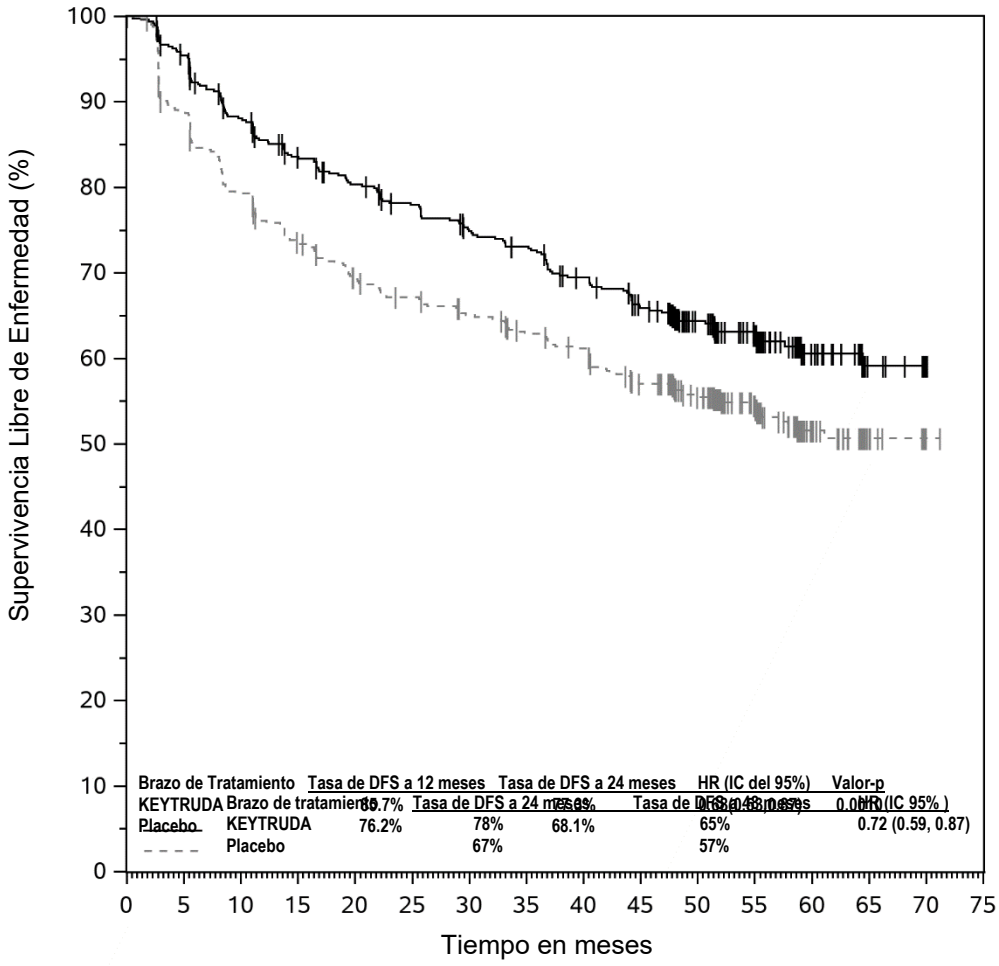
Tabla 52: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-564

Punto final	**KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=496**	**Placebo n=498**
DFS*		
Número de pacientes con evento (%)	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
Hazard ratio‡ (IC del 95%)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor-p	0.0010§	
Tasa de DFS a los 12 meses (IC del 95%)	86% (82, 89)	76% (72, 80)
Tasa de DFS a los 24 meses (IC del 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
OS†		
Número de pacientes con evento (%)	55 (11%)	86 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR	NR
Hazard ratio‡ (IC del 95%)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valor-p	0.0024§	
Tasa de OS a los 12 meses (IC del 95%)	99% (97, 99)	98% (96, 99)
Tasa de OS a los 24 meses (IC del 95%)	96% (94, 98)	94% (91, 96)
Tasa de OS a los 36 meses (IC del 95%)	94% (91, 96)	90% (86, 92)
Tasa de OS a los 48 meses (IC del 95%)	91% (88, 93)	86% (83, 89)

* La mediana del tiempo de seguimiento fue de 23.9 meses (rango: 2.5 a 41.5 meses).
† La mediana del tiempo de seguimiento fue de 55.8 meses (rango: 2.5 a 74.5 meses).
‡ Con base en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox
§ Con base en prueba de rango logarítmico estratificado
NR = no alcanzado

En el análisis intermedio preespecificado (la mediana del tiempo de seguimiento fue de 55.8 meses (rango: 2.5 a 74.5 meses)), la HR de la DFS actualizada fue de 0.72 (IC del 95%: 0.59, 0.87). Las tasas de DFS actualizadas a 12 meses fueron del 86% (IC del 95%: 82, 88) en el brazo de KEYTRUDA y del 76% (IC del 95%: 72, 80) en el brazo de placebo. Las tasas de DFS actualizadas a 24 meses fueron del 78% (IC del 95%: 74, 82) en el brazo de KEYTRUDA y del 67% (IC del 95%: 63, 71) en el brazo de placebo. Las tasas de DFS a 36 meses fueron del 72% (IC del 95%: 68, 76) en el brazo de KEYTRUDA y del 63% (IC del 95%: 58, 67) en el brazo de placebo. Las tasas de DFS a 48 meses fueron del 65% (IC del 95%: 60, 69) en el brazo de KEYTRUDA y del 57% (IC del 95%: 52, 61) en el brazo de placebo.

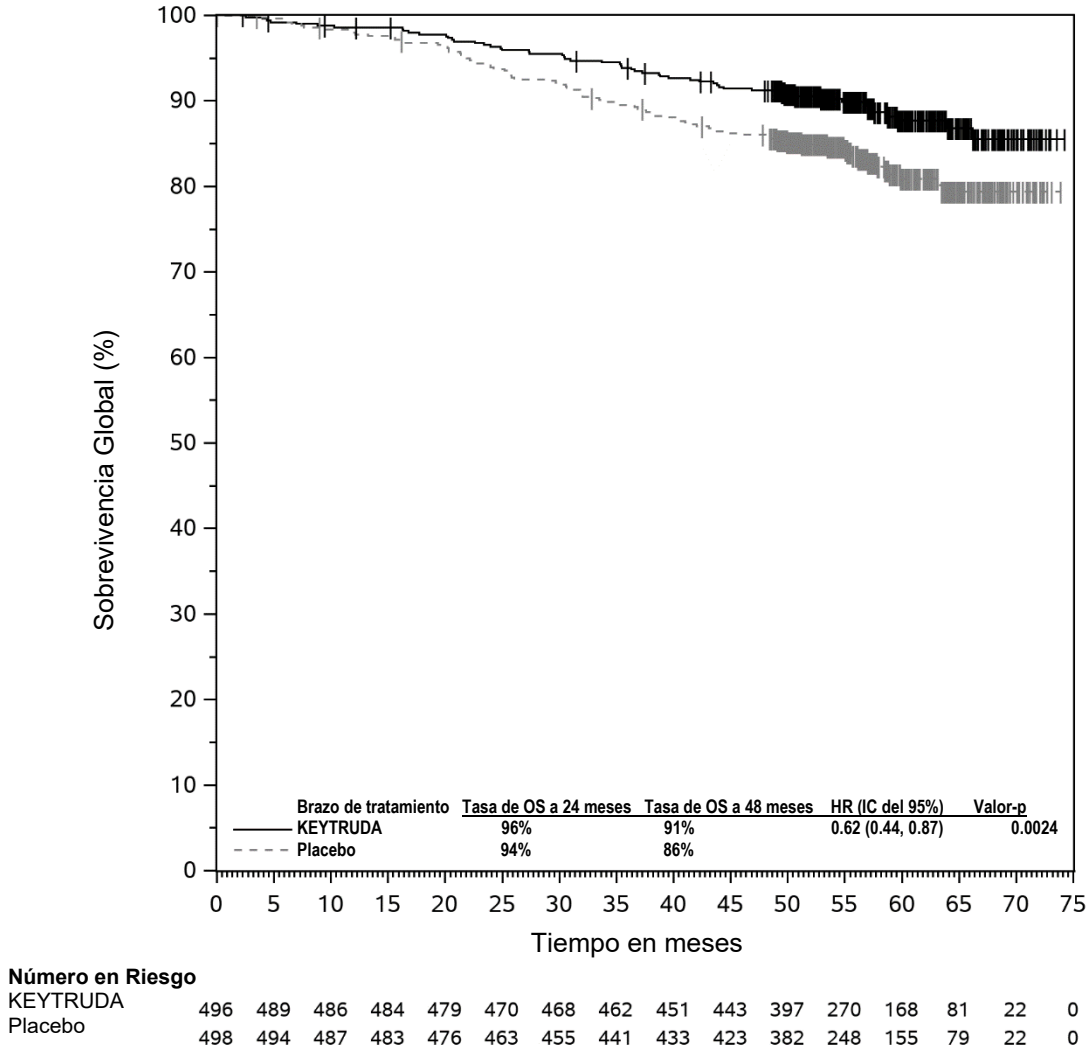
Figura 49: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-564



Número en Riesgo

KEYTRUDA	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figura 50: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-564



Carcinoma Endometrial

KEYNOTE-868/NRG-GY018: Estudio controlado de terapia combinada para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente.

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y carboplatino se investigó en KEYNOTE 868, un estudio multicéntrico, aleatorizadoy doble ciego controlado con placebo en 810 pacientes con carcinoma endometrial avanzado o recurrente, incluidas aquellas con tumores dMMR y pMMR. Las pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo o habían recibido quimioterapia previa en el entorno adyuvante. Las pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa eran elegibles si su intervalo libre de quimioterapia era de al menos 12 meses. Las pacientes con sarcoma endometrial, incluido carcinosarcoma, o pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión se excluyeron del protocolo.

La aleatorización se estratificó según el estado de MMR, PS del ECOG (0 o 1 vs 2) y quimioterapia adyuvante previa. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

• KEYTRUDA, 200 mg cada 3 semanas, 175 mg/m2 de paclitaxel y una AUC de 5 mg/mL/min de carboplatino durante 6 ciclos, seguido de 400 mg de KEYTRUDA cada 6 semanas hasta por 14 ciclos.

• Placebo cada 3 semanas, 175 mg/m2 de paclitaxel y una AUC de 5 mg/mL/min de carboplatino durante 6 ciclos, seguido de placebo cada 6 semanas hasta por 14 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa el Día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (hasta aproximadamente 24 meses). A las pacientes con enfermedad medible que tenían enfermedad estable definida según RECIST o respuesta parcial al finalizar el ciclo 6 se les permitió continuar recibiendo paclitaxel y carboplatino con KEYTRUDA o placebo durante hasta 10 ciclos, según lo determinara el investigador. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 9 meses y luego cada 12 semanas.

Entre las 810 pacientes aleatorizadas, 222 (27%) tenían un estado tumoral dMMR y 588 (73%) tenían un estado tumoral pMMR.

Las características de la población dMMR fueron: mediana de la edad de 66 años (rango: 37 a 86), 55% de 65 años o más; 79% blancas, 9% negras y 3% asiáticas; 5% hispanas o latinas; 64% con PS del ECOG de 0, 33% con PS del ECOG de 1 y 3% con PS del ECOG de 2; el 61% tenía enfermedad recurrente y el 39% tenía enfermedad primaria o persistente; el 5% recibió quimioterapia adyuvante previa y el 43% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (24% grado 1, 43% grado 2, 14% grado 3), adenocarcinoma NOS (11%) y otros (8% incluyendo epitelial desdiferenciado/indiferenciado, seroso y mixto).

Las características de la población pMMR fueron: mediana de la edad de 66 años (rango: 29 a 94), 54% tenía 65 años o más; 72% blancas, 16% negras y 5% asiáticas; 6% hispanas o latinas; 67% con PS del ECOG de 0, 30% con PS del ECOG de 1 y 3% con PS del ECOG de 2; el 56% tenía enfermedad recurrente y el 44% tenía enfermedad primaria o persistente; el 26% recibió quimioterapia adyuvante previa y el 41% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (17% grado 1, 19% grado 2, 16% grado 3), seroso (26%), adenocarcinoma NOS (10%), carcinoma de células claras (7%) y otros (5% incluyendo epitelial mixto y desdiferenciado/indiferenciado).

La medida de resultado primaria de eficacia fue la PFS según la evaluación del investigador de acuerdo con RECIST 1.1. Las medidas de resultado secundarias de eficacia incluyeron OS, ORR y DoR. El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en la PFS para las pacientes aleatorizadas a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia en las poblaciones de dMMR y pMMR. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 13.6 meses (rango: 0.6 a 39.4 meses) y 8.7 meses (rango: 0.1 a 37.2 meses) en las poblaciones dMMR y pMMR, respectivamente. El criterio de valoración de OS no se evaluó formalmente dentro del control de multiplicidad. La madurez de la OS fue de 12.2% en la población con dMMR y de 16.8% en la población con pMMR. Entre las pacientes que habían sido aleatorizadas para recibir placebo en combinación con quimioterapia y que abandonaron el estudio, el 55% de la población con dMMR y el 45% de la población con pMMR recibieron posteriormente terapias posteriores al estudio que incorporaban terapia anti PD-1/PD-L1.

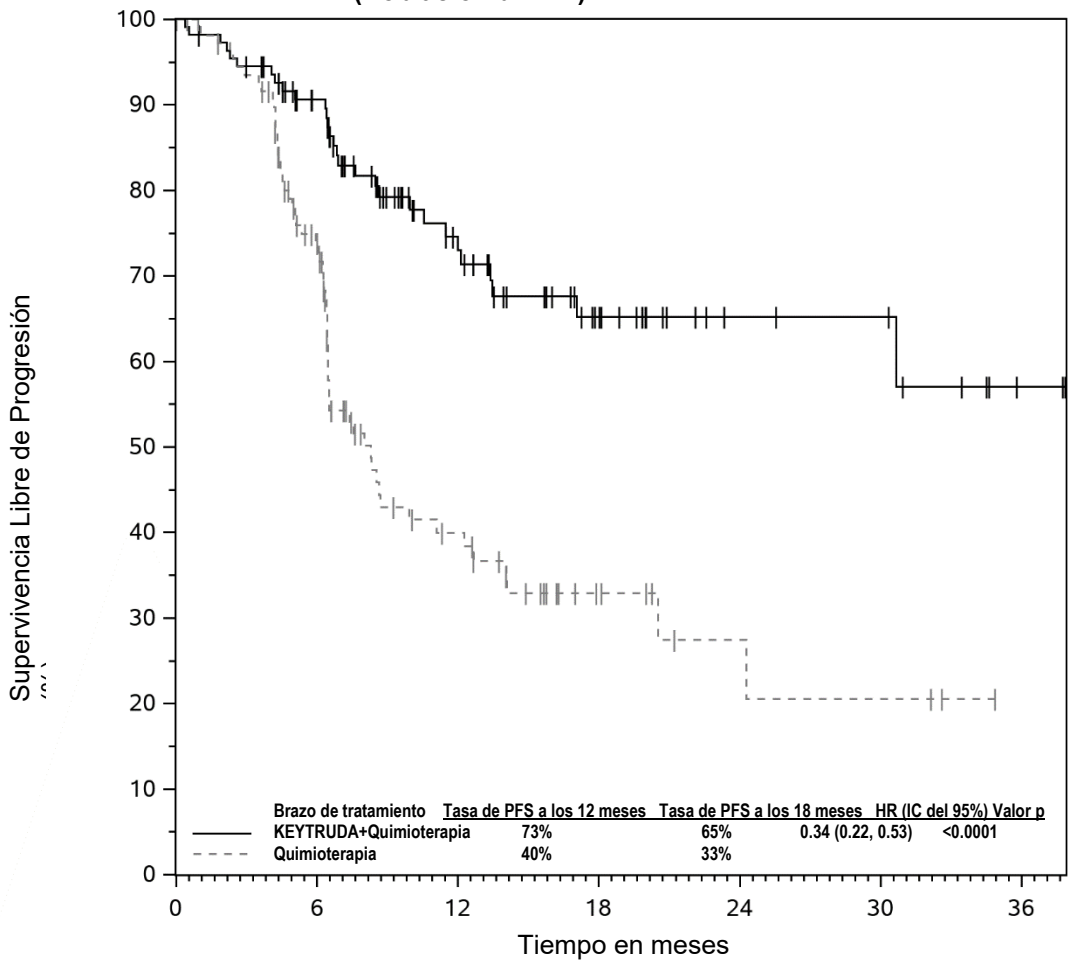
La Tabla 53 y las Figuras 51 y 52 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE 868 por estado de MMR.

Tabla 53: Resultados de eficacia en KEYNOTE 868

Punto final	Población dMMR		Población pMMR	
	KEYTRUDA con quimioterapia* n=110	**Placebo con quimioterapia* n=112**	**KEYTRUDA con quimioterapia* n=294**	**Placebo con quimioterapia* n=294**
PFS				
Número de pacientes con evento (%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (30.7, NR)	8.3 (6.5, 12.3)	13.1 (10.6, 19.5)	8.7 (8.4, 11.0)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.34 (0.22, 0.53)		0.57 (0.44, 0.74)	
Valor de p ‡	<0.0001		<0.0001	
OS				
Número de pacientes con evento (%)	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28.0 (21.4, NR)	27.4 (19.5, NR)
Hazard ratio† (IC del 95%)	0.55 (0.25, 1.19)		0.79 (0.53, 1.17)	
Valor de p §	0.0617		0.1157	

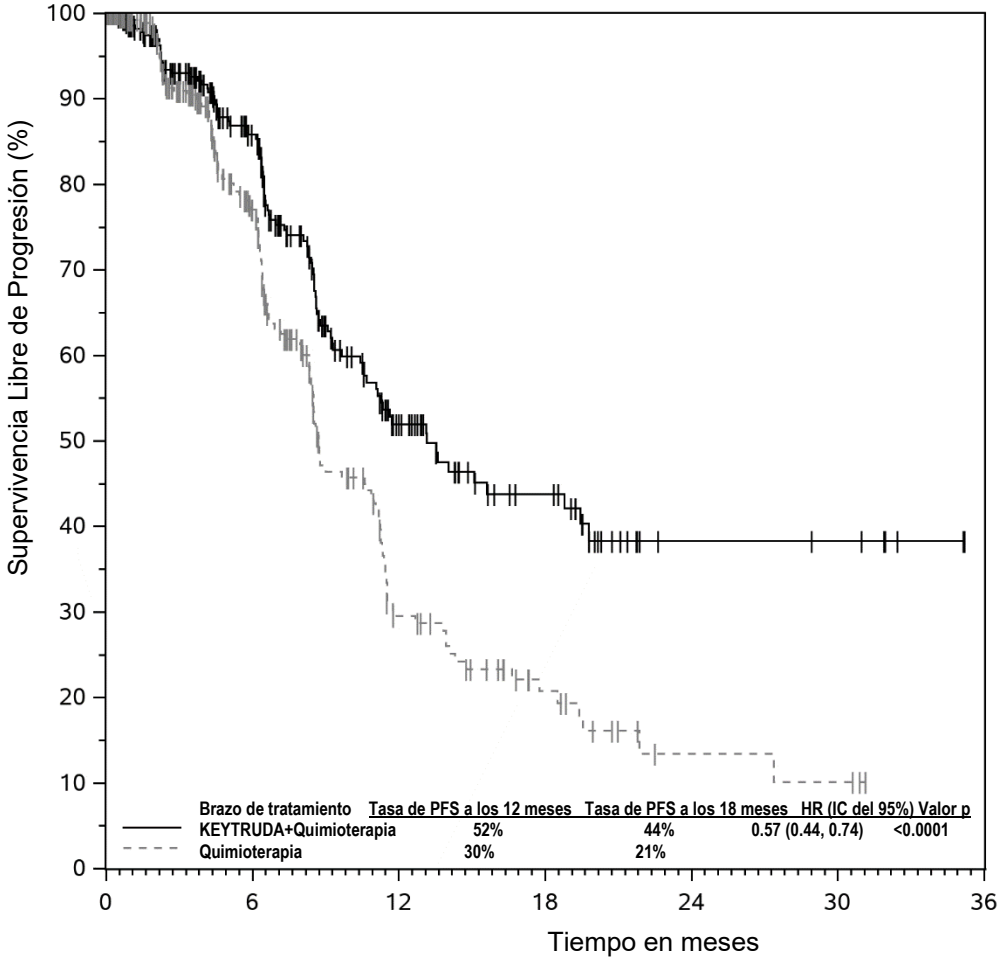
* Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)
† Con base en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado
‡ Con base en la prueba de rango logarítmico (*log-rank*) estratificada (comparado con un límite alfa de 0.00207 para dMMR y 0.00116 para pMMR)
§ Valor de p nominal; sin ajuste de multiplicidad
NR=no alcanzado

Figura 51: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-868 (Población dMMR)



Número en Riesgo							
KEYTRUDA+Quimioterapia	110	85	45	24	10	9	2
Quimioterapia	112	69	25	9	4	3	0

Figura 52: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión en KEYNOTE-868 (Población dMMR)



Número en Riesgo							
KEYTRUDA+Quimioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Quimioterapia	294	144	36	15	4	3	0

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

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

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

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

Se inscribió un total de 827 pacientes y se aleatorizaron a KEYTRUDA en combinación con lenvatinib (n=411) o la elección del investigador de doxorrubicina (n=306) o paclitaxel (n=110). Las características basales fueron: mediana de la edad de 65 años (rango: 30 a 86); 50% con 65 años o más; 61% Blancas, 21% Asiáticas, y 4% Negras; PS por ECOG de 0 (59%) o 1 (41%); y 84% con estado tumoral pMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrial (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), mixto (5%), y otro (3%). Todas las 827 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para carcinoma endometrial: 69% tuvieron uno, 28% tuvieron dos, y 3% tuvieron tres o más tratamientos sistémicos previos. Treinta y siete por ciento de las pacientes recibieron solo terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

Las medidas de los resultados de eficacia primaria fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST 1.1. Las medidas de los resultados de eficacia secundaria incluyeron TRO, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. La mediana de tiempo de seguimiento para este estudio fue de 11.4 meses (rango: 0.3 a 26.9 meses). Análisis intermedio preespecificado eficaciase resumen en la Tabla 54. Se demostraron consistentemente mejorías en OS, PFS y ORR entre los subgrupos previamente especificados, incluyendo histología, terapias previas, estado MMR y estado de desempeño por ECOG.

Tabla 54: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Endometrial Avanzado en KEYNOTE-775

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

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

Con base en estimación de Kaplan-Meier

En el análisis de OS final especificado por el protocolo con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional desde el análisis intermedio (mediana general de tiempo de seguimiento de 14.7 meses [rango: 0.3 a 43.0 meses]), hubo 276 eventos de pacientes con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 329 eventos de pacientes con doxorrubicina o paclitaxel. La mediana de OS fue de 18.7 meses (IC del 95%: 15.6, 21.3) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 11.9 meses (IC del 95%: 10.7, 13.3) para doxorrubicina o paclitaxel. El HR OS fue de 0.65 (IC del 95%: 0.55, 0.77; p nominal <0.0001). En el momento del análisis de la OS final especificado por el protocolo, se realizó un análisis de la PFS actualizado con 320 eventos de pacientes para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 298 eventos de pacientes para doxorrubicina o paclitaxel. La mediana de PFS fue de 7.3 meses (IC del 95%: 5.7, 7.6) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y de 3.8 meses (IC del 95%: 3.6, 4.2) para doxorrubicina o paclitaxel. El HR PFS fue de 0.56 (IC del 95%: 0.48, 0.66, p nominal <0.0001). Consulte las Figuras 53 y 54.

En el momento del análisis de OS final especificado en el protocolo, un análisis de ORR actualizado demostró una ORR del 34% para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y del 15% para doxorrubicina o paclitaxel. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12.9 meses (rango: 1.6+, 39.5+) para KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 5.7 meses (rango: 0.0+, 37.1+) para doxorrubicina o paclitaxel. El porcentaje de pacientes con respuestas en curso según la estimación de Kaplan-Meier fue del 52% a los 12 meses, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, frente al 29% en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel.

Figura 53: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-775 (Población con Intención de Tratar)

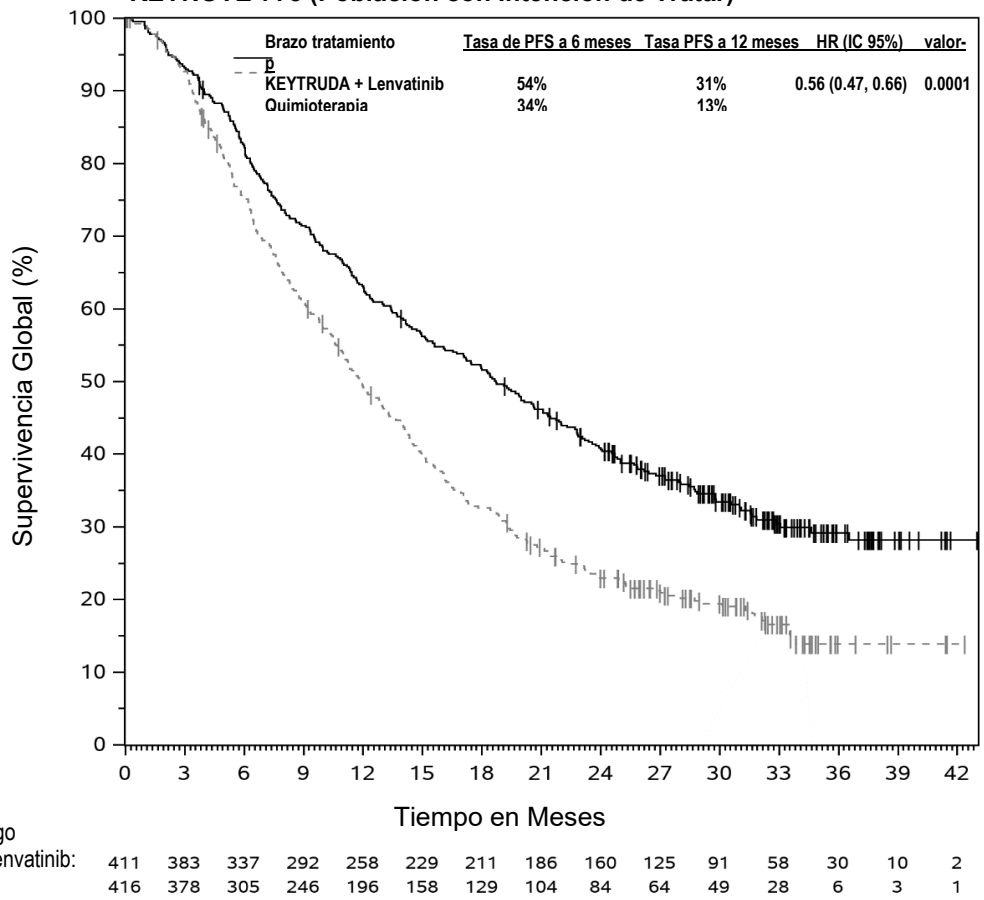
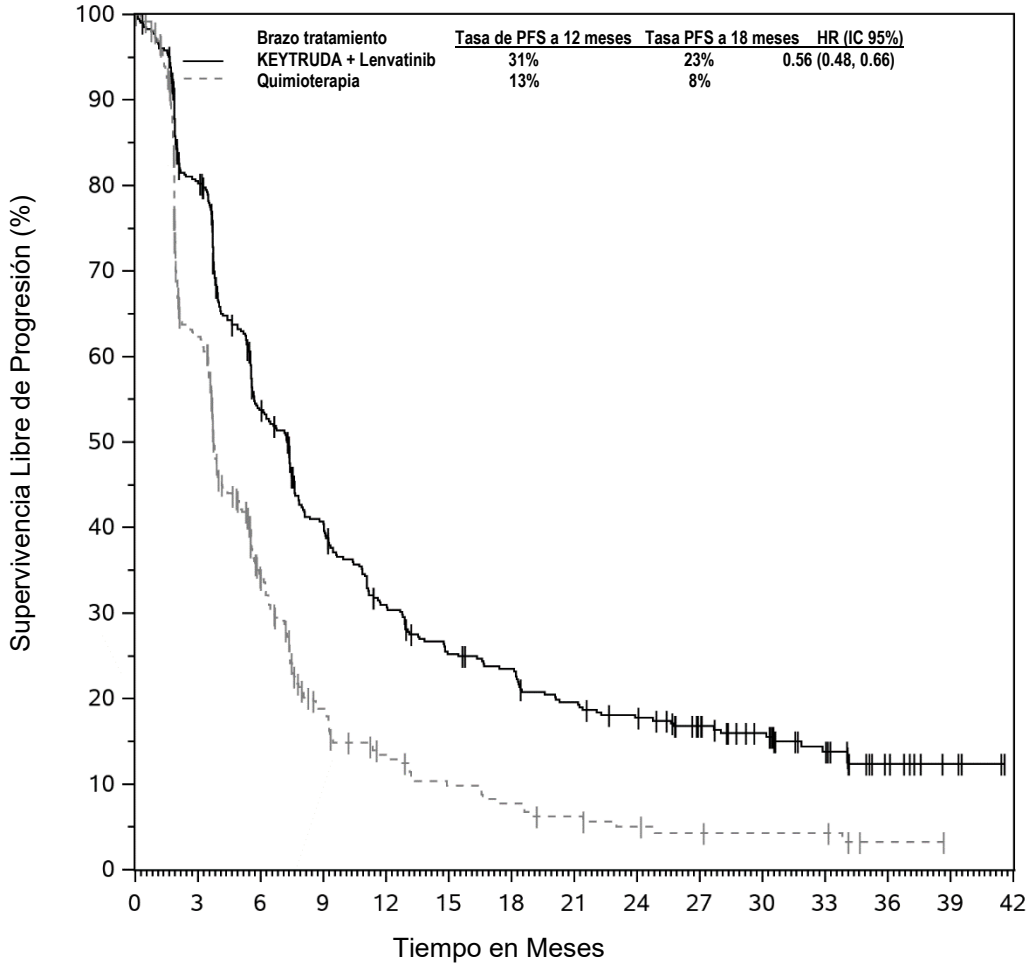


Figura 54: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-775 (Población con Intención de Tratar)



KEYNOTE-146: Estudio abierto de tratamiento en combinación en pacientes con carcinoma endometrial
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-146, un estudio no aleatorizado, multicéntrico, abierto, multi-cohortes, conducido en 108 pacientes con carcinoma endometrial que tuvieron progresión de la enfermedad después de al menos un tratamiento sistémico previo, en cualquier entorno. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad activa autoinmune o condiciones médicas que requerían inmunosupresión.

Las pacientes recibieron KEYTRUDA a una dosis de 200 mg IV cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad determinada por el investigador. Se permitió que las pacientes clínicamente estables, en las que el investigador consideró que estaban recibiendo beneficio clínico, permanecieran en tratamiento después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST. Las pacientes podían ser tratadas con KEYTRUDA durante 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía continuarse más allá de 24 meses. Se realizó la evaluación del estatus tumoral a nivel basal y después cada 6 semanas hasta la Semana 24, posteriormente se realizó cada 9 semanas. Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron la

TRG y la duración de la respuesta, evaluadas por una revisión ciega independiente central (BCIR, por las siglas en inglés) usando RECIST 1.1.

Entre las 108 pacientes, 87% (n=94) tenían tumores que no eran MSI-H o dMMR, 10% (n=11) tuvieron tumores que eran MSI-H o dMMR, y en 3% (n=3) no se conocía el estatus. Las características a nivel basal de las 94 pacientes con tumores que no eran MSI-H o dMMR fueron: mediana de edad de 66 años con 62% de 65 años y mayores, 86% blancas, 6% negras, 4% asiáticas, 3% de otras razas; y PS ECOG de 0 (52%) o 1 (48%). Todas las 94 pacientes recibieron previamente tratamiento sistémico para el carcinoma endometrial: 51% recibió uno, 38% recibió dos, y 11% recibieron tres o más tratamientos sistémicos previos.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 55.

Tabla 55: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Endometrial que No es MSI-H o dMMR

Punto Final	**KEYTRUDA con lenvatinib n=94***
Mejor Respuesta Global†	
TRG %, (IC del 95%)	38.3% (29, 49)
Respuesta completa	10.6%
Respuesta parcial	27.7%
Enfermedad estable	40.4%
Tasa de control de la enfermedad	78.7%
Duración de la Respuesta†	
Mediana en meses (rango)	NR (1.2+, 33.1+)‡
% con duración ≥6 meses	76%§
% con duración ≥12 meses	51%¶
Tiempo hasta la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	1.4 (1.1, 8.0)
PFS†	
Mediana en meses (IC del 95%)	5.4 (4.4, 7.6)
Tasa PFS a 6 meses	49%
Tasa PFS a 12 meses	33%
OS	
Mediana en meses (IC del 95%)	16.4 (13.5, 25.9)
Tasa OS a 12 meses	70%

* Mediana de tiempo de seguimiento de 18.7 meses
† Evaluado por BICR usando RECIST 1.1
‡ Basado en pacientes (n=36) con una respuesta por revisión independiente
§ Basado en estimaciones Kaplan-Meier; incluye 25 pacientes con respuestas de 6 meses o mayores
¶ Basado en estimaciones Kaplan-Meier; incluye 8 pacientes con respuestas de 12 meses o mayores
\+ indica que sigue en curso
NR=no alcanzado

Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

KEYNOTE-629: Estudio clínico abierto de monoterapia en pacientes con cSCC sin exposición previa a tratamiento
Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-629, un estudio multicéntrico, multi-cohortes, no aleatorizado, abierto, que reclutó 159 pacientes con cSCC recurrente o metastásico, o cSCC localmente avanzado. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o condiciones médicas que requirieran inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg IV cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad documentada, toxicidad inaceptable, o por un máximo de 24 meses. Los pacientes con progresión de la enfermedad inicial radiográfica podían recibir dosis adicionales de KEYTRUDA mientras se confirmaba la progresión de la enfermedad, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente, u ocurriera con un declive del estado funcional del paciente.

Se realizó la evaluación del estatus tumoral cada 6 semanas durante el primer año, y cada 9 semanas durante el segundo año. Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron la TRO y la duración de la respuesta evaluadas por BICR con base en RECIST v1.1, modificadas para dar seguimiento a un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre los 105 pacientes tratados con cSCC recurrente o metastásico, las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 72 años (rango: 29 a 95); 71% de 65 años y mayores; 76% varones; 71% blancos; 25% de raza desconocida; 34% con PS ECOG de 0 y 66% con PS ECOG de 1. Cuarenta y cinco por ciento (45%) de los pacientes tenían únicamente cSCC localmente recurrente, 24% tenían únicamente cSCC metastásico, y 31% tenían ambos, cSCC localmente recurrente y metastásico. Ochenta y siete por ciento (87%) recibieron una o más líneas previas de tratamiento; 74% recibieron radioterapia previamente.

Entre los 54 pacientes tratados con cSCC localmente avanzado, las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 76 años (rango: 35 a 95), 80% de 65 años o mayores; 72% hombres; 83% blancos, 13% raza desconocida; 41% con PS ECOG de 0 y 59% con PS ECOG de 1. El veintidós por ciento recibió una o más líneas de tratamiento previas; 63% recibió radioterapia previamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 56.

Tabla 56: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

Punto final	**KEYTRUDA Recurrente o metastásico cSCC n=105**	**KEYTRUDA cSCC Localmente avanzado n=54**	**cSCC Combinado n=159**
Tasa de Respuesta Objetiva			
TRO (IC del 95%)	35% (26, 45)	52% (38, 66)	41% (33, 49)
Tasa de respuesta completa	12%	22%	16%
Tasa de respuesta parcial	23%	30%	25%
Tiempo de respuesta			
Mediana en meses (rango)	1.6 (1.2, 24.7)	2.7 (1.1, 12.3)	2.0 (1.1, 24.7)
Duración de la respuesta *	n=37	n=28	n=65
Mediana en meses (rango)	NR (2.7, 64.2+)†	47.2 (1.0+, 49.9+)‡	52.5 (1.0+, 64.2+)§
% con duración ≥6 meses	81%	93%	86%
% con duración ≥12 meses	78%	85%	81%

* Tiempo medio de seguimiento: CSC recurrente o metastásico: 23,8 meses; CSC localmente avanzado: 48,0 meses
† Basado en pacientes (n=37) con una respuesta confirmada por revisión independiente
‡ Basado en pacientes (n=28) con una respuesta confirmada por revisión independiente
§ Basado en pacientes (n = 65) con una respuesta confirmada por revisión independiente
\+ Indica una respuesta continua

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida, administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en el Estudio KEYNOTE-522, un estudio aleatorio, doble ciego,

multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios clave de elegibilidad para este estudio fueron TNBC en estadio temprano y de alto riesgo de reciente diagnóstico sin tratamiento previo (tamaño del tumor >1 cm, pero ≤2 cm de diámetro con compromiso ganglionar o tamaño tumoral >2 cm de diámetro independientemente de compromiso ganglionar), independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera de tratamiento sistémico dentro de los 2 años del tratamiento o una condición médica que requiriera de inmunosupresión fueron inelegibles para el estudio. La aleatorización se estratificó por estado ganglionar (positivo vs negativo), tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y elección de carboplatino (dosificado cada 3 semanas vs cada semana).

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

- **Brazo 1:**
  - Cuatro ciclos de 200 mg de KEYTRUDA preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con.
    - Carboplatino
      - AUC 5 mg/mL/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
      - **o** AUC 1.5 mg/mL/min cada semana los Días 1, 8, y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **y**
    - 80 mg/m^2 de Paclitaxel cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
  - Seguido por cuatro ciclos adicionales de 200 mg de KEYTRUDA preoperatoriamente cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
    - 60 mg/m^2 de Doxorrubicina **o** 90 mg/m^2 de epirrubicina cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento **y**
    - 600 mg/m^2 de Ciclofosfamida cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
  - Después de cirugía, se administraron 9 ciclos de 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas.

- **Brazo 2:**
  - Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento en combinación con:
    - Carboplatino
      - AUC de 5 mg/mL/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
      - **o** AUC de 1.5 mg/mL/min cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento **y**
    - 80 mg/m^2 de Paclitaxel cada semana los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 del régimen de tratamiento
  - Seguido por cuatro ciclos adicionales de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
    - 60 mg/m^2 de Doxorrubicina **o** epirrubicina a 90 mg/m^2 cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento **y**
    - 600 mg/m^2 de Ciclofosfamida cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
  - Después de la cirugía, se administraron 9 ciclos de placebo cada 3 semanas.

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

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

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

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en pCR, EFS y OS en análisis previamente especificado para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguida por monoterapia con KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia seguido por placebo solo. Los resultados de eficacia se resuman en la Tabla 57 y la Figura 55 y 56.

Tabla 57: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC en Estadio Temprano de Alto Riesgo en KEYNOTE-522

Punto final	**KEYTRUDA con quimioterapia/KEYTRUDA**	**Placebo con quimioterapia/Placebo**
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	**n=401**	**n=201**
Número de pacientes con pCR	260	103
Tasa de pCR (%), (IC del 95%)	64.8 (59.9, 69.5)	51.2 (44.1, 58.3)
Diferencia de tratamiento (%) estimada (IC del 95%)†	13.6 (5.4, 21.8)	
Valor de p	0.00055	
EFS‡	**n=784**	**n=390**
Número de pacientes con evento (%)	123 (16%)	93 (24%)
Tasa de EFS a 24 meses (%), (IC del 95%)	88 (85, 90)	81 (77, 85)
Hazard ratio (IC del 95%)§	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor de p¶	0.00031	
OS#	**n=784**	**n=390**
Número de pacientes con evento (%)	115 (15%)	85 (22%)
Tasa de OS a 36 meses (%), (IC del 95%)	90 (87, 91)	87 (83, 90)
Tasa de OS a 60 meses (%), (IC del 95%)	87 (84, 89)	82 (77, 85)
Hazard ratio (IC del 95%)§	0.66 (0.50, 0.87)	
Valor de p ¶	0.00150	

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

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

‡ Basado en un análisis de EFS intermedio previamente especificado (comparado con un nivel de significancia de 0.0052) con una mediana de tiempo de seguimiento de 37.8 meses (rango: 2.7 a 48 meses)

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

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

\# Según un análisis intermedio preespecificado de la OS (en comparación con un nivel de significancia de 0.0050) con una mediana de tiempo de seguimiento de 73.1 meses (rango: 2.7 a 83.9 meses)

En un análisis intermedio preespecificado (la mediana de tiempo de seguimiento fue de 73.1 meses (rango: 2.7 a 83.9 meses)), el HR de la EFS fue de 0.65 (IC del 95%: 0.51, 0.83). Las tasas de EFS a los 36 meses fueron del 85% (IC del 95%: 82, 87) en el grupo de KEYTRUDA y del 76% (IC del 95%: 72, 80) en el grupo

placebo. Las tasas de EFS a los 60 meses fueron del 81% (IC del 95%: 78, 84) en el grupo de KEYTRUDA y del 72% (IC del 95%: 67, 76) en el grupo placebo

Figura 55: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Evento por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-522 (Población con Intención de Tratar)

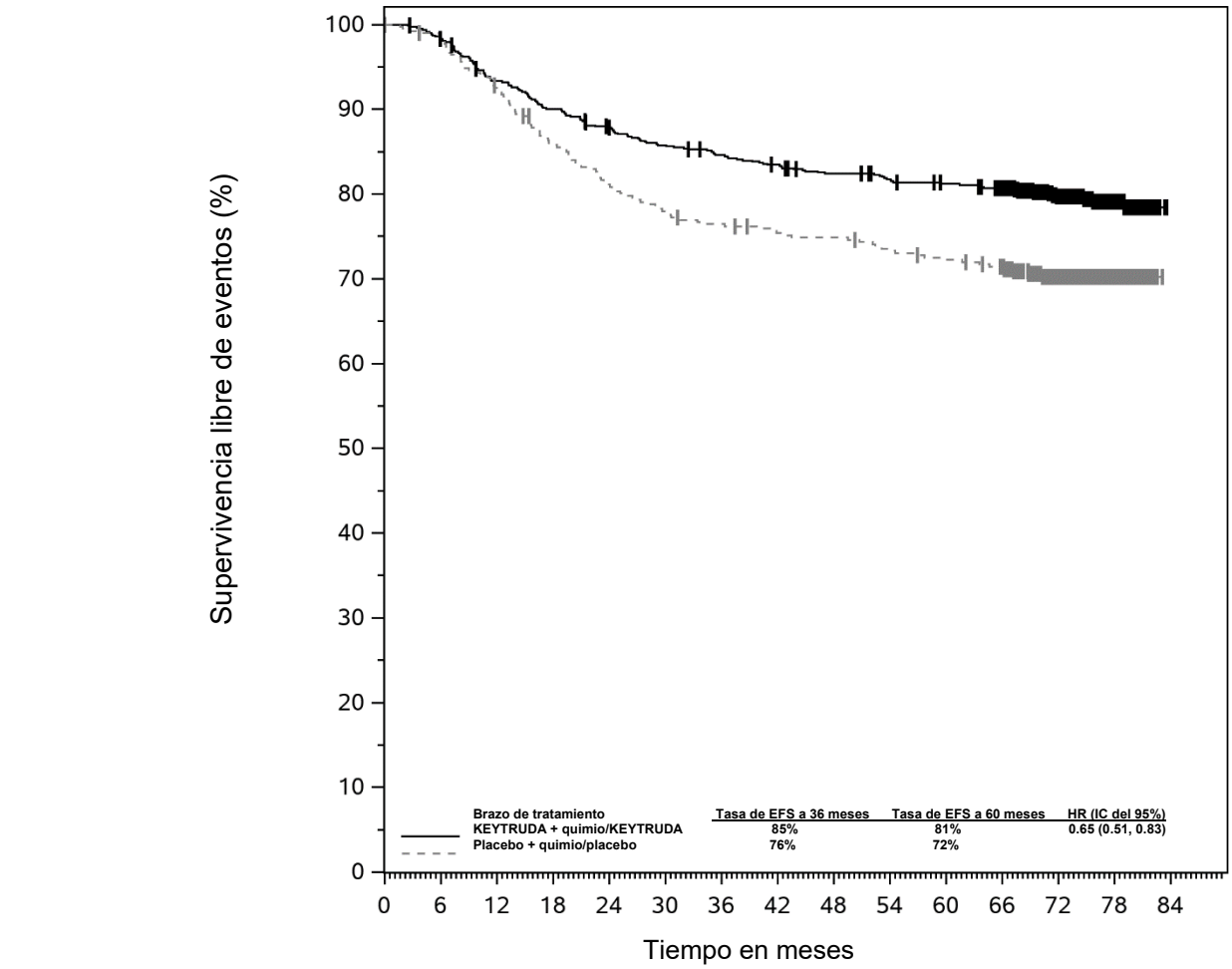
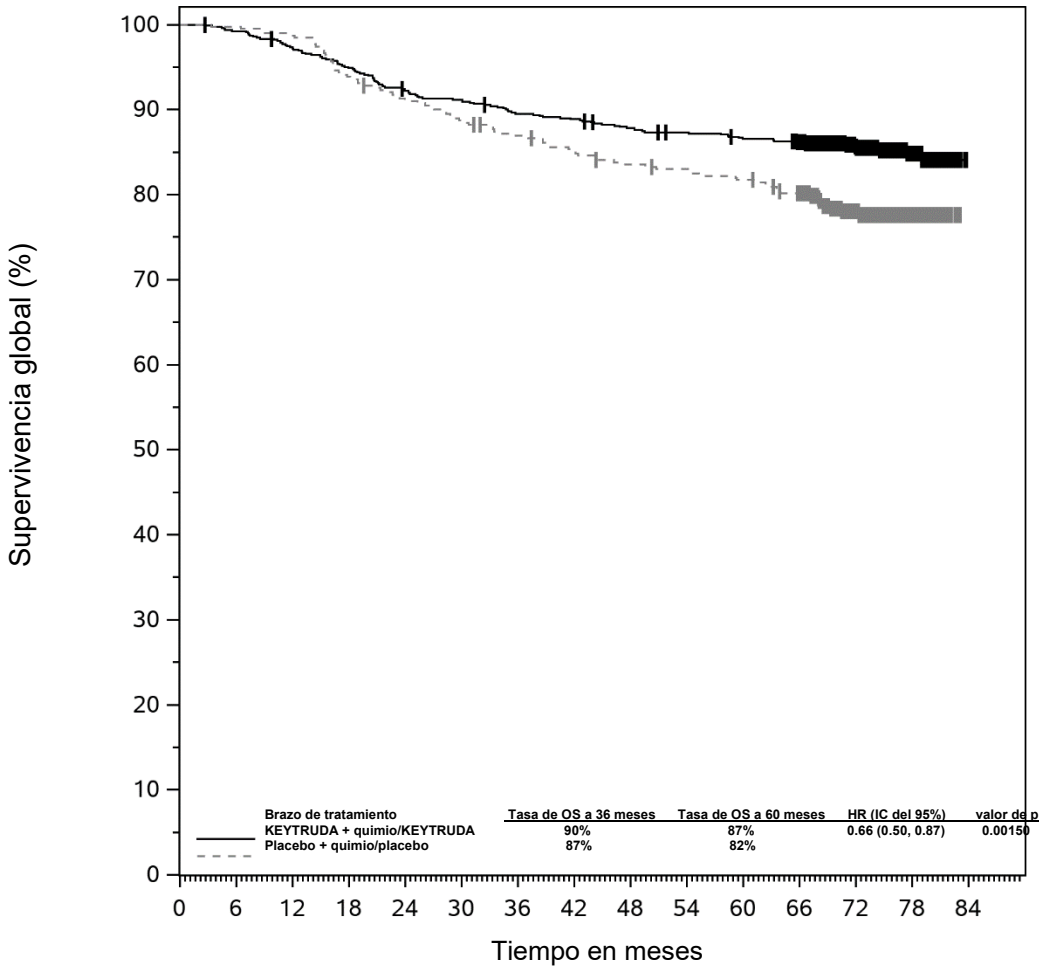


Figura 56: Curva de Kaplan Meier para supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-522 (Población con intención de tratar)



Número en riesgo

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

El impacto de la adición de KEYTRUDA a la quimioterapia sobre la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó utilizando el EORTC QLQ-C30. Durante las 21 semanas de seguimiento, el cambio promedio de puntuación de Mínimos Cuadrados (LS, por las siglas en inglés, *Least Square*) en la escala QLQ-C30 estado de salud global/QoL fue de -11.24 (-12.82, -9.66) en pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y -10.20 (-12.30, -8.10) en pacientes tratados con placebo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (diferencia en promedios de LS: -1.04; IC del 95%: -3.46, 1.38). Durante las 24 semanas de seguimiento, el cambio promedio en la calificación de LS en la escala de estado global de salud/QoL fue de 2.47 (1.05, 3.88) en pacientes tratados con KEYTRUDA y 2.88 (1.05, 4.71) en pacientes tratados con placebo como tratamiento adyuvante [diferencia en promedios de LS: -0.41 (-2.60, 1.77)].

KEYNOTE-355: Estudio clínico controlado de terapia de combinación 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 por placebo. El criterio principal de elegibilidad para este estudio fue TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, independiente de la expresión tumoral de PD-L1, y sin haber recibido tratamiento previo con quimioterapia. Las pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento sistémico dentro

de los 2 años de tratamiento o con alguna condición médica que requiriera de inmunosupresión, fueron inelegibles para este estudio. La aleatorización se estratificó por tratamiento con quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel vs gemcitabina y carboplatino), expresión tumoral de PD-L1 (CPS ≥1 vs CPS <1) de acuerdo con el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™, y por tratamiento neoadyuvante previo con la misma clase de quimioterapia (sí vs no).

Las pacientes se aleatorizaron (2:1) 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 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m^2 en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m^2 en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m^2 y carboplatino AUC 2 mg/mL/min en los Días 1 y 8 cada 21 días.
- Placebo en el Día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m^2 en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m^2 en los Días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m^2 y carboplatino AUC 2 mg/mL/min en los Días 1 y 8 cada 21 días.

El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 y determinada por el investigador, toxicidad inaceptable, o por un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST siempre y cuando la paciente estuviera clínicamente estable y recibiendo beneficio clínico, según lo considerara el investigador. La evaluación del estatus del tumor se realizó en las Semanas 8, 16 y 24, posteriormente cada 9 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas a partir de entonces.

Las mediciones principales de desenlace de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1, en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 de CPS ≥10. Las medidas adicionales de desenlace de eficacia fueron ORR, DoR y DCR (tasa de control de la enfermedad por sus siglas en inglés - enfermedad estable durante al menos 24 semanas, o respuesta completa o respuesta parcial) en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 de CPS ≥10 evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

Un total de 847 pacientes fueron aleatorizadas: 566 pacientes al brazo de KEYTRUDA y 281 pacientes al brazo de placebo. Las características basales de la población de estudio fueron: una mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 85), 21% de 65 años y mayores; 100% mujeres; 68% blancas, 21% asiáticas, y 4% negras; 60% tuvieron un PS por ECOG de 0 y 40% tuvieron un PS por ECOG de 1; y 68% estaban en fase postmenopáusica. El 75% de las pacientes tuvieron una expresión tumoral de PD-L1 definido como CPS ≥1 y el 38% tuvieron una expresión tumoral de PD-L1 de CPS ≥10.

En el KEYNOTE-355, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la OS y PFS en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 de CPS ≥10 aleatorizadas al brazo de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino. El estudio también demostró una mejoría clínicamente significativa en la ORR y DoR.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 58 y la Figura 57 y 58.

Tabla 58: Resultados de Eficacia en Pacientes con TNBC Localmente Recurrente No Resecable o Metastásico con Expresión de PD-L1 CPS ≥10 en KEYNOTE-355

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

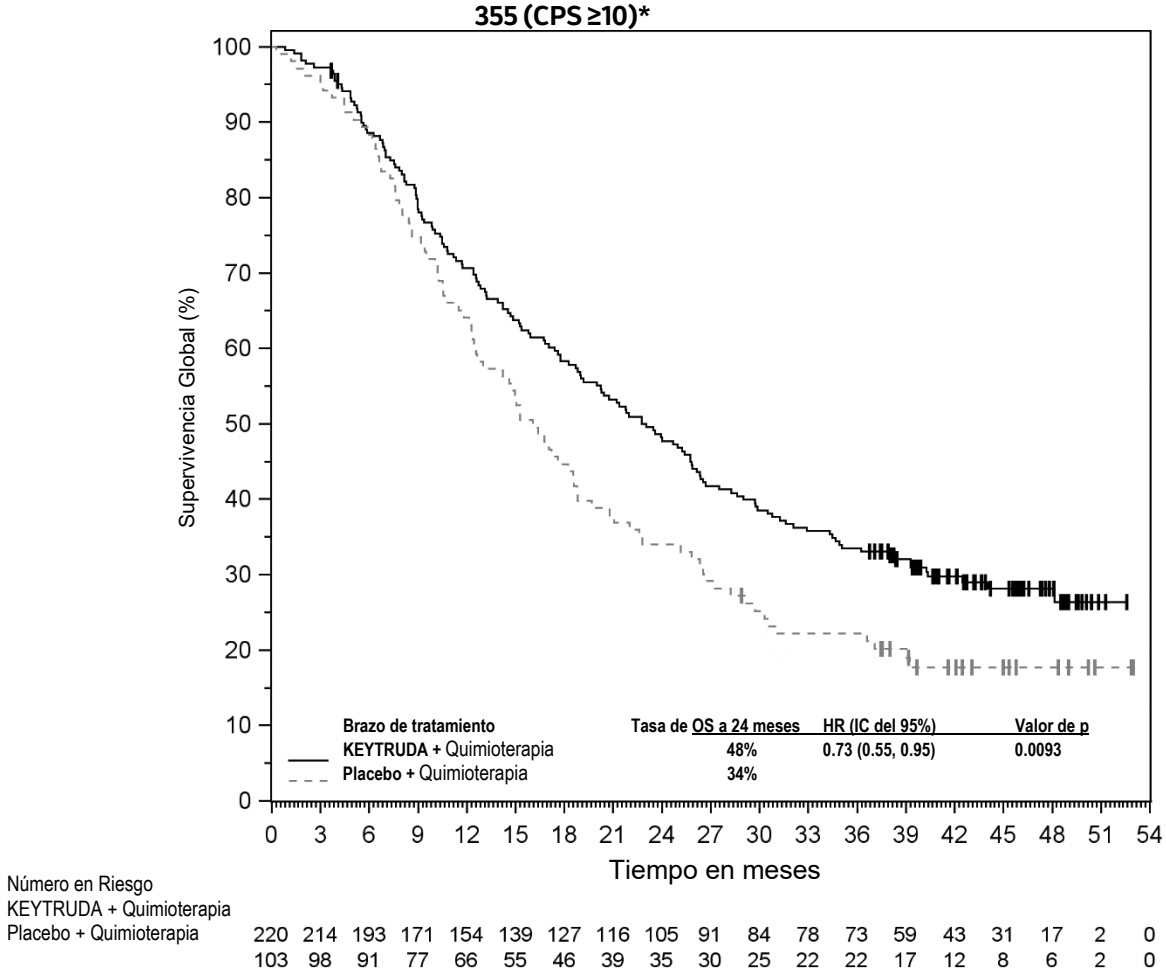
* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino
† Con base en el análisis final especificado previamente

‡ Con base en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de sucesos simultáneos con el tratamiento como una covariable estratificada por quimioterapia en el estudio (taxano vs gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo neoadyuvante con la misma clase de quimioterapia (sí vs no)
§ Valor de p de una cola con base en la prueba de rango logarítmico estratificada (log-rank) por quimioterapia en el estudio (taxano vs gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo neoadyuvante con la misma clase de quimioterapia (sí vs no)
¶ Evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1
\# Con base en el análisis intermedio especificado previamente

Þ Con base en enfermedad estable durante al menos 24 horas, o respuesta complete o respuesta parcial
β Obtenido por el método del límite del producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

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

Figura 57: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)*

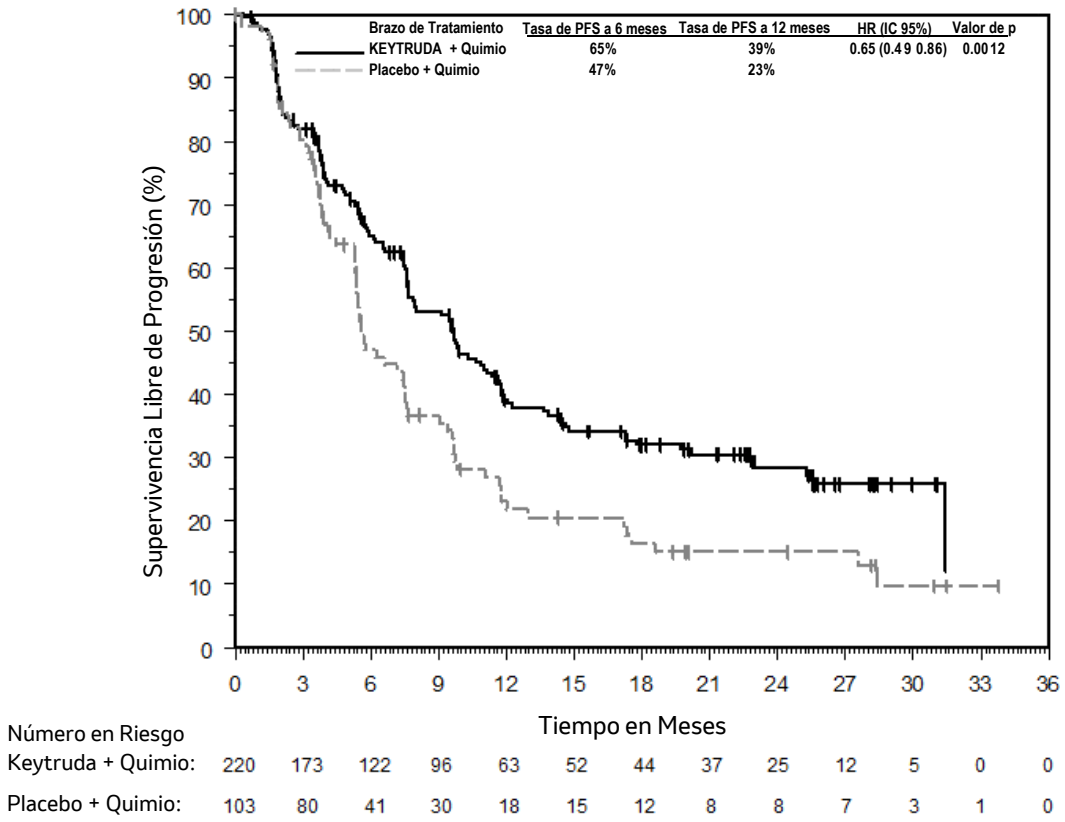


Número en Riesgo

KEYTRUDA + Quimioterapia	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Quimioterapia	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

* Con base en el análisis final especificado previamente

Figura 58: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión por Brazo de Tratamiento en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)*



* Con base en el análisis final especificado previamente

El impacto de agregar KEYTRUDA a la quimioterapia en los desenlaces reportados por las pacientes fueron evaluados utilizando EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 y EuroQol EQ-5D. Los resultados de cada medición mostraron que agregar KEYTRUDA a la quimioterapia no ocasionó una disminución en la calidad de vida relacionada a la salud en 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 de tratamiento emergente contra pembrolizumab de los cuales 9 (0.4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo pruebas 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 verificación inmune que limita la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos. La vía del 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.

En modelos murinos preclínicos, las combinaciones de un anticuerpo PD-1 de ratón más un TKI han demostrado una actividad antitumoral mejorada en comparación con cualquiera de los agentes solos.

10.3 Farmacodinámica

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

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

10.4 Farmacocinética

La farmacocinética de pembrolizumab fue estudiada en 2993 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas. No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pembrolizumab en todas las indicaciones.

Absorción
KEYTRUDA se dosificó a través de la vía IV y por 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 depuración de pembrolizumab (CV%) es aproximadamente un 23% inferior [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 depuración con el tiempo no se considera clínicamente importante. El valor medio geométrico (CV%) para la vida media terminal (t½) es de 22 días (32%).

Las concentraciones de pembrolizumab en estado de equilibrio se alcanzaron en 16 semanas de dosificación repetida con un régimen cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue de 2.1 veces. La concentración máxima (Cmax), la concentración mínima (Cmin) y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo en estado estacionario (AUC_{SS}) de pembrolizumab aumentaron la dosis proporcionalmente 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 covariables 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 apoya el uso de una dosis fija o de la dosificación basada en el peso corporal para proporcionar un control de la exposición adecuado y similar. Las concentraciones de pembrolizumab con dosificación basadas en el peso a 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (2 a 17 años) son comparables a las de adultos a la misma dosis.

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 (GFR <90 y ≥60 mL/min/1.73 m^2) o moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1.73 m^2) en comparación con los pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1.73 m^2). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la depuración de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR <30 y ≥15 mL/min/1.73 m^2). [*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 disfunción 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 de 1 mes y en un estudio de toxicidad de dosis repetida de 6 meses en monos Cynomolgus, administrando dosis IV de 6, 40 o 200 mg/kg una vez por semana en el estudio de 1 mes y una vez cada dos semanas en el estudio de 6 meses, seguido por un período libre de tratamiento de 4 meses. No se observaron hallazgos toxicológicamente importante y en ambos estudios, el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, por las siglas en inglés, *no observed adverse effect level*) fue ≥200 mg/kg, que produjo exposiciones múltiples de 19 y 94 veces la exposición en humanos a dosis de 10 y 2 mg/kg, respectivamente. Las exposiciones múltiples entre el NOAEL y una dosis humana de 200 mg fue 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 animal con KEYTRUDA. La función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmunológica al feto. Se ha demostrado, en modelos murinos de embarazo, que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y resulta en un aumento de la pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

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

12. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KEYTRUDA (pembrolizumab)

13. FORMA FARMACÉUTICA

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

14. CARACTERÍSTICAS 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 kappa IgG4 con un peso molecular aproximado de 149 kDa.

14.2 Composición
Ingrediente Activo
Pembrolizumab

Lista de excipientes
L-histidina
L-histidina monoclorhidrato monohidratado
Sacarosa
Polisorbato 80
Agua para inyección

14.3 Almacenamiento
Conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

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

14.4 Vida Útil
24 meses

14.5 Disponibilidad
KEYTRUDA **100** mg/**4** mL: Caja x 1 vial x 4 mL
VENTA BAJO RECETA MÉDICA.