

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KEYTRUDA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para KEYTRUDA.

KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2014

----- ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES -----

Indicaciones y Uso (1)	09/2024
Posología y Administración (2)	09/2024
Advertencias y Precauciones (5)	03/2024

----- INDICACIONES Y USO -----

KEYTRUDA es un anticuerpo bloqueador del receptor 1 de muerte programada (PD-1) indicado para lo siguiente:

Melanoma

- para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico. (1.1)
- para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos (12 años o más) con melanoma en estadio IIB, IIC o III después de la resección completa. (1.1)

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, como tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK. (1.2)
- en combinación con carboplatino y paclitaxel, o paclitaxel unido a proteínas, como tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico. (1.2)
- como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC con expresión de PD-L1 [Proporción de Marcador Tumoral (TPS) ≥ 1 %] según lo determinado por una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) o ALK (cinasa del linfoma anaplásico), y es:
 - de estadio III, en el que los pacientes no son candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, o
 - metastásico. (1.2, 2.1)
- como agente único para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico con tumores con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1 %) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, con evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes con mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK deben presentar evolución de la enfermedad durante la terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA. (1.2, 2.1)
- para el tratamiento de pacientes con NSCLC reseccable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos) en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante, y luego continuar como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía. (1.2)
- como agente único para el tratamiento adyuvante después de la resección y la quimioterapia basada en platino en pacientes adultos con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA. (1.2)

Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)

- en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con MPM avanzado o metastásico no reseccable. (1.3)

Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- en combinación con FU (fluorouracilo) y con platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC no reseccable o metastásico, recurrente. (1.4)
- como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC no reseccable o metastásico, recurrente, cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. (1.4, 2.1)
- como agente único para el tratamiento de pacientes con HNSCC recurrente o metastásico con evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. (1.4)

Linfoma de Hodgkin Clásico (cHL)

- para el tratamiento de pacientes adultos con cHL recidivante o refractario. (1.5)
- para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario o con cHL recidivante después de 2 o más líneas de terapia. (1.5)

Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes (PMBCL)

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con PMBCL refractario o que sufrieron una recidiva después de 2 o más líneas de terapia previas. (1.6)
- Limitaciones de Uso: KEYTRUDA no se recomienda para el tratamiento de pacientes con PMBCL que requieren terapia citorreductora urgente.

Cáncer Urotelial

- en combinación con enfortumab vedotin para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico. (1.7)
- como agente individual para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que:
 - no son elegibles para ninguna quimioterapia basada en platino, o
 - presentan evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. (1.7)
- como agente individual para el tratamiento de pacientes que no responden al tratamiento con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para el cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC) de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no son elegibles o no han elegido someterse a una cistectomía. (1.7)

Cáncer con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos no reseccables o metastásicos, con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias. (1.8, 2.1)

Cáncer Colorrectal (CRC) con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

- para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC) no reseccable o metastásico con MSI-H o dMMR, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. (1.9, 2.1)

Cáncer Gástrico

- en combinación con trastuzumab, quimioterapia con fluoropirimidina y platino, para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado, no extirpable o metastásico positivo para HER2 con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA.¹ (1.10)
- en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado, no extirpable o metastásico negativo para HER2. (1.10)

Cáncer Esofágico

- Para el tratamiento de pacientes con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la UGE) que no es susceptible a resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva:
 - en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, o
 - como agente único después de una o más líneas previas de terapia sistémica para pacientes con tumores de histología de células escamosas que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) de acuerdo con una prueba aprobada por la FDA. (1.11, 2.1)

Cáncer de Cuello Uterino

- en combinación con quimiorradioterapia, para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014. (1.12)
- en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. (1.12, 2.1)
- como un agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con evolución de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. (1.12, 2.1)

Carcinoma Hepatocelular (HCC)

- para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) secundario a hepatitis B que han recibido terapia sistémica previa distinta de un régimen que contiene PD-1/PD-L1. (1.13)

Cáncer de las vías biliares (BTC)

- en combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de pacientes con cáncer de las vías biliares localmente avanzado no resecable o metastásico. (1.14)

Carcinoma de Células de Merkel (MCC)

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel localmente avanzado o metastásico, recurrente. (1.15)

Carcinoma de Células Renales (RCC)

- en combinación con axitinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado. (1.16)
- en combinación con lenvatinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado. (1.16)
- para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de la nefrectomía, o después de la nefrectomía y resección de lesiones metastásicas. (1.16)

Carcinoma de Endometrio

- en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de KEYTRUDA como agente único, para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio primario avanzado o recurrente. (1.17)
- en combinación con lenvatinib, para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado con reparación competente de errores del emparejamiento (pMMR) según lo determina una prueba aprobada por la FDA o sin MSI-H, que presentan evolución de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación. (1.17, 2.1)
- como agente único, para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado con MSI-H o dMMR, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, que presentan evolución de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación. (1.17, 2.1)

Cáncer que tiene una Alta Carga de Mutación Tumoral (TMB-H)

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos no resecables o metastásicos, con alta carga de mutación tumoral (TMB-H) [≥ 10 mutaciones/megabase (mut/Mb)], según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, que han progresado después de tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias.¹ (1.18, 2.1)
- Limitaciones de Uso: No se ha establecido la seguridad ni efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con tipos de cáncer del sistema nervioso central con TMB-H.

Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (cSCC)

- para el tratamiento de pacientes con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado que no es curable con cirugía ni con radiación. (1.19)

Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC)

- para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) de alto riesgo en etapa inicial en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y luego continuar como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía. (1.20)
- en combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes con TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. (1.20, 2.1)

Linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Administración de Dosis Adicional de 400 mg Cada 6 Semanas

- para su uso en un período adicional de posología recomendada de 400 mg cada 6 semanas para el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos.² (1.21, 2.2)

¹ Esta indicación se aprueba de manera acelerada según la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta. La aprobación continua para esta indicación está sujeta a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

² Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada en función de los datos farmacocinéticos, la relación de la exposición a la eficacia y la relación de la exposición a la seguridad. La aprobación continua para esta dosis está sujeta a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Melanoma: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas; 2 mg/kg (hasta 200 mg) cada 3 semanas para los pacientes pediátricos. (2.2)
- NSCLC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- MPM: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- HNSCC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- cHL o PMBCL: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas para los adultos; 2 mg/kg (hasta 200 mg) cada 3 semanas para los pacientes pediátricos. (2.2)
- Cáncer Urotelial: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Cáncer con MSI-H o dMMR: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas para los adultos; 2 mg/kg (hasta 200 mg) cada 3 semanas para los pacientes pediátricos. (2.2)
- CRC con MSI-H o dMMR: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Cáncer Gástrico: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Cáncer Esofágico: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Cáncer de Cuello Uterino: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- HCC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- BTC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- MCC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas para los adultos; 2 mg/kg (hasta 200 mg) cada 3 semanas para los pacientes pediátricos. (2.2)
- RCC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas como agente único en el contexto adyuvante, o en el contexto avanzado con:
 - 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día o
 - 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día. (2.2)
- Carcinoma de Endometrio: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas
 - en combinación con carboplatino y paclitaxel, independientemente del estado de MMR o MSI, o
 - en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día para tumores con pMMR o sin MSI-H, o
 - como agente único para tumores con MSI-H o dMMR. (2.2)
- Cáncer con TMB-H: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas para los adultos; 2 mg/kg (hasta 200 mg) cada 3 semanas para los pacientes pediátricos. (2.2)
- cSCC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- TNBC: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. (2.2)
- Administre KEYTRUDA mediante infusión intravenosa durante 30 minutos después de la dilución. (2.4)
- Consulte la Información de Prescripción Completa para conocer las modificaciones de dosis, las reacciones adversas y las instrucciones de preparación y administración. (2.3, 2.4)

----- FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES -----

- Inyección: 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de solución en un vial de dosis única (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Reacciones Adversas Inmunomediadas (5.1)
 - Pueden producirse reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, en cualquier sistema de órganos o tejido, incluidas las siguientes: neumonitis inmunomediada, colitis inmunomediada, hepatitis inmunomediada, endocrinopatías inmunomediadas, nefritis inmunomediada con disfunción renal, reacciones adversas dermatológicas inmunomediada y rechazo de trasplante de órganos sólidos.
 - Monitoree para una detección y un manejo tempranos. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función de la tiroides al inicio y de forma periódica durante el tratamiento.
 - Suspenda o discontinue de forma permanente en función de la gravedad y el tipo de reacción.

- Reacciones relacionadas con la infusión: interrumpa, disminuya la velocidad de la infusión o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA en función de la gravedad de la reacción. (5.2)
- Complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) alogénico: Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben HSCT alogénico antes o después de recibir tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. (5.3)
- No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados. (5.4)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del riesgo potencial para el feto y recomiende el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.5, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (observadas en ≥ 20 % de los pacientes) incluyeron las siguientes:

- KEYTRUDA como agente único: fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, diarrea, fiebre, tos, disminución del apetito, prurito, disnea, estreñimiento, dolor, dolor abdominal, náuseas e hipotiroidismo. (6.1)
- KEYTRUDA en combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia: fatiga/astenia, náuseas, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos, tos, disnea, fiebre, alopecia, neuropatía periférica, inflamación de la mucosa, estomatitis, dolor de cabeza, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgia, mialgia, insomnio, eritrodismestesia palmoplantar, infección del tracto urinario e hipotiroidismo. (6.1)

- KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y bevacizumab: neuropatía periférica, alopecia, anemia, fatiga/astenia, náuseas, neutropenia, diarrea, hipertensión, trombocitopenia, estreñimiento, artralgia, vómitos, infección de las vías urinarias, erupción cutánea, leucopenia, hipotiroidismo y disminución del apetito. (6.1)
- KEYTRUDA en combinación con axitinib: diarrea, fatiga/astenia, presión arterial alta, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, disminución del apetito, eritrodismestesia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, erupción cutánea, tos y estreñimiento. (6.1)
- KEYTRUDA en combinación con lenvatinib: hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, diarrea, trastornos musculoesqueléticos, náuseas, disminución del apetito, vómitos, estomatitis, pérdida de peso, dolor abdominal, infección urinaria, proteinuria, estreñimiento, dolor de cabeza, eventos hemorrágicos, eritrodismestesia palmoplantar, disfonía, erupción cutánea, hepatotoxicidad y lesión renal aguda. (6.1)
- KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin: sarpullido, neuropatía periférica, fatiga, prurito, diarrea, alopecia, pérdida de peso, disminución del apetito, ojo seco, náuseas, constipación, disgeusia, e infección urinaria. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Recomiende no amamantar. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 09/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Melanoma
- 1.2 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
- 1.3 Mesotelioma Pleural Maligno
- 1.4 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello
- 1.5 Linfoma de Hodgkin Clásico
- 1.6 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes
- 1.7 Cáncer Urotelial
- 1.8 Cáncer con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento
- 1.9 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento
- 1.10 Cáncer Gástrico
- 1.11 Cáncer Esofágico
- 1.12 Cáncer de Cuello Uterino
- 1.13 Carcinoma Hepatocelular
- 1.14 Cáncer de las vías biliares
- 1.15 Carcinoma de Células de Merkel
- 1.16 Carcinoma de Células Renales
- 1.17 Carcinoma de Endometrio
- 1.18 Cáncer que Tiene una Alta Carga de Mutación Tumoral
- 1.19 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas
- 1.20 Cáncer de Mama Triple Negativo
- 1.21 Linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Administración de Dosis Adicional de 400 mg Cada 6 Semanas

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de Pacientes
- 2.2 Posología Recomendada
- 2.3 Modificaciones de la Dosis
- 2.4 Preparación y Administración

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Mortales
- 5.2 Reacciones Relacionadas con la Infusión
- 5.3 Complicaciones del HSCT Alogénico
- 5.4 Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando KEYTRUDA se Agrega a un Análogo de la Talidomida y Dexametasona
- 5.5 Toxicidad Embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología o Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Melanoma
- 14.2 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
- 14.3 Mesotelioma Pleural Maligno
- 14.4 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello
- 14.5 Linfoma de Hodgkin Clásico
- 14.6 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes
- 14.7 Cáncer Urotelial
- 14.8 Cáncer con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento
- 14.9 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento
- 14.10 Cáncer Gástrico
- 14.11 Cáncer Esofágico
- 14.12 Cáncer de Cuello Uterino
- 14.13 Carcinoma Hepatocelular
- 14.14 Cáncer de las vías biliares
- 14.15 Carcinoma de Células de Merkel
- 14.16 Carcinoma de Células Renales
- 14.17 Carcinoma de Endometrio
- 14.18 Cáncer que Tiene una Alta Carga de Mutación Tumoral
- 14.19 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas
- 14.20 Cáncer de Mama Triple Negativo
- 14.21 Linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Administración de Dosis Adicional de 400 mg Cada 6 Semanas

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma

KEYTRUDA® 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 (12 años o más) con melanoma en estadio IIB, IIC o III después de la resección completa.

1.2 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) no escamoso metastásico, sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC que expresa PD-L1 [Proporción de Marcador Tumoral (TPS) ≥ 1 %] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*], sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK; y es:

- de estadio III, en el que los pacientes no son candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, o
- metastásico.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico con tumores con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1 %) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*], con evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia con base en platino. Los pacientes con mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK deben presentar evolución de la enfermedad durante la terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA se indica para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos) en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante, y luego continuar como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado como tratamiento adyuvante o después de la resección y la quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA.

1.3 Mesotelioma Pleural Maligno

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico no resecable.

1.4 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) no resecable o metastásico, recurrente.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC no resecable o metastásico, recurrente, cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC recurrente o metastásico con evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

1.5 Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) recidivante o refractario.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario o con cHL recidivante después de 2 o más líneas de terapia.

1.6 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL) refractario o que han sufrido una recidiva después de 2 o más líneas de terapia previas.

Limitaciones de Uso: KEYTRUDA no se recomienda para el tratamiento de pacientes con PMBCL que requieren terapia citorreductora urgente.

1.7 Cáncer Urotelial

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

KEYTRUDA, como agente individual, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico:

- que no sean elegibles para ninguna quimioterapia basada en platino, o
- presentan evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

KEYTRUDA, como agente individual, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC) de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no responde a la terapia con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y que no son elegibles o no han elegido someterse a una cistectomía.

1.8 Cáncer con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos no resecables o metastásicos, con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.9 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC) no resecable o metastásico con MSIH o dMMR, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.10 Cáncer Gástrico

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado, no extirpable o metastásico positivo para HER2 con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

Esta indicación se aprueba de manera acelerada según la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta [*consulte Estudios Clínicos (14.10)*]. La aprobación continua de esta indicación está supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado, no extirpable o metastásico negativo para HER2.

1.11 Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la UGE) que no es susceptible a resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva:

- en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, o
- como agente único después de una o más líneas previas de terapia sistémica para pacientes con tumores de histología de células escamosas que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.12 Cáncer de Cuello Uterino

KEYTRUDA, en combinación con quimiorradioterapia (QRT), está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente o persistente con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con evolución de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.13 Carcinoma Hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) secundario a hepatitis B que han recibido terapia sistémica previa distinta de un régimen que contiene PD-1/PD-L1.

1.14 Cáncer de las vías biliares

KEYTRUDA, en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de las vías biliares (BTC) localmente avanzado no resecable o metastásico.

1.15 Carcinoma de Células de Merkel

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel recurrente localmente avanzado o metastásico (MCC).

1.16 Carcinoma de Células Renales

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

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de la nefrectomía, o después de la nefrectomía y resección de lesiones metastásicas [*consulte Estudios Clínicos (14.16)*].

1.17 Carcinoma de Endometrio

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

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado con reparación competente de errores del emparejamiento (pMMR) según lo determina una prueba aprobada por la FDA o sin MSI-H, que presentan evolución de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatos para cirugía curativa ni radiación [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado con MSI-H o dMMR, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, que presentan evolución de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.18 Cáncer que Tiene una Alta Carga de Mutación Tumoral

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos no resecables o metastásicos que tienen una alta carga de mutación tumoral (TMB-H) [≥ 10 mutaciones por megabase (mut/Mb)], de acuerdo con una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*], que han progresado después de tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias.

Esta indicación se aprueba de manera acelerada según la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta [*consulte Estudios Clínicos (14.18)*]. La aprobación continua para esta indicación está supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

Limitaciones de Uso: No se ha establecido la seguridad ni efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con tipos de cáncer del sistema nervioso central con TMB-H.

1.19 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC) recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado que no es curable con cirugía ni con radiación.

1.20 Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) de alto riesgo en etapa inicial en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y luego continuar como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 10) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

1.21 Linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Administración de Dosis Adicional de 400 mg Cada 6 Semanas

KEYTRUDA está indicado para uso en una dosis adicional recomendada de 400 mg cada 6 semanas para el linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos [*consulte Indicaciones y Uso (1.5, 1.6), y Posología y Administración (2.2)*]. Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada en función de los datos farmacocinéticos, la relación de la exposición a la eficacia y la relación de la exposición a la seguridad [*consulte Farmacología Clínica (12.2) y Estudios Clínicos (14.21)*]. La aprobación continua para esta dosis está supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de Pacientes

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la selección de pacientes está disponible en:

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Selección de Pacientes para el Tratamiento con Agente Único

Seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función de la presencia de expresión de PD-L1 positiva en:

- NSCLC en estadio III que no son candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva [*consulte Estudios Clínicos (14.2)*].
- NSCLC metastásico [*consulte Estudios Clínicos (14.2)*].
- tratamiento de primera línea para el HNSCC metastásico o no resecable, recurrente [*consulte Estudios Clínicos (14.4)*].
- cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico recurrente tratado previamente [*consulte Estudios Clínicos (14.11)*].
- cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia [*consulte Estudios Clínicos (14.12)*].

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función del estado de MSI-H/dMMR de las muestras de tumor [consulte Estudios Clínicos (14.8, 14.9)].

Para la indicación de TMB-H, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función del estado TMB-H en las muestras de tumor [consulte Estudios Clínicos (14.18)].

Debido a que pueden aparecer mutaciones con dMMR subclonales e inestabilidad de microsatélites en gliomas de alto grado durante el tratamiento con temozolomida, se recomienda hacer pruebas para detectar TMB-H, MSI-H y dMMR en las muestras de tumor primario obtenidas antes de iniciar la quimioterapia de temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Información adicional sobre la selección de pacientes para MSI-H o dMMR en pacientes con tumores sólidos no CRC

Debido a las discrepancias entre las pruebas locales y las pruebas aprobadas por la FDA, se recomienda confirmar el estado de MSI-H o dMMR mediante una prueba aprobada por la FDA en los pacientes con tumores sólidos con MSI-H o dMMR, si es factible. Si no es posible realizar pruebas de MSI-H/dMMR para confirmar el estado, puede utilizarse la presencia de TMB ≥ 10 mut/Mb, determinada mediante una prueba aprobada por la FDA, para seleccionar pacientes para el tratamiento [consulte Estudios clínicos (14.8)].

Selección de Pacientes para la Terapia Combinada

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia y trastuzumab, seleccione pacientes en función de la presencia de expresión de PD-L1 positiva (CPS ≥ 1) en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado, no extirpable o metastásico positivo para HER2. [consulte Estudios Clínicos (14.10)].

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, seleccione pacientes en función de la presencia de expresión de PD-L1 positiva en cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente o persistente [consulte Estudios Clínicos (14.12)].

Para la indicación de carcinoma de endometrio avanzado sin MSI-H/con pMMR, seleccione pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en función del estado de MSI o MMR en muestras tumorales [consulte Estudios Clínicos (14.17)].

Para el uso de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, seleccione pacientes en función de la presencia de expresión de PD-L1 positiva en TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente [consulte Estudios Clínicos (14.20)].

Información Adicional sobre la Selección de Pacientes

- Actualmente, no se dispone de ninguna prueba aprobada por la FDA para la selección de pacientes con carcinoma de endometrio sin MSI-H para el tratamiento con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib [consulte Estudios Clínicos (14.17)].

2.2 Posología Recomendada

Tabla 1: Posología Recomendada

Indicación	Posología Recomendada de KEYTRUDA	Duración/Cronograma del Tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma, NSCLC o RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 12 meses

Indicación	Posología Recomendada de KEYTRUDA	Duración/Cronograma del Tratamiento
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, Cáncer Urotelial localmente avanzado o metastásico, Cáncer con MSI-H o dMMR, CRC con MSI-H o dMMR, Cáncer de Endometrio con MSI-H o dMMR, Cáncer Esofágico, Cáncer de Cuello Uterino, HCC, MCC, Cáncer TMB-H o cSCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo que no responde al BCG	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta NMIBC persistente o recurrente de alto riesgo, evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.
Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, Cáncer con MSI-H o dMMR, MCC o Cáncer con TMB-H	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes pediátricos (12 años o más) para el tratamiento adyuvante del melanoma	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 12 meses
Terapia Combinada†		
Pacientes adultos con NSCLC resecable	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se recibe el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la evolución de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como agente único después de la cirugía durante 39 semanas o hasta la enfermedad recurrente o toxicidad inaceptable.
Pacientes adultos con NSCLC, MPM, HNSCC, Cáncer Gástrico Negativo para HER2, Cáncer Esofágico o BTC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA luego de enfortumab vedotin cuando se administra en el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes adultos con Cáncer Gástrico Positivo para HER2	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de trastuzumab y de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
Pacientes adultas con Cáncer de Cuello Uterino	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de la quimioterapia o antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administra en el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA en combinación con axitinib de 5 mg por vía oral, dos veces al día‡ o Administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral, una vez al día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA, hasta 24 meses

Indicación	Posología Recomendada de KEYTRUDA	Duración/Cronograma del Tratamiento
Pacientes adultas con Carcinoma de Endometrio	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes del carboplatino y paclitaxel cuando se administren el mismo día. o Administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral, una vez al día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con TNBC en etapa inicial de alto riesgo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 24 semanas (8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como agente único durante un máximo de 27 semanas (9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. [§]
Pacientes adultos con TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administre KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

* Infusión intravenosa de 30 minutos.

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

‡ Cuando axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede analizar la posibilidad del aumento gradual de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg en intervalos de seis semanas o más.

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

2.3 Modificaciones de la Dosis

No se recomienda reducir la dosis de KEYTRUDA. En general, suspenda la administración de KEYTRUDA en caso de reacciones adversas inmunomediadas graves (Grado 3). Discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA en caso de reacciones adversas inmunomediadas Potencialmente mortales (Grado 4); de reacciones adversas inmunomediadas, recurrentes y graves (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico; o de una imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas del inicio de los esteroides.

En la Tabla 2, se resumen las modificaciones de las dosis de KEYTRUDA para las reacciones adversas que requieren un manejo diferente al establecido en esta guía general.

Tabla 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Gravedad*	Modificación de la Dosis
Reacciones Adversas Inmunomediadas [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Discontinuar de forma permanente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender†
	Grado 4	Discontinuar de forma permanente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado Para conocer los aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con la terapia de combinación con axitinib, consulte la Tabla 3.	La AST o ALT aumentan a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender†
	La AST o ALT aumentan a más de 8 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Discontinuar de forma permanente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado‡	La AST o ALT al inicio son mayores que 1 y hasta 3 veces el ULN y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o La AST o ALT al inicio son mayores que 3 y hasta 5 veces el ULN y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspender†
	La AST o ALT aumentan a más de 10 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Discontinuar de forma permanente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspenda hasta que esté clínicamente estable o discontinúe de forma permanente según la gravedad
Nefritis con Disfunción Renal	Aumento de la creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender†
	Aumento de la creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar de forma permanente
Afecciones Dermatológicas Exfoliativas	Sospecha de SSJ, NET o DRESS	Suspender†
	SSJ, NET o DRESS confirmados	Discontinuar de forma permanente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar de forma permanente
Toxicidades Neurológicas	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Discontinuar de forma permanente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Suspenda hasta su resolución a Grados 0 o 1
Otras Reacciones Adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar de forma permanente

* En función de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.0.

† Reanude en pacientes con una resolución completa o parcial (Grados de 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinúe de forma permanente si no hay resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas desde el inicio de los esteroides, o hay imposibilidad de reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas del inicio de los esteroides.

‡ Si la AST y ALT son menores o iguales que el ULN al inicio, suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso del hígado.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, NET = necrólisis epidérmica tóxica, SSJ = Síndrome de Stevens Johnson, ULN = límite superior de lo normal.

En la siguiente tabla, se presentan las modificaciones de las dosis que son diferentes de aquellas descritas anteriormente para KEYTRUDA o en la Información de Prescripción Completa para el fármaco administrado en combinación.

Tabla 3: Modificaciones de las Dosis Específicas Recomendadas para Reacciones Adversas a KEYTRUDA en Combinación con Axitinib

Tratamiento	Reacción Adversa	Gravedad	Modificación de la Dosis
KEYTRUDA en combinación con axitinib	Aumentos de las enzimas hepáticas*	La AST o ALT aumentan a, como mínimo, 3 veces, pero menos de 10 veces, el ULN sin bilirrubina total concomitante de al menos 2 veces el ULN	Suspenda la administración tanto de KEYTRUDA como de axitinib hasta la resolución a Grados 0 o 1 [†]
		La AST o ALT aumentan a más de 3 veces el ULN con bilirrubina total concomitante de al menos 2 veces el ULN o ALT o AST \geq 10 veces el ULN	Discontinúe de forma permanente la administración tanto de KEYTRUDA como de axitinib.

* Considere la posibilidad de administrar terapia con corticosteroides.

† En función de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.0. Considere la posibilidad de la reexposición con un solo fármaco o la reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si se realiza la reexposición con axitinib, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis según la Información de Prescripción de axitinib.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, ULN = límite superior de lo normal.

Modificaciones de las Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas a KEYTRUDA en Combinación con Lenvatinib

Cuando administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, modifique la dosis de uno o ambos fármacos. Suspenda o discontinúe la administración de KEYTRUDA como se muestra en la Tabla 2. Consulte la información de prescripción sobre lenvatinib para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis.

2.4 Preparación y Administración

Preparación de Infusión Intravenosa

- Inspeccione la solución visualmente en busca de partículas y cambio de color. La solución es transparente a levemente opalescente, entre incolora y amarilla pálida. Deseche el vial si se observan partículas visibles.
- Diluya KEYTRUDA inyección (solución) antes de la administración intravenosa.
- Retire el volumen requerido de los viales de KEYTRUDA y transfíralo a una bolsa intravenosa (i.v.) que contenga 0.9 % de Inyección de Cloruro de Sodio, USP o 5 % de Inyección de Dextrosa, USP. **Mezcle la solución diluida con una inversión suave.** No agitar. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/ml y 10 mg/ml.
- Deseche la porción sin usar que quede en el vial.

Almacenamiento de la Solución Diluida

El medicamento no contiene conservantes.

Almacene la solución diluida del vial de KEYTRUDA 100 mg/4 ml:

- A temperatura ambiente durante un plazo máximo de 6 horas a partir del momento de la dilución. Esto incluye almacenamiento a temperatura ambiente de la solución diluida y duración de la infusión.
- En refrigeración entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) durante un plazo máximo de 96 horas a partir del momento de la dilución. Si se refrigera, permita que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración. No agitar.

Deséchela después de 6 horas a temperatura ambiente o después de 96 horas refrigerada.

No congelar.

Administración

- Administre la solución diluida de forma intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea o de adición, apirógeno, con baja afinidad por las proteínas, de 0.2 micrones a 5 micrones.
- No coadministre otros fármacos en la misma línea de infusión.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla en un vial de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Mortales

KEYTRUDA es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor 1 de muerte programada (PD-1) o al ligando PD-1 (PD-L1), que bloquea la vía de PD-1/PD-L1, y así, elimina la inhibición de la respuesta inmunitaria, por lo que posiblemente rompe la tolerancia periférica e induce las reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES pueden no incluir todas las reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden producirse en cualquier sistema de órganos o tejido, y pueden afectar a más de un sistema corporal a la vez. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden producirse en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Si bien las reacciones adversas inmunomediadas suelen manifestarse durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas inmunomediadas también se pueden manifestar después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el manejo tempranos de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se debe monitorear atentamente a los pacientes para detectar síntomas y signos que pueden ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función de la tiroides al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. En el caso de los pacientes con TNBC tratados con KEYTRUDA en el contexto neoadyuvante, se debe monitorear el cortisol en sangre al inicio, antes de la cirugía y según esté clínicamente indicado. En los casos de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, comience las evaluaciones correspondientes con el fin de excluir etiologías alternativas, incluida la infección. Se debe establecer el manejo médico inmediato, incluida la consulta con la especialidad, según corresponda.

Suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA, según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*]. En general, si KEYTRUDA requiere la interrupción o la discontinuación, administre terapia sistémica con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta la mejora a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, comience a disminuir los corticosteroides de a poco y continúe la disminución por lo menos durante 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no estén controladas con una terapia con corticosteroides.

A continuación, se analiza la guía de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren de esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis Inmunomediada

KEYTRUDA puede causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación en la región torácica anterior. La neumonitis inmunomediada se produjo en el 3.4 % (94/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas mortales (0.1 %), de Grado 4 (0.3 %), de Grado 3 (0.9 %) y de Grado 2 (1.3 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 67 % (63/94) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 1.3 % (36) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.9 % (26) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 23 % tuvo recurrencia de neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 59 % de los 94 pacientes.

En estudios clínicos en los que se inscribieron 389 pacientes adultos con cHL que recibieron KEYTRUDA como agente único, se presentó neumonitis en 31 (8 %) pacientes, incluida neumonitis de Grados 3 y 4 en el 2.3 % de los pacientes. Los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides con una mediana de la duración de 10 días (rango: de 2 días a 53 meses). Las tasas de neumonitis fueron similares en pacientes con y sin radiación en la región torácica anterior. La neumonitis derivó en la discontinuación de KEYTRUDA en 21 (5.4 %) pacientes. De los pacientes que desarrollaron neumonitis, el 42 % interrumpió la administración de KEYTRUDA, el 68 % discontinuó la administración KEYTRUDA y el 77 % tuvo resolución.

En un estudio clínico en el que participaron 580 pacientes adultos con NSCLC resecaado (KEYNOTE-091) que recibieron KEYTRUDA como agente único para el tratamiento adyuvante, se produjo neumonitis en 41 (7 %) pacientes, incluidas reacciones adversas mortales (0.2 %), de grado 4 (0.3 %) y de grado 3 (1 %). Las pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides durante una mediana de 10 días (rango: de 1 día a 2.3 meses). La neumonitis derivó en la discontinuación de la administración de KEYTRUDA en 26 (4.5 %) pacientes. De los pacientes que desarrollaron neumonitis, el 54 % interrumpió la administración de KEYTRUDA, el 63 % discontinuó la administración de KEYTRUDA y el 71 % tuvo resolución.

Colitis Inmunomediada

KEYTRUDA puede causar colitis inmunomediada, la cual puede presentarse con diarrea. Se ha informado infección o reactivación del citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a corticosteroides. En los casos de colitis refractaria a corticosteroides, considere la posibilidad de repetir las evaluaciones de infecciones para excluir etiologías alternativas. La colitis inmunomediada se produjo en el 1.7 % (48/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (<0.1 %), de Grado 3 (1.1 %) y de Grado 2 (0.4 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 69 % (33/48) de los pacientes con colitis. Se requirió terapia con inmunosupresores adicional en el 4.2 % de los pacientes. La colitis provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.5 % (15) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.5 % (13) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 23 % tuvo recurrencia de colitis. La colitis se resolvió en el 85 % de los 48 pacientes.

Hepatotoxicidad y Hepatitis Inmunomediada

KEYTRUDA como Agente Único

KEYTRUDA puede causar hepatitis inmunomediada. Se produjo hepatitis inmunomediada en el 0.7 % (19/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (<0.1 %), de Grado 3 (0.4 %) y de Grado 2 (0.1 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 68 % (13/19) de los pacientes con hepatitis. El 11 % de estos pacientes requirió terapia con inmunosupresores adicional. La hepatitis provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.2 % (6) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.3 % (9) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 79 % de los 19 pacientes.

KEYTRUDA con Axitinib

KEYTRUDA en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con aumentos de la ALT y de la AST de Grados 3 y 4 con frecuencias mayores que las esperadas en comparación con KEYTRUDA solo. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y de forma periódica durante este. Considere la posibilidad de realizar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los fármacos son administrados como agentes únicos. En caso de aumento de las enzimas hepáticas, interrumpa KEYTRUDA y axitinib, y considere la posibilidad de administrar corticosteroides, según sea necesario [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

Con la combinación de KEYTRUDA y axitinib, se observaron aumentos de la ALT (20 %) y de la AST (13 %) de Grados 3 y 4. El 59 % de los pacientes con aumento de la ALT recibió corticosteroides sistémicos. En los pacientes con ALT ≥ 3 veces el ULN (Grados 2 a 4, n = 116), la ALT disminuyó a los Grados 0 a 1 en el 94 %. Entre los 92 pacientes que fueron reexpuestos a KEYTRUDA (n = 3) o axitinib (n = 34) administrado como agente único o con ambos (n = 55), la recurrencia de la ALT ≥ 3 veces el ULN se observó en 1 paciente que recibió KEYTRUDA, en 16 pacientes que recibieron axitinib y en 24 pacientes que recibieron tanto KEYTRUDA como axitinib. Todos los pacientes con una recurrencia de la ALT ≥ 3 veces el ULN posteriormente se recuperaron del evento.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal

KEYTRUDA puede provocar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, inicie tratamiento sintomático, incluido un reemplazo hormonal según la indicación clínica. Suspenda la administración de KEYTRUDA según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0.8 % (22/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (<0.1 %), de Grado 3 (0.3 %) y de Grado 2 (0.3 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 77 % (17/22) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal; de estos, la mayoría mantuvo el tratamiento con corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0.1 % (1) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.3 % (8) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas.

Hipofísitis

KEYTRUDA puede causar hipofísitis inmunomediada. La hipofísitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con el efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofísitis puede causar hipopituitarismo. Inicie un reemplazo hormonal según las indicaciones. Suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA, según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

Se produjo hipofísitis en el 0.6 % (17/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (<0.1 %), de Grado 3 (0.3 %) y de Grado 2 (0.2 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 94 % (16/17) de los pacientes con hipofísitis; de estos, la mayoría mantuvo el tratamiento con corticosteroides sistémicos. La hipofísitis provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1 % (4) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.3 % (7) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos de la Tiroides

KEYTRUDA puede causar trastornos de la tiroides inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede presentarse luego del hipertiroidismo. Inicie el reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o establezca el manejo médico del hipertiroidismo según la indicación clínica. Suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA, según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

Se produjo tiroiditis en el 0.6 % (16/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluso de Grado 2 (0.3 %). Ningún paciente discontinuó KEYTRUDA debido a la tiroiditis. KEYTRUDA se suspendió en <0.1 % (1) de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 3.4 % (96/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluso de Grado 3 (0.1 %) y de Grado 2 (0.8 %). El hipertiroidismo provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0.1 % (2) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.3 % (7) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas.

La incidencia de hipertiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 580 pacientes con NSCLC reseca, el cual se produjo en el 11 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único como tratamiento adyuvante (KEYNOTE-091), incluido hipertiroidismo de grado 3 (0.2 %).

Se produjo hipotiroidismo en el 8 % (237/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluso de Grado 3 (0.1 %) y de Grado 2 (6.2 %). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0.1 % (1) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.5 % (14) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo requirieron reemplazo de hormonas tiroideas a largo plazo.

La incidencia de aparición o empeoramiento del hipotiroidismo fue mayor en 1185 pacientes con HNSCC, y ocurrió en el 16 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único o en combinación con platino y FU, incluido hipotiroidismo de Grado 3 (0.3 %). La incidencia de aparición o empeoramiento del hipotiroidismo fue mayor en 389 pacientes con cHL (17 %) que recibieron KEYTRUDA como agente único, incluido hipotiroidismo de Grado 1 (6.2 %) y de Grado 2 (10.8 %).

La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 580 pacientes con NSCLC resecaado, el cual se produjo en el 22 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único como tratamiento adyuvante (KEYNOTE-091), incluido el hipotiroidismo de grado 3 (0.3 %).

Diabetes Mellitus Tipo 1, que puede presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitoree a los pacientes para detectar la presencia de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina, según la indicación clínica. Suspenda la administración de KEYTRUDA según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

La diabetes mellitus tipo 1 se presentó en el 0.2 % (6/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. La diabetes mellitus tipo 1 provocó la discontinuación permanente en <0.1 % (1) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en <0.1 % (1) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas. Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requirieron terapia con insulina a largo plazo.

Nefritis Inmunomediada con Insuficiencia Renal

KEYTRUDA puede causar nefritis inmunomediada. Se produjo nefritis inmunomediada en el 0.3 % (9/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (<0.1 %), de Grado 3 (0.1 %) y de Grado 2 (0.1 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 89 % (8/9) de los pacientes con nefritis. La nefritis provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1 % (3) de los pacientes y la suspensión de la administración de KEYTRUDA en el 0.1 % (3) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de nefritis. La nefritis se resolvió en el 56 % de los 9 pacientes.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

KEYTRUDA puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluso Síndrome de Stevens Johnson, DRESS y necrólisis epidérmica tóxica (NET), con los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA, según la gravedad [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

Las reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas ocurrieron en el 1.4 % (38/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1 %) y Grado 2 (0.1 %). Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 40 % (15/38) de los pacientes con reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas. Las reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas provocaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA en el 0.1 % (2) de los pacientes y la suspensión de KEYTRUDA en el 0.6 % (16) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de KEYTRUDA la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 6 % tuvo recurrencia de reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas. Las reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas se resolvieron en el 79 % de los 38 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia <1 % (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron KEYTRUDA o se informaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han informado casos graves o mortales para algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema Nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico o miastenia grave (incluso la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia del nervio, neuropatía autoinmunitaria

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades oculares inflamatorias. Algunos casos pueden asociarse con el desprendimiento de la retina. Pueden ocurrir varios grados de deterioro visual, incluso ceguera. Si la uveítis se produce en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, se debe considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos con el fin de reducir el riesgo de la pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles de amilasa y lipasa séricas, gastritis, duodenitis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluso insuficiencia renal), artritis (1.5 %), polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Hematológicas/Inmunitarias: Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos, otros tipos de rechazo de trasplante (incluido el rechazo del injerto de córnea)

5.2 Reacciones Relacionadas con la Infusión

KEYTRUDA puede causar reacciones relacionadas con la infusión graves o potencialmente mortales, incluidas hipersensibilidad y anafilaxia, que se han informado en el 0.2 % de los 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluidos rigores, escalofríos, sibilancia, prurito, sofocos, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para las reacciones relacionadas con las infusiones leves (Grado 1) o moderadas (Grado 2). En el caso de reacciones graves (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4) relacionadas con la infusión, detenga la infusión y discontinúe de manera permanente KEYTRUDA [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

5.3 Complicaciones del HSCT Alogénico

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) alogénico antes o después de recibir tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto contra huésped (EICH) hiperaguda, EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva (VOD) del hígado después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin identificar una causa de infección). Estas complicaciones pueden presentarse a pesar de la terapia de intervención entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Vigile atentamente a los pacientes para detectar evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga de inmediato. Considere el beneficio en comparación con los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

5.4 Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando KEYTRUDA se Agrega a un Análogo de la Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de ensayos controlados.

5.5 Toxicidad Embrifetal

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos de animales vinculan las vías de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmunitaria materna al tejido fetal. Advierta a las mujeres sobre el posible riesgo para el feto. Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del prospecto.

- Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Reacciones relacionadas con la infusión [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KEYTRUDA como agente único en 2799 pacientes en tres ensayos abiertos, aleatorizados, controlados con tratamiento activo (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se inscribió a 912 pacientes con melanoma y a 682 pacientes con NSCLC, y un ensayo de un solo grupo (KEYNOTE-001), en el que se inscribió a 655 pacientes con melanoma y a 550 pacientes con NSCLC. Además de los 2799 pacientes, ciertas subsecciones de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES describen las reacciones adversas observadas con la exposición a KEYTRUDA como agente único en un ensayo aleatorizado controlado con placebo (KEYNOTE-091), en el que participaron 580 pacientes con NSCLC resecaado, un ensayo no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples (KEYNOTE-012); en un ensayo no aleatorizado, abierto, de cohorte única (KEYNOTE-055) y en dos ensayos aleatorizados, abiertos, controlados con tratamiento activo (grupos de agente único KEYNOTE-040 y KEYNOTE-048), en los cuales se inscribieron 909 pacientes con HNSCC; en dos ensayos no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087); y en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo (KEYNOTE-204), en el cual se inscribieron 389 pacientes con cHL; en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo (grupo de combinación KEYNOTE-048), en el cual se inscribieron 276 pacientes con HNSCC; en combinación con axitinib en un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo (KEYNOTE-426), en el cual se inscribieron 429 pacientes con RCC; y en el uso posterior a la comercialización. En todos los ensayos, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. De los 2799 pacientes, el 41 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21 % estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Melanoma

Melanoma sin Tratamiento Previo con Ipilimumab

La seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecaable o metastásico que no habían recibido tratamiento previo con ipilimumab y que habían recibido no más de una terapia sistémica previa se investigó en KEYNOTE-006. KEYNOTE-006 fue un ensayo abierto, multicéntrico, controlado con tratamiento activo, en el cual los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) y recibieron KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 278) o KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas (n = 277) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o 4 dosis de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, a menos que se discontinuara de forma anticipada por la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable (n = 256) [consulte Estudios Clínicos (14.1)]. No eran elegibles los pacientes que tenían una enfermedad autoinmunitaria, una afección médica que requería corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o infección activa que requería terapia, incluidas infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C.

La mediana de duración de la exposición fue de 5.6 meses (rango: de 1 día a 11.0 meses) para KEYTRUDA y fue similar en ambos grupos de tratamiento. El 51 % y el 46 % de los pacientes recibieron KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, respectivamente, durante ≥6 meses. Ningún paciente en ninguno de los grupos recibió tratamiento durante más de un año.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 62 años (rango: de 18 a 89), el 60 % era de sexo masculino, el 98 % eran Blancos, el 32 % tenía un valor elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) al inicio, el 65 % tenía enfermedad en estadio M1c, el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebral y aproximadamente el 36 % había sido tratado previamente con terapia sistémica que incluía un inhibidor de BRAF (15 %), quimioterapia (13 %) e inmunoterapia (6 %).

En KEYNOTE-006, el perfil de reacciones adversas fue similar para el cronograma de cada 2 semanas y cada 3 semanas; por consiguiente, los resultados de seguridad se proporcionan resumidos en un análisis combinado (n = 555) de ambos grupos con KEYTRUDA. En el 9 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación de KEYTRUDA en más de un paciente fueron colitis (1.4 %), hepatitis autoinmunitaria (0.7 %), reacción alérgica (0.4 %), polineuropatía (0.4 %) e insuficiencia cardíaca (0.4 %). En el 21 % de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; la más frecuente (≥ 1 %) fue diarrea (2.5 %). En las Tablas 4 y 5, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006.

Tabla 4: Reacciones Adversas Seleccionadas* que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

Reacción Adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n = 555		Ipilimumab n = 256	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Fatiga	28	0.9	28	3.1
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	24	0.2	23	1.2
Vitiligo [§]	13	0	2	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0.4	10	1.2
Dolor de espalda	12	0.9	7	0.8
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	17	0	7	0.4
Disnea	11	0.9	7	0.8
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	16	0.5	14	0.8
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	14	0.2	14	0.8

* Reacciones adversas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo de ipilimumab.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

‡ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica y erupción exfoliativa.

§ Incluye hipopigmentación cutánea.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se presentaron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron diarrea (26 %), náuseas (21 %) y prurito (17 %).

Tabla 5: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas* que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes con Melanoma que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

Prueba de Laboratorio [†]	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hiperglucemia	45	4.2	45	3.8
Hipertrigliceridemia	43	2.6	31	1.1
Hiponatremia	28	4.6	26	7
Aumento de la AST	27	2.6	25	2.5
Hipercolesterolemia	20	1.2	13	0
Hematología				
Anemia	35	3.8	33	4.0
Linfopenia	33	7	25	6

* Anormalidades de laboratorio que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo con ipilimumab.

† La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (de 520 a 546 pacientes) e ipilimumab (de 237 a 247 pacientes); hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n = 429 e ipilimumab n = 183; hipercolesterolemia: KEYTRUDA n = 484 e ipilimumab n = 205.

‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron aumento de la hipoalbuminemia (27 % todos los Grados; 2.4 % Grados 3 y 4), aumento de la ALT (23 % todos los Grados; 3.1 % Grados 3 y 4) y aumento de la alcalina fosfatasa (21 % todos los Grados, 2 % Grados 3 y 4).

Melanoma Refractario a Ipilimumab

En KEYNOTE-002, se investigó la seguridad de KEYTRUDA en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con evolución de la enfermedad luego de ipilimumab y, si la mutación en BRAF V600 era positiva, un inhibidor de BRAF. KEYNOTE-002 fue un ensayo multicéntrico, parcialmente ciego (dosis de KEYTRUDA), aleatorizado (1:1:1), controlado con tratamiento activo, en el cual 528 pacientes recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg (n = 178) o 10 mg/kg (n = 179) cada 3 semanas o la quimioterapia elegida por el investigador (n = 171), que consistía en dacarbazina (26 %), temozolomida (25 %), paclitaxel y carboplatino (25 %), paclitaxel (16 %) o carboplatino (8 %) [consulte Estudios Clínicos (14.1)]. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria, toxicidad inmunorrelacionada grave asociada a ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de Grado 4 o Grado 3 que requería tratamiento con corticosteroides (dosis superior a 10 mg/día de prednisona o una dosis equivalente) durante más de 12 semanas; afecciones médicas que requirieron corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o una infección activa que requería terapia, incluidos VIH o hepatitis B o C.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas fue de 3.7 meses (rango: de 1 día a 16.6 meses) y a KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas fue de 4.8 meses (rango: de 1 día a 16.8 meses). En el grupo de KEYTRUDA 2 mg/kg, el 36 % de los pacientes fue expuesto a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses y el 4 % de los pacientes fue expuesto durante ≥ 12 meses. En el grupo de KEYTRUDA 10 mg/kg, el 41 % de los pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses y el 6 % de los pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 12 meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 62 años (rango: de 15 a 89 años), el 61 % era de sexo masculino, el 98 % eran Blancos, el 41 % tenía un valor elevado de LDH al inicio, el 83 % tenía enfermedad en estadio M1c, el 73 % había recibido previamente dos o más terapias sistémicas para enfermedad avanzada o metastásica (el 100 % recibió ipilimumab y el 25 % un inhibidor de BRAF), y el 15 % tenía antecedentes de metástasis cerebral.

En KEYNOTE-002, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por consiguiente, los resultados de seguridad se proporcionan resumidos en un análisis combinado (n = 357) de ambos grupos con KEYTRUDA. En el 12 % de los pacientes que recibieron

KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron deterioro de la salud física general (1 %), astenia (1 %), disnea (1 %), neumonitis (1 %) y edema generalizado (1 %). En el 14 % de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron disnea (1 %), diarrea (1 %) y erupción maculopapular (1 %). En las Tablas 6 y 7, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002.

Tabla 6: Reacciones Adversas Seleccionadas* que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas n = 357		Quimioterapia [†] n = 171	
	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	28	0	8	0
Erupción cutánea [§]	24	0.6	8	0
Gastrointestinales				
Estreñimiento	22	0.3	20	2.3
Diarrea	20	0.8	20	2.3
Dolor abdominal	13	1.7	8	1.2
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	18	0	16	0
Generales				
Pirexia	14	0.3	9	0.6
Astenia	10	2.0	9	1.8
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	14	0.6	10	1.2

* Reacciones adversas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo de quimioterapia.

[†] Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, carboplatino más paclitaxel, paclitaxel o carboplatino.

[‡] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

[§] Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa y erupción prurítica.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se presentaron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (43 %), náuseas (22 %), disminución del apetito (20 %), vómitos (13 %) y neuropatía periférica (1.7 %).

Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas* que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes con Melanoma que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Prueba de Laboratorio [†]	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hiperglucemia	49	6	44	6
Hipoalbuminemia	37	1.9	33	0.6
Hiponatremia	37	7	24	3.8
Hipertrigliceridemia	33	0	32	0.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	3.1	18	1.9
Aumento de la AST	24	2.2	16	0.6
Disminución del bicarbonato	22	0.4	13	0
Hipocalcemia	21	0.3	18	1.9
Aumento de la ALT	21	1.8	16	0.6

* Anormalidades de laboratorio que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo con quimioterapia.

[†] La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles:

KEYTRUDA (rango: 320 a 325 pacientes) y quimioterapia (rango: 154 a 161 pacientes);

hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n = 247 y quimioterapia n = 116; disminución del bicarbonato:

KEYTRUDA n = 263 y quimioterapia n = 123.

[‡] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron anemia (44 % todos los Grados; 10 % Grados 3 y 4) y linfopenia (40 % todos los Grados; 9 % Grados 3 y 4).

Tratamiento Adyuvante del Melanoma en Estadio IIB o IIC Resecado

En los 969 pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC inscritos en KEYNOTE-716 [consulte Estudios Clínicos (14.1)] tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 9.9 meses (rango: de 0 a 15.4 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión o melanoma de mucosa u ocular. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC fueron similares a las que se presentaron en 1011 pacientes con melanoma en estadio III de KEYNOTE-054 o los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Tratamiento Adyuvante del Melanoma en Estadio III Resecado

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-054, un ensayo aleatorizado (1:1), doble ciego, en el cual 1019 pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis de >1 mm en los ganglios linfáticos), IIIB o IIIC, completamente resecado, recibieron 200 mg de KEYTRUDA mediante infusión intravenosa cada 3 semanas (n = 509) o placebo (n = 502) durante un máximo de un año [consulte Estudios Clínicos (14.1)]. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión, melanoma de mucosa u ocular. El 76 % de los pacientes recibió KEYTRUDA durante 6 meses o más.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 54 años (rango: de 19 a 88), el 25 % tenía 65 años o más; el 62 % era de sexo masculino; y el 94 % tenía un PS (estado general) según la escala del ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) de 0 y el 6 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 16 % tenía estadio IIIA, el 46 % tenía estadio IIIB, el 18 % tenía estadio IIIC (1 a 3 ganglios linfáticos positivos) y el 20 % tenía estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos).

Dos pacientes tratados con KEYTRUDA murieron por causas diferentes a la evolución de la enfermedad. Las causas de las muertes fueron reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y miositis autoinmunitaria con insuficiencia respiratoria. En el 25 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente en el 14 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron neumonitis (1.4 %), colitis (1.2 %) y diarrea (1 %).

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA en el 19 % de los pacientes; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron diarrea (2.4 %), neumonitis (2 %), aumento de la ALT (1.4 %), artralgia (1.4 %), aumento de la AST (1.4 %), disnea (1 %) y fatiga (1 %). En las Tablas 8 y 9, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054.

Tabla 8: Reacciones Adversas Seleccionadas* que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 509		Placebo n = 502	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	28	1.2	26	1.2
Náuseas	17	0.2	15	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	19	0	12	0
Erupción cutánea	13	0.2	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	16	1.2	14	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo	15	0	2.8	0
Hipertiroidismo	10	0.2	1.2	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	14	0	11	0
Generales				
Astenia	11	0.2	8	0
Enfermedad semejante a la gripe	11	0	8	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	11	0	8	0

* Reacciones adversas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo de placebo.

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

Tabla 9: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas* que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes con Melanoma que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Prueba de Laboratorio [†]	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Aumento de la ALT	27	2.4	16	0.2
Aumento de la AST	24	1.8	15	0.4
Hematología				
Linfopenia	24	1	16	1.2

* Anormalidades de laboratorio seleccionadas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que con el placebo.

[†] La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 503 a 507 pacientes) y placebo (rango: de 492 a 498 pacientes).

[‡] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

NSCLC

Tratamiento de primera línea para el NSCLC no escamoso metastásico con quimioterapia con pemetrexed y platino

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y la elección del investigador de platino (carboplatino o cisplatino) se investigó en KEYNOTE-189, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con tratamiento activo en pacientes sin tratamiento previo para el NSCLC no escamoso metastásico sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK [consulte Estudios Clínicos (14.2)]. Un total de 607 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos de KEYTRUDA y pemetrexed (n = 405) o placebo,

pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos de placebo y pemetrexed (n = 202). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 7.2 meses (rango: de 1 día a 20.1 meses). El 60 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA fue expuesto a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. El 72 % de los pacientes recibieron carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 64 años (rango: de 34 a 84), el 49 % tenía 65 años o más, el 59 % era de sexo masculino, el 94 % eran Blancos y el 3 % eran Asiáticos, y el 18 % tenía antecedentes de metástasis cerebral al inicio.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3 %) y lesión renal aguda (2 %). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 53 % de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (13 %), astenia/fatiga (7 %), anemia (7 %), trombocitopenia (5 %), diarrea (4 %), neumonía (4 %), aumento de la creatinina en sangre (3 %), disnea (2 %), neutropenia febril (2 %), infección de las vías respiratorias superiores (2 %), aumento de ALT (2 %) y pirexia (2 %). En las Tablas 10 y 11, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-189.

Tabla 10: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes en KEYNOTE-189

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n = 405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n = 202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	56	3.5	52	3.5
Estreñimiento	35	1.0	32	0.5
Diarrea	31	5	21	3.0
Vómitos	24	3.7	23	3.0
Generales				
Fatiga [†]	56	12	58	6
Pirexia	20	0.2	15	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	28	1.5	30	0.5
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	25	2.0	17	2.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

[†] Incluye astenia y fatiga.

[‡] Incluye erupción genital, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica y erupción pustulosa.

Tabla 11: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio en ≥ 20 % de los Pacientes en KEYNOTE-189

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino	
	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8
Química				
Hiperglucemia	63	9	60	7
Aumento de la ALT	47	3.8	42	2.6
Aumento de la AST	47	2.8	40	1.0
Hipoalbuminemia	39	2.8	39	1.1
Aumento de la creatinina	37	4.2	25	1.0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	1.8	29	2.1
Hipocalcemia	24	2.8	17	0.5
Hiperpotasemia	24	2.8	19	3.1
Hipopotasemia	21	5	20	5

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA/pemetrexed/quimioterapia con base en platino (rango: 381 a 401 pacientes) y placebo/pemetrexed/quimioterapia con base en platino (rango: de 184 a 197 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

Tratamiento de primera línea para el NSCLC escamoso metastásico con quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas se investigó en KEYNOTE-407, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en 558 pacientes con NSCLC escamoso metastásico sin tratamiento previo [consulte Estudios Clínicos (14.2)]. Los datos de seguridad están disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron KEYTRUDA y quimioterapia (n = 101) o placebo y quimioterapia (n = 102). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 7 meses (rango: de 1 día a 12 meses). El 61 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Un total de 139 de 203 pacientes (68 %) recibieron paclitaxel y 64 pacientes (32 %) recibieron paclitaxel unido a proteínas en combinación con carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 65 años (rango: 40 a 83), el 52 % tenía 65 años o más, el 78 % era de sexo masculino, el 83 % eran Blancos y el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebral.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15 % de los pacientes, y no hubo un único tipo de reacción adversa que pudiera representar a la mayoría. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 43 % de los pacientes; las más frecuentes (≥ 2 %) fueron trombocitopenia (20 %), neutropenia (11 %), anemia (6 %), astenia (2 %) y diarrea (2 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron neutropenia febril (6 %), neumonía (6 %) e infección de las vías urinarias (3 %).

Las reacciones adversas observadas en KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en KEYNOTE-189, a excepción de las incidencias más elevadas de alopecia (47 % frente a 36 %) y neuropatía periférica (31 % frente a 25 %) en el grupo con KEYTRUDA y quimioterapia, en comparación con el grupo de placebo y quimioterapia en KEYNOTE-407.

NSCLC no Tratado Previamente

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), controlado con tratamiento activo en 1251 pacientes con NSCLC en estadio III que expresa PD-L1, no tratado previamente, que no eran candidatos para la resección quirúrgica ni para la quimiorradioterapia definitiva, o con NSCLC metastásico [consulte Estudios Clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n = 636) o la quimioterapia elegida por el investigador (n = 615), que constó de pemetrexed y carboplatino seguido por pemetrexed opcional (n = 312), o paclitaxel y carboplatino seguido por pemetrexed opcional (n = 303) cada 3 semanas. No eran elegibles los pacientes con alteraciones tumorales genéticas en EGFR o ALK, enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años del tratamiento, con una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación en la región torácica en el plazo de las 26 semanas previas.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5.6 meses (rango: de 1 día a 27.3 meses). El 48 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA 200 mg durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 63 años (rango: de 25 a 90), el 45 % tenía 65 años o más, el 71 % era de sexo masculino, el 64 % eran Blancos, el 30 % eran Asiáticos y el 2 % eran Negros. El 19 % eran Hispanos o Latinos. El 87 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica (estadio IV), el 13 % tenía enfermedad en estadio III (el 2 % en estadio IIIA y el 11 % en estadio IIIB) y el 5 % tenía metástasis cerebral tratada en el inicio.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 19 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3.0 %), muerte por causa desconocida (1.6 %) y neumonía (1.4 %). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA en el 33 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neumonitis (3.1 %), neumonía (3.0 %), hipotiroidismo (2.2 %) y aumento de la ALT (2.0 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron neumonía (7 %), neumonitis (3.9 %), embolia pulmonar (2.4 %) y derrame pleural (2.2 %).

En las Tablas 12 y 13, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042.

Tabla 12: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes en KEYNOTE-042

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 636		Quimioterapia n = 615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 a 5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 a 5 (%)
Generales				
Fatiga [†]	25	3.1	33	3.9
Pirexia	10	0.3	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	1.7	21	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	15	1.3	8	0.2
Gastrointestinales				
Estreñimiento	12	0	21	0.2
Diarrea	12	0.8	12	0.5
Náuseas	12	0.5	32	1.1
Endocrinas				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0
Infecciones				
Neumonía	12	7	9	6
Investigaciones				
Pérdida de peso	10	0.9	7	0.2

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

[†] Incluye fatiga y astenia.

[‡] Incluye erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica y erupción pustulosa.

Tabla 13: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio en ≥ 20 % de los Pacientes en KEYNOTE-042

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hiperglucemia	52	4.7	51	5
Aumento de la ALT	33	4.8	34	2.9
Hipoalbuminemia	33	2.2	29	1.0
Aumento de la AST	31	3.6	32	1.7
Hiponatremia	31	9	32	8
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	2.3	29	0.3
Hipocalcemia	25	2.5	19	0.7
Hiperpotasemia	23	3.0	20	2.2
Aumento del INR del tiempo de protrombina	21	2.0	15	2.9
Hematología				
Anemia	43	4.4	79	19
Linfopenia	30	7	41	13

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 598 a 610 pacientes) y quimioterapia (rango: de 588 a 597 pacientes); aumento del INR (índice internacional normalizado) del tiempo de protrombina: KEYTRUDA n = 203 y quimioterapia n = 173.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

NSCLC Tratado Previamente

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado con tratamiento activo, en pacientes con NSCLC avanzado que tenían evolución de la enfermedad documentada luego del tratamiento con quimioterapia con base en platino y, si tenían un resultado positivo para mutaciones genéticas en EGFR o ALK, terapia apropiada para estas mutaciones [consulte Estudios Clínicos (14.2)]. Un total de 991 pacientes recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg (n = 339) o 10 mg/kg (n = 343) cada 3 semanas o una dosis de 75 mg/m² de docetaxel (n = 309) cada 3 semanas. No eran elegibles los pacientes que tenían una enfermedad autoinmunitaria, afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas anteriores.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas fue de 3.5 meses (rango: de 1 día a 22.4 meses) y a KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas fue de 3.5 meses (rango: de 1 día a 20.8 meses). Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a KEYTRUDA 2 mg/kg en el 31 % de los pacientes expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. En el grupo de KEYTRUDA 10 mg/kg, el 34 % de los pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 63 años (rango: de 20 a 88), el 42 % tenía 65 años o más, el 61 % era de sexo masculino, el 72 % eran Blancos y el 21 % eran Asiáticos, el 8 % tenía enfermedad localizada avanzada, el 91 % tenía enfermedad metastásica y el 15 % tenía antecedentes de metástasis cerebral. El 29 % recibió dos o más tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada o metastásica.

En KEYNOTE-010, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por consiguiente, se proporcionan los resultados de seguridad resumidos en un análisis combinado (n = 682). El tratamiento se suspendió por las reacciones adversas en el 8 % de los pacientes que recibían KEYTRUDA. El evento adverso más frecuente que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.8 %). En el 23 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron diarrea (1 %), fatiga (1.3 %), neumonía (1 %), elevación de las enzimas hepáticas (1.2 %), disminución del apetito (1.3 %) y neumonitis (1 %). En las Tablas 14 y 15, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010.

Tabla 14: Reacciones Adversas Seleccionadas* que se Presentaron en ≥10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n = 682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n = 309	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	25	1.5	23	2.6
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea	23	3.7	20	2.6
Tos	19	0.6	14	0
Gastrointestinales				
Náuseas	20	1.3	18	0.6
Estreñimiento	15	0.6	12	0.6
Vómitos	13	0.9	10	0.6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	17	0.4	8	0
Prurito	11	0	3	0.3
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	11	1.0	9	0.3
Dolor de espalda	11	1.5	8	0.3

* Reacciones adversas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo de docetaxel.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

‡ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa y erupción prurítica.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se presentaron en pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (25 %), diarrea (14 %), astenia (11 %) y pirexia (11 %).

Tabla 15: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas* que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥20 % de los Pacientes con NSCLC que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

Prueba de Laboratorio [†]	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas	
	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Química				
Hiponatremia	32	8	27	2.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	28	3.0	16	0.7
Aumento de la AST	26	1.6	12	0.7
Aumento de la ALT	22	2.7	9	0.4

* Anormalidades de laboratorio que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo con docetaxel.

† La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 631 a 638 pacientes) y docetaxel (rango: de 274 a 277 pacientes).

‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en ≥20 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hiperglucemia (44 % todos los Grados; 4.1 % Grados 3 y 4), anemia (37 % todos los Grados; 3.8 % Grados 3 y 4), hipertrigliceridemia (36 % todos los Grados; 1.8 % Grados 3 y 4), linfopenia (35 % todos los Grados; 9 % Grados 3 y 4), hipoalbuminemia (34 % todos los Grados; 1.6 % Grados 3 y 4) e hipercolesterolemia (20 % todos los Grados; 0.7 % Grados 3 y 4).

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del NSCLC reseccable

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante que contiene platino seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con KEYTRUDA como agente único después de la cirugía se investigó en KEYNOTE-671, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con NSCLC reseccable en etapa II, IIIA o IIIB (N2) y no tratado previamente según la octava edición del AJCC [consulte Estudios clínicos (14.2)]. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 10.9 meses (rango: 1 día a 18.6 meses). Las características de la población del estudio fueron: edad media de 64 años (rango: 26 a 83), el 45 % tenía 65 años o más, el 7 % tenía 75 años o más; el 71 % era de sexo masculino; el 61 % eran blancos, el 31 % eran asiáticos, el 2 % eran negros, el 4 % eran de raza no informada; el 9 % eran hispanos o latinos.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino, administradas como tratamiento neoadyuvante y continuadas como tratamiento adyuvante con un solo agente, fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos de todos los tipos de tumores que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Fase neoadyuvante de KEYNOTE-671

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

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron neumonía (4.8 %), tromboembolia venosa (3.3 %) y anemia (2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.3 % de los pacientes, incluida la muerte por causa desconocida (0.8 %), sepsis (0.3 %) y enfermedad pulmonar inmunomediada (0.3 %).

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

De los 396 pacientes tratados con KEYTRUDA y 399 pacientes tratados con placebo que recibieron tratamiento neoadyuvante, el 6 % (n=25) y el 4.3 % (n=17), respectivamente, no recibieron cirugía debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente (≥ 1 %) que llevó a la cancelación de la cirugía en el grupo de KEYTRUDA fue enfermedad pulmonar intersticial (1 %).

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

De los 317 pacientes tratados con placebo que recibieron cirugía, el 2.5 % (n = 8) experimentó un retraso en la cirugía debido a reacciones adversas.

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

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

Fase adyuvante de KEYNOTE-671

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

De los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único como tratamiento adyuvante, el 14 % experimentó reacciones adversas graves; la reacción adversa grave más frecuente fue la neumonía (3.4 %). Se produjo una reacción adversa fatal de hemorragia pulmonar. La interrupción permanente del tratamiento adyuvante con KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 12 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 %) que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento adyuvante con KEYTRUDA fueron diarrea (1.7 %), enfermedad pulmonar intersticial (1.4 %), AST elevada (1 %) y dolor musculoesquelético (1 %).

Tratamiento adyuvante del NSCLC resecado

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-091, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), triple ciego y controlado con placebo en pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a \geq 4 cm), II o IIIA completamente resecado. La quimioterapia adyuvante de hasta 4 ciclos era opcional (consulte la sección Estudios clínicos [14.2]). Un total de 1161 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg (n=580) o placebo (n=581) cada 3 semanas. Los pacientes no eran elegibles si padecían una enfermedad autoinmune activa, estaban en tratamiento con agentes inmunosupresores crónicos o tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 11.7 meses (rango: de 1 día a 18.9 meses). El 68 % de los pacientes del grupo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante \geq 6 meses.

Las reacciones adversas observadas en KEYNOTE-091 fueron en general similares a las que se produjeron en otros pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA como agente único, con la excepción de hipotiroidismo (22 %), hipertiroidismo (11 %) y neumonitis (7 %). Se produjeron dos reacciones adversas mortales de miocarditis.

Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)

Tratamiento de primera línea del MPM avanzado o metastásico no resecable, con quimioterapia con pemetrexed y platino.

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino (carboplatino o cisplatino) se investigó en KEYNOTE-483, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), controlado con tratamiento activo en pacientes con MPM avanzado o metastásico no resecable no tratados previamente [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Un total de 473 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, luego continuaron con KEYTRUDA (n = 241) o quimioterapia con pemetrexed y platino cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos (n = 232). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 3 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 6.9 meses (rango: de 1 día a 25.2 meses). El 61 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA durante \geq 6 meses.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con MPM fueron generalmente similares a las de otros pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

HNSCC

Tratamiento de primera línea para el HNSCC metastásico o no resecable, recurrente

La seguridad de KEYTRUDA, como agente único y en combinación con quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) y FU, se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado con tratamiento activo en pacientes con HNSCC metastásico, no tratado previamente, recurrente [consulte Estudios Clínicos (14.4)]. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. Un total de 576 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas, ya sea como agente único (n = 300) o en combinación con platino y FU (n = 276) cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de KEYTRUDA, en comparación con 287 pacientes que recibieron cetuximab una vez por semana en combinación con platino y FU cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de cetuximab.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue 3.5 meses (rango: de 1 día a 24.2 meses) en el grupo de KEYTRUDA como agente único y fue 5.8 meses (rango: de 3 días a 24.2 meses) en el grupo de combinación. El 17 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA como agente único y el 18 % de los pacientes en el grupo de combinación fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 12 meses. El 57 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comenzaron el tratamiento con carboplatino.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 12 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA como agente único. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron sepsis (1.7 %) y neumonía (1.3 %). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA en el 31 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neumonía (2.3 %), neumonitis (2.3 %) e hiponatremia (2 %).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 16 % de los pacientes del grupo de combinación. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron neumonía (2.5 %), neumonitis (1.8 %) y choque séptico (1.4 %). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA en el 45 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (14 %), trombocitopenia (10 %), anemia (6 %), neumonía (4.7 %) y neutropenia febril (2.9 %).

En las Tablas 16 y 17, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

Tabla 16: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-048

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 300		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n = 276		Cetuximab Platino FU n = 287	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales						
Fatiga [†]	33	4	49	11	48	8
Pirexia	13	0.7	16	0.7	12	0
Inflamación de la mucosa	4.3	1.3	31	10	28	5
Gastrointestinales						
Estreñimiento	20	0.3	37	0	33	1.4
Náuseas	17	0	51	6	51	6
Diarrea [‡]	16	0.7	29	3.3	35	3.1
Vómitos	11	0.3	32	3.6	28	2.8
Disfagia	8	2.3	12	2.9	10	2.1
Estomatitis	3	0	26	8	28	3.5
Piel						
Erupción cutánea [§]	20	2.3	17	0.7	70	8
Prurito	11	0	8	0	10	0.3
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas						
Tos [¶]	18	0.3	22	0	15	0
Disnea [#]	14	2.0	10	1.8	8	1.0
Endocrinas						
Hipotiroidismo	18	0	15	0	6	0
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	15	1.0	29	4.7	30	3.5
Pérdida de peso	15	2	16	2.9	21	1.4
Infecciones						
Neumonía [Ⓟ]	12	7	19	11	13	6
Sistema Nervioso						
Dolor de cabeza	12	0.3	11	0.7	8	0.3
Mareos	5	0.3	10	0.4	13	0.3
Neuropatíasensorial periférica ^β	1	0	14	1.1	7	1
Musculoesqueléticas						
Mialgia ^α	12	1.0	13	0.4	11	0.3
Dolor de cuello	6	0.7	10	1.1	7	0.7
Psiquiátricas						
Insomnio	7	0.7	10	0	8	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

† Incluye fatiga, astenia.

‡ Incluye diarrea, colitis, diarrea hemorrágica, colitis microscópica.

§ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción por el fármaco, eritema, eritema multiforme, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, dermatitis seborreica.

¶ Incluye tos, tos productiva.

Incluye disnea, disnea de esfuerzo.

Ⓟ Incluye neumonía, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía por aspiración, infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, infección pulmonar por pseudomonas.

β Incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, hipoestesia, disestesia.

α Incluye dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia.

Tabla 17: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en el ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-048

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU		Cetuximab Platino FU	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología						
Linfopenia	54	25	69	35	74	45
Anemia	52	7	89	28	78	19
Trombocitopenia	12	3.8	73	18	76	18
Neutropenia	7	1.4	67	35	71	42
Química						
Hiperglucemia	47	3.8	55	6	66	4.7
Hiponatremia	46	17	56	20	59	20
Hipoalbuminemia	44	3.2	47	4.0	49	1.1
Aumento de la AST	28	3.1	24	2.0	37	3.6
Aumento de la ALT	25	2.1	22	1.6	38	1.8
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	2.1	27	1.2	33	1.1
Hipercalcemia	22	4.6	16	4.3	13	2.6
Hipocalcemia	22	1.1	32	4	58	7
Hiperpotasemia	21	2.8	27	4.3	29	4.3
Hipofosfatemia	20	5	35	12	48	19
Hipopotasemia	19	5	34	12	47	15
Aumento de la creatinina	18	1.1	36	2.3	27	2.2
Hipomagnesemia	16	0.4	42	1.7	76	6

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA/quimioterapia (rango: de 235 a 266 pacientes), KEYTRUDA (rango: de 241 a 288 pacientes), cetuximab/quimioterapia (rango: de 249 a 282 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

HNSCC recurrente o metastásico tratado previamente

En los 192 pacientes con HNSCC inscritos en KEYNOTE-012 [consulte Estudios Clínicos (14.4)], la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3.3 meses (rango: de 1 día a 27.9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión no eran elegibles para KEYNOTE-012.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 60 años (rango: de 20 a 84), el 35 % tenía 65 años o más, el 83 % era de sexo masculino, el 77 % eran Blancos, el 15 % eran Asiáticos y el 5 % eran Negros. El 61 % de los pacientes había recibido dos o más líneas de terapia en el ámbito recurrente o metastásico y el 95 % había recibido radioterapia previa. El PS al inicio según la escala del ECOG fue de 0 (30 %) o 1 (70 %), y el 86 % tenía enfermedad en estadio M1.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 17 % de los pacientes. En el 45 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en al menos el 2 % de los pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural e insuficiencia respiratoria. La incidencia de las reacciones adversas, incluidas las reacciones adversas graves, fue similar entre los regímenes de administración de dosis (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas); por consiguiente, los resultados de seguridad resumidos se proporcionan en un análisis combinado. Las reacciones adversas más frecuentes (que se presentaron en ≥ 20 % de los pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Por lo general, las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con HNSCC fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, a excepción de las incidencias más elevadas de edema facial (10 % todos los Grados; 2.1 % Grados 3 y 4) y nueva aparición o empeoramiento del hipotiroidismo [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

cHL Recidivante o Refractario

KEYNOTE-204

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-204 [*consulte Estudios Clínicos (14.5)*]. Los adultos con cHL recidivante o refractario recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 148) o brentuximab vedotina (BV) 1.8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 152). El ensayo requirió un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$, un recuento de plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{L}$, transaminasas hepáticas ≤ 2.5 veces el límite superior de lo normal (ULN), bilirrubina ≤ 1.5 veces el ULN y un estado general según la escala del ECOG de 0 o 1. El ensayo excluyó a los pacientes con neumonitis no infecciosa activa, neumonitis previa que requería esteroides, enfermedad autoinmunitaria activa, una afección médica que requería inmunosupresión o HSCT alogénico en los últimos 5 años. La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 10 meses (rango: de 1 día a 2.2 años), con el 68 % que recibió, al menos, 6 meses de tratamiento y el 48 % que recibió, al menos, 1 año de tratamiento.

En el 30 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves en ≥ 1 % incluyeron neumonitis, neumonía, pirexia, miocarditis, lesión renal aguda, neutropenia febril y sepsis. Tres pacientes (2 %) murieron por causas distintas de la evolución de la enfermedad: dos de complicaciones después del HSCT alogénico y uno por causa desconocida.

Se produjo la discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes; el 7 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a neumonitis. Se produjo la interrupción de la posología de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 30 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron de la interrupción de la posología en ≥ 3 % de los pacientes fueron infección de las vías respiratorias superiores, neumonitis, aumento de las transaminasas y neumonía.

El 38 % de los pacientes presentaron una reacción adversa que requería terapia sistémica con corticosteroides.

En la Tabla 18, se resumen las reacciones adversas ocurridas en KEYNOTE-204.

Tabla 18: Reacciones Adversas (≥10 %) en Pacientes con cHL que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-204

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 148		Brentuximab Vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas N = 152	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4† (%)
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores‡	41	1.4	24	0
Infección del tracto urinario	11	0	3	0.7
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético§	32	0	29	1.3
Gastrointestinales				
Diarrea¶	22	2.7	17	1.3
Náuseas	14	0	24	0.7
Vómitos	14	1.4	20	0
Dolor abdominal#	11	0.7	13	1.3
Generales				
Pirexia	20	0.7	13	0.7
Fatiga ^p	20	0	22	0.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^β	20	0	19	0.7
Prurito	18	0	12	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^α	20	0.7	14	0.7
Neumonitis ^ε	11	5	3	1.3
Disnea ^ο	11	0.7	7	0.7
Endocrinas				
Hipotiroidismo	19	0	3	0
Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica ^ο	11	0.7	43	7
Dolor de cabeza ^ϑ	11	0	11	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

† Las reacciones adversas en el grupo de BV fueron de Grado 3 únicamente.

‡ Incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringotonsilitis, rinitis, sinusitis, sinusitis bacteriana, amigdalitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores.

§ Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, molestias musculoesqueléticas, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades.

¶ Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.

Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen y dolor en la parte superior del abdomen.

^p Incluye fatiga, astenia.

^β Incluye dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, eccema, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción cutánea tóxica.

^α Incluye tos, tos productiva.

^ε Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.

^ο Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias.

^ο Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía

^ϑ Incluye dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza tensional.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron infección por el virus del herpes (9 %), neumonía (8 %), dolor orofaríngeo (8 %), hipertiroidismo (5 %), hipersensibilidad (4.1 %), reacciones a la infusión (3.4 %), estado mental alterado (2.7 %); y en el 1.4 %, cada uno, uveítis, miocarditis, tiroiditis, neutropenia febril, sepsis y exacerbación tumoral.

En la Tabla 19, se resumen las anomalías de laboratorio ocurridas en KEYNOTE-204.

Tabla 19: Anormalidades de Laboratorio ($\geq 15\%$) que Empeoraron respecto del Inicio en Pacientes con cHL en KEYNOTE-204

Anormalidad de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Brentuximab Vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Química				
Hiperglucemia	46	4.1	36	2.0
Aumento de la AST	39	5	41	3.9
Aumento de la ALT	34	6	45	5
Hipofosfatemia	31	5	18	2.7
Aumento de la creatinina	28	3.4	14	2.6
Hipomagnesemia	25	0	12	0
Hiponatremia	24	4.1	20	3.3
Hipocalcemia	22	2.0	16	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	21	2.1	22	2.6
Hiperbilirrubinemia	16	2.0	9	1.3
Hipoalbuminemia	16	0.7	19	0.7
Hiperpotasemia	15	1.4	8	0
Hematología				
Linfopenia	35	9	32	13
Trombocitopenia	34	10	26	5
Neutropenia	28	8	43	17
Anemia	24	5	33	8

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 143 a 148 pacientes) y BV (rango: de 146 a 152 pacientes); hipomagnesemia: KEYTRUDA n = 53 y BV n = 50.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

KEYNOTE-087

En los 210 pacientes con cHL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087 [consulte Estudios Clínicos (14.5)], la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 8.4 meses (rango: de 1 día a 15.2 meses). En el 16 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad de injerto versus huésped (EICH) y herpes zóster. Dos pacientes murieron por causas distintas de la evolución de la enfermedad; uno a causa de EICH después de HSCT alogénico posterior y uno a causa de choque septicémico.

Se produjo la discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 5 % de los pacientes, y se interrumpió la posología debido a una reacción adversa en el 26 %. El 15 % de los pacientes presentaron una reacción adversa que requería terapia sistémica con corticosteroides. En las Tablas 20 y 21, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en KEYNOTE-087.

Tabla 20: Reacciones Adversas (≥10 %) en Pacientes con cHL que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 210	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3 (%)
Generales		
Fatiga [†]	26	1.0
Pirexia	24	1.0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Tos [‡]	24	0.5
Disnea [§]	11	1.0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético [¶]	21	1.0
Artralgia	10	0.5
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	20	1.4
Vómitos	15	0
Náuseas	13	0
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción [Ⓛ]	20	0.5
Prurito	11	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	14	0.5
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	13	0
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	11	0.5
Neuropatía periférica ^β	10	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

† Incluye fatiga, astenia.

‡ Incluye tos, tos productiva.

§ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias.

¶ Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello.

Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.

Ⓛ Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción medicamentosa, eccema, eccema asteatósico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papulosa, erupción prurítica, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme

β Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía.

Las reacciones adversas clínicamente importantes en <10 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron reacciones a la infusión (9 %), hipertiroidismo (3 %), neumonitis (3 %), uveítis y miositis (1 % cada una), y mielitis y miocarditis (0.5 % cada una).

Tabla 21: Anormalidades de Laboratorio (≥ 15 %) Selectas que Empeoraron respecto del Inicio en Pacientes con cHL que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Anormalidad de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Química		
Hipertransaminasemia [‡]	34	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	17	0
Aumento de la creatinina	15	0.5
Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 208 a 209 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

‡ Incluye elevación de la AST o ALT.

La hiperbilirrubinemia se presentó en menos del 15 % de los pacientes en KEYNOTE-087 (10 % todos los Grados, 2.4 % Grado 3 y 4).

PMBCL

En los 53 pacientes con PMBCL que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170 [consulte Estudios Clínicos (14.6)], la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3.5 meses (rango: de 1 día a 22.8 meses). En el 26 % de los pacientes se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en >2 % de los pacientes incluyeron arritmia (4 %), taponamiento cardíaco (2 %), infarto de miocardio (2 %), derrame pericárdico (2 %) y pericarditis (2 %). Seis (11 %) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. Se produjo la discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 8 % de los pacientes, y se interrumpió la posología debido a una reacción adversa en el 15 %. El 25 % de los pacientes presentó una reacción adversa que requería terapia sistémica con corticosteroides. En las Tablas 22 y 23, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en KEYNOTE-170.

Tabla 22: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en Pacientes con PMBCL que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 53	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético [†]	30	0
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias superiores [‡]	28	0
Generales		
Pirexia	28	0
Fatiga [§]	23	2
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Tos [¶]	26	2
Disnea	21	11
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	13	2
Dolor abdominal [♯]	13	0
Náuseas	11	0
Cardíacas		
Arritmia ^β	11	4
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	11	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

† Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco.

‡ Incluye nasofaringitis, faringitis, rinorrea, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores.

§ Incluye fatiga, astenia.

¶ Incluye tos alérgica, tos, tos productiva.

Incluye diarrea, gastroenteritis.

♯ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior.

β Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.

Las reacciones adversas clínicamente importantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron hipotiroidismo (8%), hipertiroidismo y pericarditis (4% cada uno), y tiroiditis, derrame pericárdico, neumonitis, artritis y lesión renal aguda (2% cada uno).

Tabla 23: Anormalidades de Laboratorio ($\geq 15\%$) que Empeoraron respecto del Inicio en Pacientes con PMBCL que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Anormalidad de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	0
Leucopenia	35	9
Linfopenia	32	18
Neutropenia	30	11
Química		
Hiper glucemia	38	4
Hipofosfatemia	29	10
Hipertransaminasemia [‡]	27	4
Hipoglucemia	19	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	17	0
Aumento de la creatinina	17	0
Hipocalcemia	15	4
Hipopotasemia	15	4

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 44 a 48 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

‡ Incluye elevación de la AST o ALT.

Cáncer Urotelial

Pacientes con Cáncer Urotelial en combinación con enfortumab vedotin

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin se investigó en KEYNOTE-A39 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico [consulte *Estudios clínicos* (14.7)]. Un total de 440 pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA el Día 1, y 1.25 mg/kg de enfortumab vedotin los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días en comparación con 433 pacientes que recibieron gemcitabina los días 1 y 8 y la elección del investigador de cisplatino o carboplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días. Entre los pacientes que recibieron KEYTRUDA y enfortumab vedotin, la duración mediana de la exposición al KEYTRUDA fue de 8.5 meses (rango de 9 días a 28.5 meses).

Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3.9 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin, las cuales incluyeron insuficiencia respiratoria aguda (0.7 %), neumonía (0.5 %) y neumonitis/EPI (0.2 %).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con enfortumab vedotin. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin fueron sarpullido (6 %), lesión renal aguda (5 %), neumonitis/EPI (4.5 %), infección del tracto urinario (3.6 %), diarrea (3.2 %), neumonía (2.3 %), pirexia (2 %) e hiperglucemia (2 %).

La interrupción permanente de KEYTRUDA se dio en 27 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis/EPI (4.8 %) y erupción cutánea (3.4 %).

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

En las tablas 24 y 25, se resumen las reacciones adversas y anomalías en los análisis de laboratorio, respectivamente, en pacientes que tomaron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-A39.

Tabla 24: reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-A39

Reacción adversa	KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin n=440		Quimioterapia n=433	
	Todos los grados* %	Grados 3-4 %	Todos los grados* %	Grados 3-4 %
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Sarpullido [†]	68	15	15	0
Prurito	41	1.1	7	0
Alopecia	35	0.5	8	0.2
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración				
Fatiga [†]	51	6	57	7
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica [†]	67	8	14	0
Disgeusia	21	0	9	0
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	33	1.8	26	1.8
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4.5	16	1.4
Náuseas	26	1.6	41	2.8
Constipación	26	0	34	0.7
Investigaciones				
Pérdida de peso	33	3.6	9	0.2
Trastornos oculares				
Ojo seco [†]	24	0	2.1	0
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria	21	5	19	8

* Graduado según NCI CTCAE v4.03

† Incluye varios términos

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

Tabla 25: anomalías en los análisis de laboratorio seleccionados que empeoraron con respecto a los valores de referencia en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-A39

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y enfortumab vedotin		Quimioterapia	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento de aspartato aminotransferasa	75	4.6	39	3.3
Aumento de creatinina	71	3.2	68	2.6
Hiperglucemia	66	14	54	4.7
Aumento de alanina aminotransferasa	59	5	49	3.3
Hiponatremia	46	13	47	13
Hipofosfatemia	44	9	36	9
Hipoalbuminemia	39	1.8	35	0.5
Hipopotasemia	26	5	16	3.1
Hiperpotasemia	24	1.4	36	4.0
Hipercalcemia	21	1.2	14	0.2
Hematología				
Linfopenia	58	15	59	17
Anemia	53	7	89	33
Neutropenia	30	9	80	50

* Cada incidencia en las pruebas se basa en el número de pacientes que tenían disponibles valores de referencia y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: KEYTRUDA (rango: de 407 a 439 pacientes)

† Graduado según NCI CTCAE v4.03

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

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin se investigó en KEYNOTE-869 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para la quimioterapia a base de cisplatino [consulte *Estudios Clínicos (14.7)*]. Un total de 121 pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA el Día 1, y 1.25 mg/kg de enfortumab vedotin los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La duración mediana de la exposición al KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango de 1 día a 29.6 meses).

Ocurrieron reacciones adversas mortales en 5 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin, las cuales incluyeron sepsis (1.6 %), dermatitis ampollosa (0.8 %), miastenia gravis (0.8 %) y neumonitis (0.8 %).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con enfortumab vedotin. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin fueron lesión renal aguda (7 %), infección urinaria (7 %), urosepsis (5 %), hematuria (3.3 %), neumonía (3.3 %), neumonitis (3.3 %), sepsis (3.3 %), anemia (2.5 %), diarrea (2.5 %), hipotensión (2.5 %), miastenia gravis (2.5 %), miositis (2.5 %) y retención urinaria (2.5 %).

La interrupción permanente de KEYTRUDA se dio en 32 % de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (≥ 2 %) que condujeron a la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (5 %), neuropatía periférica (5 %), sarpullido (3.3 %) y miastenia gravis (2.5 %).

Las interrupciones de las dosis de KEYTRUDA se dieron en el 69 % de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (≥ 2 %) que condujeron a interrupción de KEYTRUDA fueron neuropatía periférica (22 %), sarpullido (17 %), neutropenia (7 %), fatiga (6 %), diarrea (5 %), aumento de la lipasa (5 %), lesión renal aguda (3.3 %), aumento de ALT (2.5 %) y COVID-19 (2.5 %).

En las tablas 26 y 27, se resumen las reacciones adversas y anomalías en los análisis de laboratorio, respectivamente, en pacientes que tomaron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-869.

Tabla 26: reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-869

Reacción adversa	KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin n=121	
	Todos los grados* %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Sarpullido [†]	71	21
Alopecia	52	0
Prurito	40	3.3
Piel seca	21	0.8
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica [‡]	65	3.3
Disgeusia	35	0
Mareos	23	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		
Fatiga	60	11
Edema periférico	26	0
Investigaciones		
Pérdida de peso	48	5
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	7
Náuseas	36	0.8
Constipación	27	0
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Disminución del apetito	38	0.8
Infecciones e infestaciones		
Infección urinaria	30	12
Trastornos oculares		
Ojo seco	25	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	23	1.7

* Graduado según NCI CTCAE v4.03

[†] Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, eritema multiforme, sarpullido exfoliativo, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, sarpullido penfigoide, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, exfoliación de la piel y estomatitis

[‡] Incluye: disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, parestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensoriomotriz periférica, neuropatía sensorial periférica y alteración del andar

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20 %) incluyen vómitos (19.8 %), fiebre (18 %), hipotiroidismo (11 %), neumonitis /EPI (10 %), miositis (3.3 %), miastenia gravis (2.5 %) y extravasación en el lugar de la infusión (0.8 %).

Tabla 27: anomalías en los análisis de laboratorio seleccionados que empeoraron con respecto a los valores de referencia en ≥ 20 % de los pacientes en KEYNOTE-869

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Enfortumab Vedotin	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química		
Hiperglucemia	74	13
Aumento de aspartato aminotransferasa	73	9
Aumento de creatinina	69	3.3
Hiponatremia	60	19
Aumento de alanina aminotransferasa	60	7
Aumento de lipasa	59	32
Hipoalbuminemia	59	4.2
Hipofosfatemia	51	15
Hipocalcemia	35	8
Aumento de potasio	27	1.7
Aumento de calcio	27	4.2
Hematología		
Anemia	69	15
Linfopenia	64	17
Neutropenia	32	12

* Cada incidencia en las pruebas se basa en el número de pacientes que tenían disponibles valores de referencia y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: KEYTRUDA (rango: de 114 a 121 pacientes)

† Graduado según NCI CTCAE v4.03

Pacientes con Cáncer Urotelial No Elegibles para Platino

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-052, un ensayo de un solo grupo en el que se inscribieron 370 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que tenían una o más comorbilidades. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o afecciones médicas que requirieron corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores [consulte Estudios Clínicos (14.7)]. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad radiológica o clínica.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2.8 meses (rango: de 1 día a 15.8 meses).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 11 % de los pacientes. Dieciocho pacientes (5 %) murieron por causas distintas de la evolución de la enfermedad. Cinco pacientes (1.4 %) que recibieron tratamiento con KEYTRUDA experimentaron sepsis que causó la muerte y tres pacientes (0.8 %) experimentaron neumonía que causó la muerte. En el 22 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, infección del tracto urinario, lesión renal aguda, fatiga, dolor articular y neumonía. En el 42 % de los pacientes se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron infección del tracto urinario, hematuria, lesión renal aguda, neumonía y urosepsis.

En el 8 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas inmunorrelacionadas que requirieron glucocorticoides sistémicos; en el 8 % de los pacientes se usó un suplemento hormonal debido a una reacción adversa inmunorrelacionada y el 5 % de los pacientes requería al menos una dosis de esteroides ≥ 40 mg oral de un equivalente de la prednisona.

En la Tabla 28, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052.

Tabla 28: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	38	6
Pirexia	11	0.5
Pérdida de peso	10	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético [‡]	24	4.9
Artralgia	10	1.1
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	1.6
Hiponatremia	10	4.1
Gastrointestinales		
Estreñimiento	21	1.1
Diarrea [§]	20	2.4
Náuseas	18	1.1
Dolor abdominal [¶]	18	2.7
LFT elevada [#]	13	3.5
Vómitos	12	0
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea [♯]	21	0.5
Prurito	19	0.3
Edema periférico ^β	14	1.1
Infecciones		
Infección del tracto urinario	19	9
Sanguíneas y del Sistema Linfático		
Anemia	17	7
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Tos	14	0
Disnea	11	0.5
Renales y Urinarias		
Aumento de la creatinina en sangre	11	1.1
Hematuria	13	3.0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

† Incluye fatiga, astenia.

‡ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor vertebral.

§ Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, movimientos intestinales frecuentes.

¶ Incluye dolor abdominal, dolor pélvico, dolor en el costado, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en el tumor, dolor vesical, dolor hepático, dolor suprapúbico, molestias abdominales, dolor en la parte superior del abdomen.

Incluye hepatitis autoinmunitaria, hepatitis, hepatitis tóxica, daño hepático, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento en las pruebas de la función hepática.

♯ Incluye dermatitis, dermatitis ampollosa, eccema, eritema, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustulosa, reacción cutánea, dermatitis acneiforme, dermatitis seborreica, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción generalizada

β Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

Cáncer Urotelial Previamente Tratado

La seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con evolución de la enfermedad luego de quimioterapia con base en platino se investigó en KEYNOTE-045. KEYNOTE-045 fue un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), controlado con tratamiento activo, en el cual 266 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o la quimioterapia elegida por el investigador (n = 255), que consistía en paclitaxel (n = 84), docetaxel (n = 84) o vinflunina (n = 87) [consulte Estudios Clínicos (14.7)]. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores.

La mediana de la duración de la exposición fue de 3.5 meses (rango: 1 día a 20 meses) en los pacientes que recibieron KEYTRUDA y 1.5 meses (rango: 1 día a 14 meses) en los pacientes que recibieron quimioterapia.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 8 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.9 %). En el 20 % de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron infección del tracto urinario (1.5 %), diarrea (1.5 %) y colitis (1.1 %). En el 39 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) en los pacientes tratados con KEYTRUDA fueron infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis. En las Tablas 29 y 30, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045.

Tabla 29: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 266		Quimioterapia* n = 255	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Fatiga [‡]	38	4.5	56	11
Pirexia	14	0.8	13	1.2
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético [§]	32	3.0	27	2.0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	23	0	6	0.4
Erupción cutánea [¶]	20	0.4	13	0.4
Gastrointestinales				
Náuseas	21	1.1	29	1.6
Estreñimiento	19	1.1	32	3.1
Diarrea [#]	18	2.3	19	1.6
Vómitos	15	0.4	13	0.4
Dolor abdominal	13	1.1	13	2.7
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	3.8	21	1.2
Infecciones				
Infección del tracto urinario	15	4.9	14	4.3
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos [‡]	15	0.4	9	0
Disnea [‡]	14	1.9	12	1.2
Renales y Urinarias				
Hematuria [‡]	12	2.3	8	1.6

* Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel o vinflunina.

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

[‡] Incluye astenia, fatiga, malestar, letargo.

[§] Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello.

[¶] Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción papulosa, erupción prurítica, erupción pustulosa, eritema, erupción medicamentosa, eccema, eccema asteatósico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide.

[#] Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.

[‡] Incluye tos, tos productiva.

[‡] Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias.

[‡] Incluye presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia.

Tabla 30: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes con Cáncer Urotelial que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hiperglucemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	53	25
Hipoalbuminemia	43	1.7	50	3.8
Hiponatremia	37	9	47	13
Aumento de la fosfatasa alcalina	37	7	33	4.9
Aumento de la creatinina	35	4.4	28	2.9
Hipofosfatemia	29	8	34	14
Aumento de la AST	28	4.1	20	2.5
Hiperpotasemia	28	0.8	27	6
Hipocalcemia	26	1.6	34	2.1

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 240 a 248 pacientes) y quimioterapia (rango: de 238 a 244 pacientes); disminución del fosfato: KEYTRUDA n = 232 y quimioterapia n = 222.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

NMIBC de Alto riesgo que no responde a la terapia con BCG

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo en el cual se inscribieron 148 pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC) de alto riesgo, 96 de los cuales tenía carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no responde a la terapia con BCG. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente, o evolución de la enfermedad, o hasta 24 meses de terapia sin evolución de la enfermedad.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4.3 meses (rango: de 1 día a 25.6 meses).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 11 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente (>1 %) que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.4 %). En el 22 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA; las más frecuentes (≥ 2 %) fueron diarrea (4 %) e infección del tracto urinario (2 %). En el 28 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron neumonía (3 %), isquemia cardíaca (2 %), colitis (2 %), embolia pulmonar (2 %), sepsis (2 %) e infección de las vías urinarias (2 %). En las Tablas 31 y 32, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-057.

Tabla 31: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 148	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	29	0.7
Edema periférico [‡]	11	0
Gastrointestinales		
Diarrea [§]	24	2.0
Náuseas	13	0
Estreñimiento	12	0
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea [¶]	24	0.7
Prurito	19	0.7
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético [#]	19	0
Artralgia	14	1.4
Renales y Urinarias		
Hematuria	19	1.4
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Tos [‡]	19	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario	12	2.0
Nasofaringitis	10	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	11	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

† Incluye astenia, fatiga, malestar general.

‡ Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

§ Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis.

¶ Incluye erupción maculopapular, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción pustular, eritema, eccema, eccema asteatósico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis.

Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

‡ Incluye tos, tos productiva.

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes con NMIBC que no responde a la terapia con BCG que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Química		
Hiper glucemia	59	8
Aumento de la ALT	25	3.4
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	2.1
Hiperpotasemia	23	1.4
Hipocalcemia	22	0.7
Aumento de la AST	20	3.4
Aumento de la creatinina	20	0.7
Hematología		
Anemia	35	1.4
Linfopenia	29	1.6

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 124 a 147 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

Cáncer con Alta Inestabilidad de Microsatélites o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en 504 pacientes con cáncer con MSI-H o dMMR inscritos en KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 y KEYNOTE-051 [consulte Estudios clínicos (14.8)]. La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.2 meses (rango: 1 día a 53.5 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer con MSI-H o dMMR fueron similares a las que se presentaron en pacientes con otros tumores sólidos tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer Colorrectal con Alta Inestabilidad de Microsatélites o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

En los 153 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR inscritos en KEYNOTE-177 [consulte Estudios Clínicos (14.9)] tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 11.1 meses (rango: de 1 día a 30.6 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con CRC con MSI-H o dMMR fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer Gástrico

Tratamiento de Primera Línea para el Adenocarcinoma Gástrico o de la Unión Gastroesofágica Positivo para HER2 Localmente Avanzado, No Extirpable o Metastásico

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 433 pacientes con cáncer gástrico o de la UGE positivo para HER2 inscritos en KEYNOTE-811, de los cuales 217 pacientes se trataron con KEYTRUDA 200 mg, trastuzumab y CAPOX (n = 189) o FP (n = 28) cada 3 semanas, en comparación con 216 pacientes que se trataron con placebo, trastuzumab y CAPOX (n = 187) o FP (n = 29) cada 3 semanas [consulte Estudios Clínicos (14.10)].

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5.8 meses (rango: de 1 día a 17.7 meses).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 63 años (rango: de 19 a 84), el 43 % tenía 65 años o más; el 81 % era de sexo masculino y el 58 % eran Blancos, 35 % eran Asiáticos, y 0.9 % eran Negros, el 44 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 56 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1.

La administración de KEYTRUDA y placebo se discontinuó por reacciones adversas en el 6 % de los pacientes de cada grupo. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1.4 %). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 58 % de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (18 %), trombocitopenia (12 %), diarrea (6 %), anemia (3.7 %), hipopotasemia (3.7 %), fatiga/astenia (3.2 %), disminución del apetito (3.2 %), aumento de AST (2.8 %), aumento de bilirrubina en sangre (2.8 %), neumonía (2.8 %), aumento de ALT (2.3 %) y vómito (2.3 %).

En el grupo de KEYTRUDA frente al placebo, hubo una diferencia de incidencia ≥ 5 % entre los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con el estándar de atención para la diarrea (53 % frente al 44 %), y las náuseas (49 % frente al 44 %). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3 y 4 entre los grupos.

Hubo una diferencia de incidencia ≥ 5 % entre los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con el estándar de atención para el aumento de ALT (34 % frente a 29 %), y el aumento de creatinina (20 % frente a 10 %). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3 y 4 entre los grupos.

Tratamiento de Primera Línea para el Adenocarcinoma Gástrico o de la Unión Gastroesofágica Negativo para HER2 Localmente Avanzado, No Extirpable o Metastásico

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 1572 pacientes con cáncer gástrico o de la UGE negativo para HER2 inscritos en KEYNOTE-859, de los cuales 785 pacientes se trataron con KEYTRUDA 200 mg y FP (n = 106) o CAPOX (n = 674) cada 3 semanas, en comparación con 787 pacientes que recibieron placebo y FP (n = 107) o CAPOX (n = 679) cada 3 semanas [consulte Estudios Clínicos (14.10)].

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

En el 45 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves en >2 % de los pacientes incluyeron neumonía (4.1 %), diarrea (3.9 %), hemorragia (3.9 %) y vómitos (2.4 %). Ocurrieron reacciones adversas mortales en 8 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, las cuales incluyeron infección (2.3 %) y tromboembolia (1.3 %).

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

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

En las Tablas 33 y 34, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-859.

Tabla 33: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-859

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n = 785		Placebo y FP o CAPOX n=787	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica [†]	47	5	48	6
Gastrointestinales				
Náuseas	46	3.7	46	4.4
Diarrea	36	6	32	5
Vómitos	34	5	27	5
Dolor abdominal [‡]	26	2.8	24	2.9
Estreñimiento	22	0.5	21	0.8
Generales				
Fatiga [§]	40	8	39	9
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	29	3.3	29	2.5
Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	25	3.1	22	1.8
Investigaciones				
Pérdida de peso	20	2.8	19	2.7

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

[†] Incluye disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica y polineuropatía.

[‡] Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, sensibilidad abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

[§] Incluye astenia, fatiga.

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-859

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

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

† Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

Cáncer Esofágico

Tratamiento de Primera Línea para el Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Localmente Avanzado No Extirpable o Metastásico

La seguridad de KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en cisplatino y FU se investigó en KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica metastásico o localmente avanzado (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la UGE) que no eran candidatos para resección quirúrgica o para la quimiorradioterapia definitiva [consulte Estudios Clínicos (14.11)]. Un total de 740 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg (n = 370) o placebo (n = 370) cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos, ambos en combinación con hasta 6 ciclos de cisplatino y hasta 35 ciclos de FU.

La mediana de la duración de la exposición fue 5.7 meses (rango: de 1 día a 26 meses) en el grupo de KEYTRUDA en combinación y fue 5.1 meses (rango: de 3 días a 27 meses) en el grupo de quimioterapia.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA (≥ 1 %) fueron neumonitis (1.6 %), lesión renal aguda (1.1 %) y neumonía (1.1 %). En el 67 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (19 %), fatiga/astenia (8 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (5 %), neumonía (5 %), disminución del apetito (4.3 %), anemia (3.2 %), aumento de la creatinina en sangre (3.2 %), estomatitis (3.2 %), malestar (3.0 %), trombocitopenia (3 %), neumonitis (2.7 %), diarrea (2.4 %), disfagia (2.2 %) y náuseas (2.2 %).

En las Tablas 35 y 36, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-590.

Tabla 35: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-590

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n = 370		Placebo Cisplatino FU n = 370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4† (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4† (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	67	7	63	7
Estreñimiento	40	0	40	0
Diarrea	36	4.1	33	3
Vómitos	34	7	32	5
Estomatitis	27	6	26	3.8
Generales				
Fatiga‡	57	12	46	9
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	44	4.1	38	5
Investigaciones				
Pérdida de peso	24	3.0	24	5

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

† Se informó un evento mortal de diarrea en cada grupo.

‡ Incluye astenia, fatiga.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en el ≥20 % de los Pacientes con Cáncer Esofágico que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-590

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU		Quimioterapia (Cisplatino y FU)	
	Todos los Grados† %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados† %	Grados 3 y 4 %
Hematología				
Anemia	83	21	86	24
Neutropenia	74	43	71	41
Leucopenia	72	21	73	17
Linfopenia	55	22	53	18
Trombocitopenia	43	5	46	8
Química				
Hiperglucemia	56	7	55	6
Hiponatremia	53	19	54	19
Hipoalbuminemia	52	2.8	52	2.3
Aumento de la creatinina	45	2.5	42	2.5
Hipocalcemia	44	3.9	38	2
Hipofosfatemia	37	9	31	10
Hipopotasemia	30	12	34	15
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	1.9	29	1.7
Hiperpotasemia	28	3.6	27	2.6
Aumento de la AST	25	4.4	22	2.8
Aumento de la ALT	23	3.6	18	1.7

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA/cisplatino/FU (rango: de 345 a 365 pacientes) y placebo/cisplatino/FU (rango: de 330 a 358 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

Cáncer Esofágico Localmente Avanzado o Metastásico Recurrente Tratado Previamente

En los 314 pacientes con cáncer esofágico inscritos en KEYNOTE-181 [consulte Estudios Clínicos (14.11)] tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2.1 meses (rango: de 1 día a 24.4 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad

autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer esofágico fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer de Cuello Uterino

Cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 con quimiorradioterapia

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con QRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT] seguida de braquiterapia [BT]) se investigó en KEYNOTE-A18, un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado (1:1) y controlado con placebo que incluyó a 594 pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 [consulte Estudios Clínicos (14.12)]. Doscientos noventa y dos pacientes recibieron KEYTRUDA en combinación con quimiorradioterapia y 302 pacientes recibieron placebo en combinación con quimiorradioterapia.

La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 12.1 meses (rango: 1 día a 27 meses).

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

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 30 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimiorradioterapia. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes incluyeron infección del tracto urinario (2.7 %), urosepsis (1.4 %) y sepsis (1 %).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 7 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente (≥ 1 %) que derivó en la discontinuación permanente fue diarrea (1 %).

Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA en el 43 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron anemia (8 %), COVID-19 (6 %), prueba de SARS-CoV-2 positiva (3.1 %), disminución del recuento de neutrófilos (2.7 %), diarrea (2.7 %), infección del tracto urinario (2.7 %) y aumento de la ALT (2.4 %).

En la Tabla 37 y la Tabla 38, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-A18.

Tabla 37: Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 10 % de los pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-A18

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con quimiorradioterapia n=292		Placebo con quimiorradioterapia n=302	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	56	0	61	2.3
Diarrea	50	3.8	50	4.3
Vómitos	33	1	34	1.7
Estreñimiento	18	0	18	0.7
Dolor abdominal	12	0.7	12	1.7
Infecciones				
Infección urinaria [†]	32	4.1	31	4.6
Generales				
Fatiga [‡]	26	1	27	1.3
Pirexia	12	0.3	13	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo [§]	20	0.7	5	0
Hipertiroidismo	11	0.3	2.6	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	0.7	17	0.3
Investigaciones				
Pérdida de peso	17	1.4	18	1
Renales y Urinarias				
Disuria	11	0.3	12	0

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [†]	11	0.7	7	0.3
Sistema reproductivo				
Dolor pélvico	10	1	13	1.3

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI v5.0.

† Incluye infección del tracto urinario, infección del tracto urinario por Pseudomonas, pielonefritis aguda, cistitis, infección de vías urinarias por Escherichia.

‡ Incluye fatiga, astenia.

§ Incluye hipotiroidismo, hipotiroidismo autoinmune.

¶ Incluye eritema multiforme, dermatitis, erupción medicamentosa, eczema, erupción cutánea, exfoliación de la piel, dermatitis ampollosa, erupción maculopapulosa, liquen plano, eczema dishidrótico, dermatitis acneiforme.

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del inicio y que se presentaron en ≥ 20 % de los pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-A18.

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con quimiorradioterapia		Placebo con quimiorradioterapia	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	99	96	99	92
Leucopenia	96	46	94	49
Anemia	88	31	81	25
Neutropenia	75	32	74	33
Trombocitopenia	65	8	61	6
Química				
Hipomagnesemia	59	4.2	63	3.4
Hiponatremia	54	3.8	47	4
Aumento de la AST	45	1	39	1.7
Aumento de la ALT	44	2.1	44	1
Hipocalcemia	43	4.8	40	4.3
Hipopotasemia	42	14	38	10
Aumento de creatinina	41	6	43	6
Hipoalbuminemia	37	0.7	35	1.7
Aumento de la fosfatasa alcalina	34	0.3	33	0.3

* El porcentaje de la anomalía de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio al inicio y al menos una posterior al inicio para cada parámetro: KEYTRUDA + quimiorradioterapia (rango: de 286 a 291 pacientes) y placebo+ quimiorradioterapia (rango: de 298 a 300 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI v5.0.

Cáncer de Cuello Uterino Persistente, Recurrente o Metastásico

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en KEYNOTE-826, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico persistente, recurrente o de primera línea que no fueron tratadas con quimioterapia, excepto cuando se usó de forma concomitante como un radiosensibilizante[consulte Estudios Clínicos (14.12)]. Un total de 616 pacientes, independientemente del tumor con expresión de PD-L1, recibieron KEYTRUDA 200 mg y quimioterapia con o sin bevacizumab (n = 307) cada 3 semanas, o placebo y quimioterapia con o sin bevacizumab (n = 309) cada 3 semanas.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 9.9 meses (rango: de 1 día a 26 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.6 % de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, incluidos 3 casos de hemorragia, 2 casos de sepsis, 2 casos cuyas causas son desconocidas y 1 caso de infarto agudo de miocardio, 1 caso de encefalitis autoinmune, 1 caso de paro cardíaco, 1 caso de accidente cerebrovascular, 1 caso de fractura de fémur con embolia pulmonar perioperatoria, 1 caso de perforación intestinal y 1 caso de infección pélvica.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las reacciones adversas graves en ≥ 3 % de las pacientes incluyeron neutropenia febril (6.8 %), infección de las vías urinarias (5.2 %), anemia (4.6 %), lesión renal aguda (3.3 %) y sepsis (3.3 %).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA (≥ 1 %) fue colitis (1 %).

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 66 % de las pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron trombocitopenia (15 %), neutropenia (14 %), anemia (11 %), aumento de ALT (6 %), leucopenia (5 %), fatiga/astenia (4.2 %), infección de las vías urinarias (3.6 %), aumento de AST (3.3 %), pirexia (3.3 %), diarrea (2.6 %), lesión renal aguda (2.6 %), aumento de la creatina en la sangre (2.6 %), colitis (2.3 %), disminución del apetito (2 %) y tos (2 %).

Para las pacientes tratadas con KEYTRUDA, quimioterapia y bevacizumab (n = 196), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron neuropatía periférica (62 %), alopecia (58 %), anemia (55 %), fatiga/astenia (53 %), náuseas (41 %), neutropenia (41 %), diarrea (39 %), hipertensión (35 %), trombocitopenia (35 %), estreñimiento (31 %), artralgia (31 %), vómitos (30 %), infección de las vías urinarias (27 %), erupción cutánea (26 %), leucopenia (24 %), hipotiroidismo (22 %) y disminución del apetito (21 %).

En la Tabla 39 y la Tabla 40, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826.

Tabla 39: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de las Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n = 307		Placebo y quimioterapia* con o sin bevacizumab n = 309	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica [‡]	58	4.2	57	6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia	56	0	58	0
Erupción cutánea [§]	22	3.6	15	0.3
Generales				
Fatiga [¶]	47	7	46	6
Gastrointestinales				
Náuseas	40	2	44	1.6
Diarrea	36	2	30	2.6
Estreñimiento	28	0.3	33	1
Vómitos	26	2.6	27	1.9
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	27	0.7	26	1.3
Vasculares				
Presión arterial alta	24	9	23	11
Infecciones				
Infección del tracto urinario	24	9	26	8

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

[‡] Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, parestesia

[§] Incluye erupción cutánea, erupción macular, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica, erupción pustulosa

[¶] Incluye fatiga, astenia

Tabla 40: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Produjeron en el ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-826

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia [†] con o sin bevacizumab n = 307		Placebo y quimioterapia [†] con o sin bevacizumab n = 309	
	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [‡] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	80	35	77	33
Leucopenia	76	27	69	19
Neutropenia	66	39	58	31
Linfopenia	61	33	56	33
Trombocitopenia	57	19	53	15
Química				
Hiperglucemia	51	4.7	46	2.3
Hipoalbuminemia	46	1.3	38	5
Hiponatremia	40	14	38	11
Aumento de la ALT	40	7	38	6
Aumento de la AST	40	6	36	3.0
Aumento de la fosfatasa alcalina	38	3.4	40	2.3
Hipocalcemia	37	4.0	31	5
Aumento de la creatinina	34	5	32	6
Hipopotasemia	29	7	26	7
Hiperpotasemia	23	3.7	27	4.7
Hipercalcemia	21	1.0	20	1.3

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA más quimioterapia (rango: de 297 a 301 pacientes) y placebo más quimioterapia (rango: de 299 a 302 pacientes)

[†] Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

[‡] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico Tratado Previamente

En las 98 pacientes con cáncer de cuello uterino inscritas en la Cohorte E de KEYNOTE-158 [consulte Estudios Clínicos (14.12)], la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2.9 meses (rango: de 1 día a 22.1 meses). No eran elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión.

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 8 % de los pacientes. En el 39 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves informadas con más frecuencia incluyeron anemia (7 %), fístula (4.1 %), hemorragia (4.1 %) e infecciones [excepto infecciones del tracto urinario (UTIs)] (4.1 %). En las Tablas 41 y 42, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158.

Tabla 41: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥10 % de las Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino en KEYNOTE-158

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N = 98	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	43	5
Dolor [‡]	22	2.0
Pirexia	19	1.0
Edema periférico [§]	15	2.0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético [¶]	27	5
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	23	2.0
Dolor abdominal [Ⓛ]	22	3.1
Náuseas	19	0
Vómitos	19	1.0
Estreñimiento	14	0
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	21	0
Vasculares		
Hemorragia [Ⓛ]	19	5
Infecciones		
UTI [ⓐ]	18	6
Infección (salvo UTI) [ⓑ]	16	4.1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea [ⓐ]	17	2.0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	11	0
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	11	2.0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Disnea	10	1.0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

[†] Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar general.

[‡] Incluye dolor de mamas, dolor por cáncer, disestesia, disuria, dolor de oído, dolor gingival, dolor en la ingle, dolor de ganglios linfáticos, dolor orofaríngeo, dolor, dolor de la piel, dolor pélvico, dolor radicular, dolor en el lugar del estoma, dolor de dientes.

[§] Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

[¶] Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, miositis, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades.

[#] Incluye colitis, diarrea, gastroenteritis.

[Ⓛ] Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen.

[Ⓛ] Incluye epistaxis, hematuria, hemoptisis, metrorragia, hemorragia rectal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal.

[ⓐ] Incluye pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección de las vías urinarias, infección bacteriana de las vías urinarias, infección de las vías urinarias por pseudomonas, urosepsis.

[ⓑ] Incluye celulitis, infección por Clostridium difficile, infección relacionada con un dispositivo, empiema, erisipela, infección por el virus del herpes, neoplasia infectada, infección, gripe, congestión de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, candidiasis oral, infección fúngica oral, osteomielitis, infección por pseudomonas, infección de las vías respiratorias, absceso dental, infección de las vías respiratorias superiores, absceso del útero, candidiasis vulvovaginal.

[ⓐ] Incluye dermatitis, erupción por el fármaco, eccema, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción maculopapular.

Tabla 42: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de las Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino en KEYNOTE-158

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología		
Anemia	54	24
Linfopenia	47	9
Química		
Hipoalbuminemia	44	5
Aumento de la fosfatasa alcalina	42	2.6
Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1.3
Aumento de la AST	34	3.9
Aumento de la creatinina	32	5
Hipocalcemia	27	0
Aumento de la ALT	21	3.9
Hipopotasemia	20	6

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 76 a 79 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hipofosfatemia (19 % todos los Grados; 6 % Grados 3 y 4), aumento del INR (19 % todos los Grados; 0 % Grados 3 y 4), hipercalcemia (14 % todos los Grados; 2.6 % Grados 3 y 4), disminución del recuento de plaquetas (14 % todos los Grados; 1.3 % Grados 3 y 4), tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (14 % todos los Grados; 0 % Grados 3 y 4), hipoglucemia (13 % todos los Grados; 1.3 % Grados 3 y 4), disminución de los glóbulos blancos (13 % todos los Grados; 2.6 % Grados 3 y 4) e hiperpotasemia (13 % todos los Grados; 1.3 % Grados 3 y 4).

HCC

HCC tratado previamente

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-394, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que inscribió a pacientes con HCC previamente tratado. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) y recibieron KEYTRUDA 200 mg (n = 299) o placebo (n = 153) por vía intravenosa cada 3 semanas durante hasta 35 ciclos [consulte Estudios clínicos (14.13)].

La mediana de la duración de la exposición fue 3.3 meses (rango: 1 día a 27.3 meses) en el grupo de KEYTRUDA y 2.2 meses (rango: 1 día a 15.5 meses) en el grupo de placebo. La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 13 % de los pacientes. La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 13 % de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA en el 26 % de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron aumento de la bilirrubina en sangre (9 %), aumento de la AST (5 %) y aumento de la ALT (2 %).

En las Tablas 43 y 44, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-394.

Tabla 43: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes con HCC que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-394

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=299		Placebo n=153	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)
Generales				
Pirexia	18	0.7	14	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Sarpullido†	18	0.7	7	0
Prurito	12	0	4	0
Gastrointestinales				
Diarrea	16	1.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.3	9	0
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	11	1.0	7	0.7
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	11	0	9	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo	10	0	7	0

* Graduado según NCI CTCAE v4.03

† Incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción pustulosa y ampollas.

Tabla 44: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en el ≥ 20 % de los Pacientes con HCC que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-394

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

* Cada incidencia en las pruebas se basa en el número de pacientes que tenían disponibles valores de referencia y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: KEYTRUDA (rango: de 223 a 297 pacientes) y placebo (rango: de 144 a 151 pacientes).

† Graduado según NCI CTCAE v4.03

BTC

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con gemcitabina y cisplatino se investigó en KEYNOTE-966, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con BTC localmente avanzado no reseccable o metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa en el contexto de enfermedad avanzada [consulte Estudios clínicos (14.14)]. Un total de 1063 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg más quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (n=529) o placebo más quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (n=534) cada 3 semanas.

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

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente de KEYTRUDA (≥ 1 %) fue neumonitis (1.3 %).

En el 55 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que derivaron en la suspensión de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron disminución del recuento de neutrófilos (18 %), disminución del recuento de plaquetas (10 %), anemia (6 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (4 %), pirexia (3.8 %), fatiga (3.0 %), colangitis (2.8 %), aumento de la ALT (2.6 %), aumento de la AST (2.5 %) y obstrucción biliar (2.3 %).

En el grupo de KEYTRUDA más quimioterapia frente al grupo de placebo más quimioterapia, hubo una diferencia de ≥ 5 % de incidencia en las reacciones adversas entre los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación con los tratados con placebo para la pirexia (26 % frente al 20 %), erupción cutánea (21 % frente al 13 %), prurito (15 % frente al 10 %) e hipotiroidismo (9 % frente al 2.6 %). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3 y 4 entre los grupos.

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

MCC

En los 105 pacientes con MCC inscritos en KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913 [*consulte Estudios Clínicos (14.15)*], la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.3 meses (rango: de 1 día a 28 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con MCC fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anomalías de laboratorio (Grados 3 y 4) que se presentaron con una mayor incidencia incluyeron un aumento de la lipasa (17 %).

RCC

En combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado (KEYNOTE-426)

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426 [*consulte Estudios Clínicos (14.16)*]. No eran elegibles los pacientes con afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria grave diferente a diabetes tipo 1, vitiligo, síndrome de Sjögren e hipotiroidismo estable con tratamiento de reemplazo hormonal. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas y axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, o sunitinib 50 mg una vez al día durante 4 semanas y luego se les retiró el tratamiento durante 2 semanas. La mediana de la duración de la exposición a la terapia de combinación de KEYTRUDA y axitinib fue de 10.4 meses (rango: de 1 día a 21.2 meses).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 62 años (rango: 30 a 89), el 40 % tenía 65 años o más; el 71 % era de sexo masculino; el 80 % eran Blancos; el 80 % tenía un Estado General según la escala de Karnofsky (KPS) de entre 90 y 100, y el 20 % tenía un KPS de entre 70 y 80.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.3 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Estas incluyeron 3 casos de paro cardíaco, 2 casos de embolia pulmonar y 1 caso cada uno de insuficiencia cardíaca, muerte por causa desconocida, miastenia grave, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 40 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Las reacciones adversas graves que se presentaron en el ≥ 1 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib incluyeron hepatotoxicidad (7 %), diarrea (4.2 %), lesión renal aguda (2.3 %), deshidratación (1 %) y neumonitis (1 %).

Se produjo la discontinuación permanente debido a una reacción adversa de KEYTRUDA o del axitinib en el 31 % de los pacientes; 13 % con KEYTRUDA solo, 13 % con axitinib solo y 8 % con ambos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes (>1 %) que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA, de axitinib o de la combinación fueron hepatotoxicidad (13 %), diarrea/colitis (1.9 %), lesión renal aguda (1.6 %) y accidente cerebrovascular (1.2 %).

Las reducciones o interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa, con excepción de las interrupciones temporales de las infusiones de KEYTRUDA debido a reacciones relacionadas con la infusión, se produjeron en el 76 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Esto incluye la interrupción de KEYTRUDA en el 50 % de los pacientes. El axitinib se interrumpió en el 64 % de los pacientes y la dosis se redujo en el 22 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA fueron hepatotoxicidad (14 %) y diarrea (11 %), y las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que derivaron en la interrupción o en la reducción de axitinib fueron hepatotoxicidad (21 %), diarrea (19 %) y presión arterial alta (18 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) de pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, presión arterial alta, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodismestesia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, erupción cutánea, tos y estreñimiento.

El veintisiete por ciento (27 %) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg una vez al día para una reacción adversa inmunomediada.

En las Tablas 45 y 46, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, que se presentaron en al menos el 20 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426.

Tabla 45: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Axitiniben KEYNOTE-426

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib n = 429		Sunitinib n = 425	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea [†]	56	11	45	5
Náuseas	28	0.9	32	0.9
Estreñimiento	21	0	15	0.2
Generales				
Fatiga/Astenia	52	5	51	10
Vasculares				
Presión arterial alta [‡]	48	24	48	20
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad [§]	39	20	25	4.9
Endocrinas				
Hipotiroidismo	35	0.2	32	0.2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	30	2.8	29	0.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	28	5	40	3.8
Estomatitis/Inflamación de la mucosa	27	1.6	41	4
Erupción cutánea [¶]	25	1.4	21	0.7
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disfonía	25	0.2	3.3	0
Tos	21	0.2	14	0.5

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

[†] Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, enteritis, enterocolitis hemorrágica.

[‡] Incluye presión arterial alta, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, presión arterial alta lábil.

[§] Incluye aumento de la ALT, aumento de la AST, hepatitis autoinmunitaria, aumento de la bilirrubina en la sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, aumento de la prueba de la función hepática, daño hepático, aumento de las transaminasas.

[¶] Incluye erupción, erupción de tipo mariposa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, cambio de color de la piel, exfoliación de la piel, erupción perineal

Tabla 46: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Axitiniben KEYNOTE-426

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib		Sunitinib	
	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hiperglucemia	62	9	54	3.2
Aumento de la ALT	60	20	44	5
Aumento de la AST	57	13	56	5
Aumento de la creatinina	43	4.3	40	2.4
Hiponatremia	35	8	29	8
Hiperpotasemia	34	6	22	1.7
Hipoalbuminemia	32	0.5	34	1.7
Hipercalcemia	27	0.7	15	1.9
Hipofosfatemia	26	6	49	17
Aumento de la fosfatasa alcalina	26	1.7	30	2.7
Hipocalcemia [‡]	22	0.2	29	0.7
Aumento de la bilirrubina en sangre	22	2.1	21	1.9
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado [§]	22	1.2	14	0
Hematología				
Linfopenia	33	11	46	8
Anemia	29	2.1	65	8
Trombocitopenia	27	1.4	78	14

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA/axitinib (rango: de 342 a 425 pacientes) y sunitinib (rango: de 345 a 422 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

‡ Corregida por albúmina.

§ Se informó que dos pacientes con un aumento a Grado 3 del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) prolongado también tuvieron una reacción adversa de hepatotoxicidad.

En combinación con lenvatinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado (KEYNOTE-581)

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-581 [consulte Estudios Clínicos (14.16)]. Los pacientes recibieron 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día (n = 352) o 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 (n = 355), o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2 semanas (n = 340). La mediana de la duración de la exposición a la terapia de combinación de KEYTRUDA y lenvatinib fue de 17 meses (rango: de 0.1 a 39).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.3 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, incluidos paro cardiorrespiratorio (0.9 %), sepsis (0.9 %) y un caso (0.3 %) de arritmia, hepatitis autoinmune, disnea, crisis hipertensiva, aumento de la creatinina en sangre, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome miasténico, miocarditis, nefritis, neumonitis, ruptura de aneurisma y hemorragia subaracnoidea.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51 % de las pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes fueron eventos hemorrágicos (5 %), diarrea (4 %), hipertensión (3 %), infarto de miocardio (3 %), neumonitis (3 %), vómitos (3 %), lesión renal aguda (2 %), insuficiencia suprarrenal (2 %), disnea (2 %) y neumonía (2 %).

Se produjo la interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 37 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib; el 29 % para KEYTRUDA solamente, el 26 % para lenvatinib solamente y el 13 % para ambos. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o la combinación fueron neumonitis (3 %), infarto de miocardio (3 %), hepatotoxicidad (3 %), lesión renal aguda (3 %), erupción cutánea (3 %) y diarrea (2 %).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 78 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib. KEYTRUDA se interrumpió en el 55 % de los pacientes y ambos fármacos se interrumpieron en el 39 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que provocaron la interrupción temporal de KEYTRUDA fueron diarrea (10 %), hepatotoxicidad (8 %), fatiga (7 %), aumento de la lipasa (5 %), aumento de la amilasa (4 %), dolor musculoesquelético (3 %), hipertensión (3 %), erupción cutánea (3 %), lesión renal aguda (3 %) y disminución del apetito (3 %).

El quince (15 %) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg una vez al día para una reacción adversa inmunomediada.

En las Tablas 47 y 48, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 47: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib en KEYNOTE-581

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib N = 352		50 mg de Sunitinib N = 340	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Fatiga*	63	9	56	8
Gastrointestinales				
Diarrea [†]	62	10	50	6
Estomatitis [‡]	43	2	43	2
Náuseas	36	3	33	1
Dolor abdominal [§]	27	2	18	1
Vómitos	26	3	20	1
Estreñimiento	25	1	19	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Trastornos musculoesqueléticos [¶]	58	4	41	3
Endocrinas				
Hipotiroidismo [#]	57	1	32	0
Vasculares				
Hipertensión ^p	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos [♁]	27	5	26	4
Metabolismo				
Disminución del apetito ^ª	41	4	31	1
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^é	37	5	17	1
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^á	29	4	38	4
Investigaciones				
Pérdida de peso	30	8	9	0.3
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disfonía	30	0	4	0
Renales y Urinarias				
Proteinuria ^º	30	8	13	3
Lesión Renal Aguda ^ý	21	5	16	2
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^ƒ	25	9	21	5
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	23	1	16	1

-
- * Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar general
 - † Incluye diarrea, gastroenteritis
 - ‡ Incluye úlcera aftosa, dolor gingival, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de mucosas, molestia bucal, ampollas en la mucosa bucal, dolor bucal, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea, estomatitis
 - § Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, rigidez abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen
 - ¶ Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de mamas, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, dolor en la mandíbula
 - # Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, hipotiroidismo secundario
 - ▷ Incluye hipertensión esencial, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial diastólica, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatía hipertensiva, presión arterial lábil
 - ⊕ Incluye todos los términos de hemorragia. Los términos de hemorragia que se produjeron en 1 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyen hemorragia anal, ruptura de aneurisma, ampolla de sangre, anemia hemorrágica; presencia de sangre en orina; hematoma en el lugar del catéter, microhemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, sangrado gingival, hemorragia de las vías urinarias, hemotórax, hematemesis, hematoma, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, mayor tendencia a la formación de hematomas, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia intraabdominal, hemorragia gastrointestinal baja, Síndrome de Mallory-Weiss, melena, petequias, hemorragia rectal, hemorragia renal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del intestino delgado, hemorragias en astilla, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia tumoral, hematoma traumático, hemorragia gastrointestinal superior
 - à Incluye disminución del apetito y saciedad temprana
 - é Incluye erupción genital, erupción en el lugar de la infusión, erupción en el pene, erupción perineal, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción pustulosa
 - ð Incluye síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema palmar, eritema plantar
 - º Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, proteinuria
 - ý Incluye lesión renal aguda, azotemia, aumento de creatinina en sangre, disminución de la depuración renal de creatinina, hipercreatininemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal, oliguria, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatía tóxica
 - £ Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de las enzimas hepáticas, falla hepática, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis inmunomediada, aumento de la prueba de la función hepática, daño hepático, aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamyl transferasa

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20 %) que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA con lenvatinib fueron infarto de miocardio (3 %) y angina de pecho (1 %).

Tabla 48: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib en KEYNOTE-581

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con Lenvatinib		50 mg de Sunitinib	
	Todos los Grados %†	Grados 3 y 4 %†	Todos los Grados %†	Grados 3 y 4 %†
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Aumento de la lipasa	61	34	59	28
Aumento de la creatinina	61	5	61	2
Aumento de la amilasa	59	17	41	9
Aumento de la AST	58	7	57	3
Hiperglucemia	55	7	48	3
Aumento de la ALT	52	7	49	4
Hiperpotasemia	44	9	28	6
Hipoglucemia	44	2	27	1
Hiponatremia	41	12	28	9
Disminución de la albúmina	34	0.3	22	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Aumento de la creatina fosfocinasa	24	6	36	5
Hipermagnesemia	23	2	22	3
Hipercalcemia	21	1	11	1
Hematología				
Linfopenia	54	9	66	15
Trombocitopenia	39	2	73	13
Anemia	38	3	66	8
Leucopenia	34	1	77	8
Neutropenia	31	4	72	16

* Con al menos un aumento de 1 Grado con respecto al inicio

† El porcentaje de la anormalidad de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio al inicio y al menos una posterior al inicio para cada parámetro: KEYTRUDA con lenvatinib (rango: de 343 a 349 pacientes) y sunitinib (rango: de 329 a 335 pacientes).

Se observaron aumentos de ALT o AST de grado 3 y 4 en 9 % de los pacientes. Se informó aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 en 64 (18 %) pacientes, de los cuales 20 (31 %) recibieron ≥ 40 mg una vez al día de prednisona oral equivalente. Se observó una recurrencia de aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 con la reexposición en 10 pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib ($n = 38$) y no se observó con la reexposición a KEYTRUDA solo ($n = 3$).

Tratamiento Adyuvante del RCC

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-564, un ensayo aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, en el cual 984 pacientes que se habían sometido a una nefrectomía por RCC recibieron 200 mg de KEYTRUDA mediante infusión intravenosa cada 3 semanas ($n = 488$) o placebo ($n = 496$) durante un máximo de un año [consulte Estudios Clínicos (14.16)]. La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 11.1 meses (rango: de 1 día a 14.3 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requiera inmunosupresión.

En el 20 % de estos pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves (≥ 1 %) fueron lesión renal aguda, insuficiencia suprarrenal, neumonía, colitis y cetoacidosis diabética (1 % cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0.2 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA, incluido un caso de neumonía.

La discontinuación de KEYTRUDA debido a una reacción adversa se produjo en el 21 % de los pacientes; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron aumento de la ALT (1.6 %), colitis (1 %) e insuficiencia suprarrenal (1 %).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 26 % de los pacientes; las más frecuentes (≥ 1 %) fueron aumento de la AST (2.3 %), artralgia (1.6 %), hipotiroidismo (1.6 %), diarrea (1.4 %), aumento de la ALT (1.4 %), fatiga (1.4 %), erupción cutánea, disminución del apetito y vómitos (1 % cada una). En las Tablas 49 y 50, se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-564.

Tabla 49: Reacciones Adversas Seleccionadas* que se Presentaron en ≥ 10 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-564

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 488		Placebo n = 496	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético [‡]	41	1.2	36	0.6
Generales				
Fatiga [§]	40	1.2	31	0.2
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea [¶]	30	1.4	15	0.4
Prurito	23	0.2	13	0
Gastrointestinales				
Diarrea [#]	27	2.7	23	0.2
Náuseas	16	0.4	10	0
Dolor abdominal [‡]	11	0.4	13	0.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo	21	0.2	3.6	0
Hipertiroidismo	12	0.2	0.2	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos [‡]	17	0	12	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza [‡]	15	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad [‡]	14	3.7	7	0.6
Renales y Urinarias				
Lesión renal aguda [‡]	13	1.2	10	0.2

* Reacciones adversas que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que en el grupo de placebo.

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

[‡] Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, artritis, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor vertebral, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, molestias musculoesqueléticas.

[§] Incluye astenia, fatiga.

[¶] Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción papular, exfoliación de la piel, liquen plano, erupción eritematosa, eccema, erupción macular, dermatitis acneiforme, dermatitis, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson, eccema asteatósico, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

[#] Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, movimientos intestinales frecuentes, enteritis.

[‡] Incluye dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, malestar abdominal y dolor gastrointestinal.

[‡] Incluye síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos productiva, tos.

[‡] Incluye dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, migraña con aura.

[‡] Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, aumento de la prueba de la función hepática, aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de la bilirrubina conjugada.

[‡] Incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal, deterioro de la función renal, oliguria, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatía tóxica.

Tabla 50: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas* que Empeoraron con respecto al Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-564

Prueba de Laboratorio [†]	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 y 4 %
Química				
Aumento de la glucosa	48	8	45	4.5
Aumento de la creatinina	40	1.1	28	0.2
Aumento del INR	27	0.9	20	0.8
Hiponatremia	21	3.3	13	1.9
Aumento de la ALT	20	3.8	11	0.2
Hematología				
Anemia	28	0.5	20	0.4

* Anormalidades de laboratorio que se presentaron con la misma incidencia, o una incidencia mayor, que con el placebo.

† La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA (rango: de 440 a 449 pacientes) y placebo (rango: de 461 a 469 pacientes); aumento del INR: KEYTRUDA n = 228 y placebo n = 254.

‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

Carcinoma de Endometrio

Carcinoma de endometrio primario avanzado o recurrente

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel y carboplatino) se investigó en el estudio KEYNOTE868, un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, en el que se inscribió a pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente [consulte Estudios clínicos (14.17)]. Un total de 759 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas durante hasta 14 ciclos (n = 382) o placebo y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de placebo durante hasta 14 ciclos (n = 377). La duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 5.6 meses (rango: de 1 día a 24.0 meses).

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

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.6 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluidos COVID-19 (0.5 %) y paro cardíaco (0.3 %).

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

Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia fueron generalmente similares a las observadas con KEYTRUDA solo o quimioterapia sola, con la excepción de erupción cutánea (33 % de todos los grados; 2.9 % de los grados 3-4).

En Combinación con Lenvatinib para el Tratamiento del Carcinoma de Endometrio Avanzado Que No Es MSI-H o es pMMR.

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado previamente tratados con al menos un régimen de quimioterapia previa basada en platino en cualquier contexto, incluidos los entornos neoadyuvantes y adyuvantes [consulte Estudios Clínicos (14.17)]. Pacientes con carcinoma de endometrio sin MSI-H o con pMMR recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día (n = 342) o recibieron doxorubicina o paclitaxel (n = 325).

En el caso de las pacientes con estado tumoral sin MSI-H o con pMMR, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 7.2 meses (rango de 1 día a 26.8 meses) y la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.8 meses (rango: de 1 día a 25.8 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales entre estas pacientes en el 4.7 % de las tratadas con KEYTRUDA y lenvatinib, incluidos 2 casos de neumonía y 1 caso de lo siguiente: lesión renal aguda, infarto agudo de miocardio, colitis, disminución del apetito, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, obstrucción gastrointestinal maligna, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome mielodisplásico, embolia pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de estas pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves (≥ 3 %) fueron hipertensión (4.4 %) e infecciones urinarias (3.2 %).

Se discontinuó la administración de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 15 % de estas pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación de KEYTRUDA (≥ 1 %) fue el aumento de la ALT (1.2 %).

Se produjo la interrupción de la administración de la dosis de KEYTRUDA debido a una reacción adversa en el 48 % de estas pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (≥ 3 %) fueron diarrea (8 %), aumento de la ALT (4.4 %), aumento de la AST (3.8 %) e hipertensión (3.5 %).

En las Tablas 51 y 52, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 51: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de las Pacientes con Carcinoma de Endometrio en KEYNOTE-775

Reacción Adversa	Carcinoma de Endometrio (sin MSI-H o con pMMR)			
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n = 342		Doxorrubicina o Paclitaxel n = 325	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Endocrinas				
Hipotiroidismo [†]	67	0.9	0.9	0
Vasculares				
Presión arterial alta [‡]	67	39	6	2.5
Eventos hemorrágicos [§]	25	2.6	15	0.9
Generales				
Fatiga [¶]	58	11	54	6
Gastrointestinales				
Diarrea [#]	55	8	20	2.8
Náuseas	49	2.9	47	1.5
Vómitos	37	2.3	21	2.2
Estomatitis [‡]	35	2.6	26	1.2
Dolor abdominal [‡]	34	2.6	21	1.2
Estreñimiento	27	0	25	0.6
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Trastornos musculoesqueléticos [‡]	53	5	27	0.6
Metabolismo				
Disminución del apetito [‡]	44	7	21	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	34	10	6	0.3
Renales y Urinarias				
Proteinuria [‡]	29	6	3.4	0.3
Infecciones				
Infección urinaria [‡]	31	5	13	1.2
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	26	0.6	9	0.3
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disfonía	22	0	0.6	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar [‡]	23	2.9	0.9	0
Erupción cutánea [‡]	20	2.3	4.9	0

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

† Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, tiroiditis e hipotiroidismo secundario.

‡ Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, hipertensión secundaria, presión arterial anormal, encefalopatía hipertensiva, fluctuación de la presión arterial.

§ Incluye epistaxis, hemorragia vaginal, hematuria, sangrado gingival, metrorragia, hemorragia rectal, contusión, hematoquecia, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, hemorragia gastrointestinal, hemoptisis, hemorragia de las vías urinarias, hemorragia gastrointestinal baja, hemorragia bucal, petequias, hemorragia uterina, hemorragia anal, ampollas de sangre, hemorragia ocular, hematoma, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, melena, hemorragia en el lugar del estoma, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia de la herida, presencia de sangre en la orina; equimosis, hematemesis, hemorragia subcutánea, hematoma hepático, moretones en el lugar de inyección; hemorragia intestinal, hemorragia laríngea, hemorragia pulmonar, hematoma subdural, hemorragia umbilical, hematoma en el lugar de la punción del vaso.

¶ Incluye fatiga, astenia, malestar general, letargo.

Incluye diarrea, gastroenteritis.

‡ Incluye estomatitis, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis, eritema de la mucosa bucal, ulceración de la lengua.

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

‡ Incluye artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor de cuello, artritis, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor torácico no cardíaco, dolor en la mandíbula.

‡ Incluye disminución del apetito y saciedad temprana.

‡ Incluye proteinuria, presencia de proteína en la orina, hemoglobiuria.

‡ Incluye infección de las vías urinarias, cistitis, pielonefritis.

‡ Incluye síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema palmar, eritema plantar.

‡ Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción pustulosa, erupción papulosa, erupción vesicular, erupción en el lugar de aplicación.

Tabla 52: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio* y que se Presentaron en ≥ 20 % (Todos los Grados) o ≥ 3 % (Grados 3 y 4) de las Pacientes con Carcinoma de Endometrio en KEYNOTE-775

Prueba de Laboratorio [†]	Carcinoma de Endometrio (sin MSI-H o con pMMR)			
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib		Doxorrubicina o Paclitaxel	
	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados [‡] %	Grados 3 y 4 %
Química				
Hipertrigliceridemia	70	6	45	1.7
Hipoalbuminemia	60	2.7	42	1.6
Aumento de aspartato aminotransferasa	58	9	23	1.6
Hiperglucemia	58	8	45	4.4
Hipomagnesemia	53	6	32	3.8
Aumento de la alanina aminotransferasa	55	9	21	1.2
Hipercolesterolemia	53	3.2	23	0.7
Hiponatremia	46	15	28	7
Aumento de la fosfatasa alcalina	43	4.7	18	0.9
Hipocalcemia	40	4.7	21	1.9
Aumento de la lipasa	36	14	13	3.9
Aumento de la creatinina	35	4.7	18	1.9
Hipopotasemia	34	10	24	5
Hipofosfatemia	26	8	17	3.2
Aumento de la amilasa	25	7	8	1
Hiperpotasemia	23	2.4	12	1.2
Aumento de la creatinina cinasa	19	3.7	7	0
Aumento de la bilirrubina	18	3.6	6	1.6
Hematología				
Linfopenia	50	16	65	20
Trombocitopenia	50	8	30	4.7
Anemia	49	8	84	14
Leucopenia	43	3.5	83	43
Neutropenia	31	6	76	58
* Con al menos un aumento de 1 grado con respecto al inicio.				
† El porcentaje de la anormalidad de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio al inicio y al menos una posterior al inicio para cada parámetro: KEYTRUDA y lenvatinib (rango: de 263 a 340 pacientes) y doxorrubicina o paclitaxel (rango: de 240 a 322 pacientes).				
‡ Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.				

Como Agente Único para el Tratamiento del Carcinoma de Endometrio Avanzado con MSI-H o dMMR

Entre las 90 pacientes con carcinoma de endometrio con MSI-H o dMMR inscritas en KEYNOTE-158 [consulte Estudios Clínicos (14.17)] tratados con KEYTRUDA como agente único, la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 8.3 meses (rango: de 1 día a 26.9 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con carcinoma de endometrio fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer con TMB-H

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en 105 pacientes con cáncer con TMB-H inscritos en KEYNOTE-158 [consulte Estudios Clínicos (14.18)]. La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4.9 meses (rango: de 0.03 a 35.2 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer con TMB-H fueron similares a aquellas que se presentaron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como agente único.

cSCC

En los 159 pacientes con cSCC avanzado (recurrente o metastásico o enfermedad localmente avanzada) inscritos en KEYNOTE-629, [consulte Estudios Clínicos (14.19)], la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: de 1 día a 28.9 meses). No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anormalidades de laboratorio (grados 3 y 4) que se produjeron con una incidencia más alta incluyeron linfopenia (10 %) y disminución de los niveles de sodio (10 %).

TNBC

Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante del TNBC de Alto Riesgo en Etapa Inicial

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante (carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida) seguidos de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-522, un ensayo aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con TNBC de alto riesgo en etapa inicial, de diagnóstico reciente, sin tratamiento previo.

Un total de 778 pacientes en el grupo de KEYTRUDA recibieron al menos 1 dosis de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KEYTRUDA como tratamiento adyuvante después de la cirugía, en comparación con 389 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de placebo como tratamiento adyuvante después de la cirugía [consulte Estudios Clínicos (14.20)].

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 13.3 meses (rango: de 1 día a 21.9 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0.9 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluidas 1 de cada una de las siguientes: crisis suprarrenal, encefalitis autoinmunitaria, hepatitis, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar y sepsis en relación con síndrome de disfunción multiorgánica e infarto de miocardio.

En el 44 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (3.7 %), anemia (2.6 %) y neutropenia (2.2 %).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 %) que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA fueron un aumento de la ALT (2.7 %), aumento de la AST (1.5 %) y erupción cutánea (1 %). En el 57 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (26 %), trombocitopenia (6 %), aumento de ALT (6 %), aumento de AST (3.7 %), anemia (3.5 %), erupción cutánea (3.2 %), neutropenia febril (2.8 %), leucopenia (2.8 %), infección de las vías respiratorias superiores (2.6 %), pirexia (2.2 %) y fatiga (2.1 %).

En las Tablas 53 y 54, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-522.

Tabla 53: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-522

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia*/KEYTRUDA n = 778		Placebo con quimioterapia*/Placebo n = 389	
	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Fatiga [‡]	70	8	66	3.9
Pirexia	28	1.3	19	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	67	3.7	66	1.8
Estreñimiento	42	0	39	0.3
Diarrea	41	3.2	34	1.8
Estomatitis [§]	34	2.7	29	1
Vómitos	31	2.7	28	1.5
Dolor abdominal [¶]	24	0.5	23	0.8
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia	61	0	58	0
Erupción cutánea [#]	52	5	41	0.5
Sistema Nervioso				
Neuropatía periférica [‡]	41	3.3	42	2.3
Dolor de cabeza	30	0.5	29	1
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Artralgia	29	0.5	31	0.3
Mialgia	20	0.5	19	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos [‡]	26	0.1	24	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	23	0.9	17	0.3
Psiquiátricas				
Insomnio	21	0.5	19	0

* Quimioterapia: carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

‡ Incluye astenia, fatiga.

§ Incluye úlcera aftosa, queilitis, dolor labial, ulceración labial, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, erupción de la mucosa bucal, dolor bucal, estomatitis, ampollas en la lengua, ulceración de la lengua.

¶ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen y dolor abdominal a la palpación.

Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción por fármacos, eccema, erupción en el lugar de la incisión, erupción en el lugar de inyección, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, erupción rubeliforme, exfoliación de la piel, toxicidad de la piel, erupción cutánea tóxica, urticaria, erupción vasculítica, erupción viral

‡ Incluye neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica.

‡ Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

Tabla 54: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en el ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-522

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia†/KEYTRUDA		Placebo con quimioterapia†/Placebo	
	Todos los Grados† %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados† %	Grados 3 y 4 %
Hematología				
Anemia	97	22	96	19
Leucopenia	93	41	91	32
Neutropenia	88	62	89	62
Linfopenia	80	28	74	22
Trombocitopenia	58	11	57	9
Química				
Aumento de la ALT	71	9	69	4.6
Aumento de la AST	66	6	58	1.8
Hiperglucemia	65	5	62	2.8
Aumento de la fosfatasa alcalina	41	1	37	0.8
Hiponatremia	38	9	28	6
Hipoalbuminemia	36	1.2	30	1.5
Hipocalcemia	32	3.2	29	4.4
Hipopotasemia	32	6	24	2.8
Hipofosfatemia	23	6	18	4.5
Hipercalcemia	21	3	24	3.4

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA en combinación con quimioterapia seguido de KEYTRUDA como agente único (rango: de 759 a 777 pacientes) y placebo en combinación con quimioterapia seguido de placebo (rango: de 378 a 389 pacientes).

† Quimioterapia: carboplatino y paclitaxel seguidos de doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida.

‡ Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.0.

TNBC Metastásico o No Resecable Localmente Recurrente

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino se investigó en KEYNOTE-355, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1) y controlado con placebo, en pacientes con TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia en el contexto metastásico [consulte Estudios Clínicos (14.20)]. Un total de 596 pacientes (incluidos 34 pacientes de la preinclusión de seguridad) recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5.7 meses (rango: de 1 día a 33.0 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.5 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluso paro cardiorrespiratorio (0.7 %) y choque séptico (0.3 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes fueron neumonía (2.9 %), anemia (2.2 %) y trombocitopenia (2 %).

La administración de KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de KEYTRUDA (≥ 1 %) fueron un aumento de la ALT (2.2 %), aumento de la AST (1.5 %) y neumonitis (1.2 %). En el 50 % de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de KEYTRUDA. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de KEYTRUDA (≥ 2 %) fueron neutropenia (22 %), trombocitopenia (14 %), anemia (7 %), aumento de la ALT (6 %), leucopenia (5 %), aumento de la AST (5 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (3.9 %) y diarrea (2 %).

En las Tablas 55 y 56, se resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-355.

Tabla 55: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia en KEYNOTE-355

Reacción Adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia n = 596		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n = 281	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Fatiga [†]	48	5	49	4.3
Gastrointestinales				
Náuseas	44	1.7	47	1.8
Diarrea	28	1.8	23	1.8
Estreñimiento	28	0.5	27	0.4
Vómitos	26	2.7	22	3.2
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia	34	0.8	35	1.1
Erupción cutánea [‡]	26	2	16	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos [§]	23	0	20	0.4
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	0.8	14	0.4
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza [¶]	20	0.7	23	0.7

* Clasificadas según los CTCAE del NCI, v4.03.

[†] Incluye fatiga y astenia.

[‡] Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción macular, erupción papular, erupción de tipo mariposa, erupción eritematosa, erupción del párpado.

[§] Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

[¶] Incluye dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza tensional.

Tabla 56: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron respecto del Inicio y que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia en KEYNOTE-355

Prueba de Laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia	
	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %	Todos los Grados [†] %	Grados 3 y 4 %
Hematología				
Anemia	90	20	85	19
Leucopenia	85	39	86	39
Neutropenia	76	49	77	52
Linfopenia	70	26	70	19
Trombocitopenia	54	19	53	21
Química				
Aumento de la ALT	60	11	58	8
Aumento de la AST	57	9	55	6
Hiperglucemia	52	4.4	51	2.2
Hipoalbuminemia	37	2.2	32	2.2
Aumento de la fosfatasa alcalina	35	3.9	39	2.2
Hipocalcemia	29	3.3	27	1.8
Hiponatremia	28	5	26	6
Hipofosfatemia	21	7	18	4.8
Hipopotasemia	20	4.4	18	4.0

* La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían una medición de laboratorio al inicio y al menos una medición de laboratorio durante el estudio disponibles: KEYTRUDA + quimioterapia (rango: de 566 a 592 pacientes) y placebo + quimioterapia (rango: de 269 a 280 pacientes).

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.03.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar, de forma confiable, su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Gastrointestinal: Insuficiencia pancreática exocrina

Hepatobiliar: colangitis esclerosante

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos sobre seres humanos disponibles que informen del riesgo de toxicidad embriofetal. En los modelos de animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmunitaria materna al tejido fetal (*consulte Datos*). Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana atraviesa la placenta; por lo tanto, pembrolizumab puede ser transmitido de la madre al feto en gestación. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo estimado por antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

No se han realizado estudios de reproducción animal con KEYTRUDA para evaluar su efecto en la reproducción y en el desarrollo fetal. Una evaluación con base en la bibliografía de los efectos de la vía de PD-1 en la reproducción demostró que una función central de la vía de PD-1/PD-L1 consiste en preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunitaria materna al feto. En modelos de embarazo en murinos, se ha demostrado el bloqueo de la señalización de PD-L1 para inactivar la tolerancia al feto y para generar un aumento de muerte fetal; por lo tanto, los posibles riesgos de la administración de KEYTRUDA durante el embarazo incluyen mayores incidencias de aborto o mortinato. Como se informó en el material bibliográfico, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1 en las crías de estos animales; sin embargo, ocurrieron trastornos inmunomediados en los ratones knockout con PD-1. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal al pembrolizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o de alterar la respuesta inmunitaria normal.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de pembrolizumab en la leche humana o animal ni sobre sus efectos en el lactante amamantado o en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y de la exposición sistémica limitada a KEYTRUDA en los niños amamantados. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los niños amamantados, recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Prueba para la Detección del Embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de KEYTRUDA [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Métodos Anticonceptivos

KEYTRUDA puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5), Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis.

8.4 Uso Pediátrico

Se ha establecido la seguridad y efectividad de KEYTRUDA como agente único en pacientes pediátricos con melanoma, cHL, PMBCL, MCC, cáncer con MSI-H o dMMR, y cáncer con TMB-H. El uso de KEYTRUDA en pacientes pediátricos para estas indicaciones está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos de farmacocinética y seguridad adicionales en pacientes pediátricos [*consulte Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudios Clínicos (14.1, 14.5, 14.6, 14.8, 14.15, 14.18)*].

En KEYNOTE-051, 173 pacientes pediátricos (65 pacientes pediátricos de 6 meses a menores de 12 años y 108 pacientes pediátricos de 12 a 17 años) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos positivos para PD-L1 o MSI-H recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.1 meses (rango: de 1 día a 25 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa más alta del ≥ 10 % en pacientes pediátricos que en adultos incluyeron pirexia (33 %), vómitos (29 %), dolor de cabeza (25 %), dolor abdominal (23 %), recuento de linfocitos disminuido (13 %) y recuento de leucocitos disminuido (11 %). Las anomalías de laboratorio que ocurrieron a una tasa más alta del ≥ 10 % en pacientes pediátricos que en adultos fueron leucopenia (31 %), neutropenia (28 %), trombocitopenia (22 %) y anemia de grado 3 (17 %).

No se ha establecido la seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos en las otras indicaciones aprobadas [*consulte Indicaciones y Uso (1)*].

8.5 Uso Geriátrico

De 3781 pacientes con melanoma, NSCLC, HNSCC o cáncer urotelial que fueron tratados con KEYTRUDA en estudios clínicos, el 48 % tenía 65 años y más, y el 17 % tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De 389 pacientes adultos con cHL que recibieron tratamiento con KEYTRUDA en estudios clínicos, 46 (12 %) tenían 65 años o más. Los pacientes de 65 años y más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas graves (50 %) que los pacientes menores de 65 años (24 %). Los estudios clínicos de KEYTRUDA en cHL no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si la eficacia difiere en los pacientes más jóvenes.

De 506 pacientes adultos con NSCLC en estadio IB (T_{2a} ≥ 4 cm), II o IIIA después de la resección completa y la quimioterapia basada en platino que recibieron tratamiento con KEYTRUDA en KEYNOTE-091, 242 (48 %) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

De 596 pacientes adultos con TNBC que recibieron tratamiento con KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino en KEYNOTE-355, 137 (23 %) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De las 406 pacientes adultas con carcinoma de endometrio que fueron tratadas con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775, 201 (50 %) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 564 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin, el 44 % (n=247) tenían entre 65 y 74 años y el 26 % (n=144) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de 75 años o más tratados con KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin experimentaron una mayor incidencia de reacciones adversas fatales que los pacientes más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas fatales fue del 4 % en pacientes menores de 75 años y del 7 % en pacientes mayores de 75 años.

De los 432 pacientes aleatorios tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib en el ensayo de KEYNOTE-426, el 40 % tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes.

De 292 pacientes adultos con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 que fueron tratados con KEYTRUDA en combinación con QRT en KEYNOTE-A18, 42 (14 %) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Pembrolizumab es un anticuerpo bloqueador del receptor 1 de muerte programada (PD-1). Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG4 kappa con un peso molecular aproximado de 149 kDa. Pembrolizumab es producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante técnicas recombinantes.

KEYTRUDA (pembrolizumab) para inyección es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a levemente opalescente y de incolora a amarilla pálida para uso intravenoso. Cada vial contiene 100 mg de pembrolizumab en 4 ml de solución. Cada 1 ml de solución contiene 25 mg de pembrolizumab y se formula en: L-histidina (1.55 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), sacarosa (70 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

La unión de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1 encontrado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citocinas. La sobreexpresión de los ligandos PD-1 ocurre en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición del control inmunitario activo de células T de los tumores. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, al liberar la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumores en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 generó una disminución en el crecimiento tumoral.

En modelos de tumores en ratones singénicos, el tratamiento combinado de un anticuerpo bloqueador de PD-1 y un inhibidor de la cinasa, lenvatinib, disminuyó los macrófagos asociados al tumor, aumentó los linfocitos T citotóxicos activados y redujo el crecimiento del tumor en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado.

12.2 Farmacodinámica

No existen relaciones de exposición-respuesta clínicamente significativas para la eficacia o seguridad en dosis de pembrolizumab de 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas, independientemente del tipo de cáncer. No existen relaciones de exposición-respuesta clínicamente significativas para la eficacia o seguridad con dosis de pembrolizumab de 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas y de 400 mg cada 6 semanas en pacientes con tumores sólidos, según los datos observados en pacientes adultos con melanoma. No se han caracterizado completamente las relaciones de exposición-respuesta para la eficacia o seguridad en dosis de pembrolizumab de 400 mg cada 6 semanas en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico o linfoma mediastínico de células B grandes.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó mediante un análisis de PK de la población con datos de la concentración recolectados de 2993 pacientes con diversos tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

Las concentraciones del equilibrio estacionario de pembrolizumab se alcanzaron antes de las 16 semanas de las dosis repetidas con un régimen cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue de 2.1 veces. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), la concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) y el área por debajo de la concentración plasmática frente a la curva de tiempo en el equilibrio estacionario (AUC_{ss} [área bajo la curva]) de pembrolizumab aumentó de forma proporcional a la dosis en la determinación de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Distribución

El valor de la media geométrica (% de coeficiente de variación [CV]) para el volumen de distribución en equilibrio estacionario es de 6.0 l (20 %).

Eliminación

La depuración de pembrolizumab (% de CV) es aproximadamente un 23 % menor [media geométrica, 195 ml/día (40 %)] en equilibrio estacionario que la depuración después de la primera dosis [252 ml/día (37 %)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente importante. La semivida terminal ($t_{1/2}$) es de 22 días (32 %).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante en la depuración (CL) de pembrolizumab: edad (rango: 15 a 94 años), sexo, origen étnico (89 % eran Blancos), insuficiencia renal (TFGe ≥ 15 ml/min/1.73 m²), insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina total ≤ 3 veces el límite superior de lo normal [ULN] y cualquier AST), o carga tumoral. Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el límite superior de lo normal [ULN] y cualquier AST) sobre la farmacocinética de pembrolizumab.

Pacientes Pediátricos: Las concentraciones de pembrolizumab con dosis en función del peso de 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (de 10 meses a 17 años) son similares a las de los adultos con la misma dosis.

12.6 Immunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos antifármaco (ADA, *anti-drug antibody*) depende mucho de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones relevantes de la incidencia del ADA en los estudios descritos en esta sección con la incidencia del ADA en otros estudios, incluidos aquellos de KEYTRUDA o de otros productos de pembrolizumab.

Las concentraciones mínimas de pembrolizumab interfieren con los resultados de los análisis de electroquimioluminiscencia (ECL); por consiguiente, se realizó un análisis de subgrupo en los pacientes tratados con KEYTRUDA con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de ADA.

En estudios clínicos con pacientes tratados con KEYTRUDA en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas, o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 27 (2.1 %) de 1,289 pacientes evaluables tuvieron un resultado positivo para los anticuerpos antipembrolizumab emergentes del tratamiento; 6 (0.5 %) de los pacientes tenían anticuerpos neutralizantes contra el pembrolizumab. No se identificaron efectos clínicamente significativos de ADA sobre la farmacocinética de pembrolizumab o sobre el riesgo de reacciones a la infusión. Debido a la baja incidencia de ADA, se desconoce el efecto de estos ADA sobre la eficacia de KEYTRUDA.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de pembrolizumab para la carcinogenicidad o la genotoxicidad.

No se han realizado estudios de fertilidad con pembrolizumab. En estudios de toxicología de dosis repetidas de 1 mes y 6 meses de duración realizados en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos; sin embargo, la mayoría de los animales en estos estudios no eran maduros sexualmente.

13.2 Toxicología o Farmacología Animal

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1/PD-L1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y una mejoría en las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout con PD-1 infectados con *Mycobacterium tuberculosis* exhiben una marcada disminución en la supervivencia en comparación con controles de tipo natural, que se correlacionan con un aumento en la proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. También se demostró que el bloqueo de PD-1 mediante un anticuerpo anti-PD-1 en primates exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout PD-1 y PD-L1 y los ratones que reciben anticuerpos bloqueadores de PD-L1 también mostraron una disminución de la supervivencia después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica. La administración de pembrolizumab en chimpancés con infección por hepatitis B crónica natural generó que dos de cuatro animales experimentaran un aumento considerable en los niveles séricos de ALT, AST y GGT, que continuaron durante al menos 1 mes después de la discontinuación de pembrolizumab.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Melanoma

Melanoma sin Tratamiento Previo con Ipilimumab

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-006 (NCT01866319), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado con tratamiento activo en 834 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o para recibir 4 dosis de ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, a menos que se discontinuase de forma anticipada debido a evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con evolución de la enfermedad podían recibir dosis adicionales del tratamiento a menos que la evolución de la enfermedad fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente, ocurriera con un deterioro del estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con estudios de imágenes repetidos. La aleatorización se estratificó en función de la línea de terapia (0 frente a 1), PS según la escala del ECOG (0 frente a 1) y expresión de PD-L1 (≥ 1 % de células tumorales [positivas] frente a < 1 % de células tumorales [negativas]) según un análisis solo para uso experimental (IUO). Los requisitos de elegibilidad clave fueron melanoma no resecable o metastásico; no haber recibido tratamiento previo con ipilimumab y no más de un tratamiento sistémico previo para el melanoma metastásico. Los pacientes con melanoma con mutación positiva en BRAF V600E no debían haber recibido terapia previa con inhibidores de BRAF. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria, una afección médica que requería inmunosupresión, hipersensibilidad previa grave a otros anticuerpos monoclonales, e infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, y cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia sin progresión (PFS; según lo evaluado por una revisión central independiente a ciego [BICR] que utilizó los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano]). Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 62 años (rango: de 18 a 89), el 60 % era de sexo masculino, el 98 % eran Blancos, el 66 % no había recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica, el 69 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0, el 80 % tenía melanoma positivo para PD-L1, el 18 % tenía melanoma negativo para PD-L1 y el 2 % tenía un estado de PD-L1 desconocido determinado mediante el análisis solo para uso experimental (IUO), el 65 % tenía enfermedad en estadio M1c, el 68 % tenía un valor normal de LDH, el 36 % tenía melanoma con mutación positiva en BRAF informada y el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebral. De los pacientes con melanoma con mutación positiva en BRAF, 139 (46 %) habían sido tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

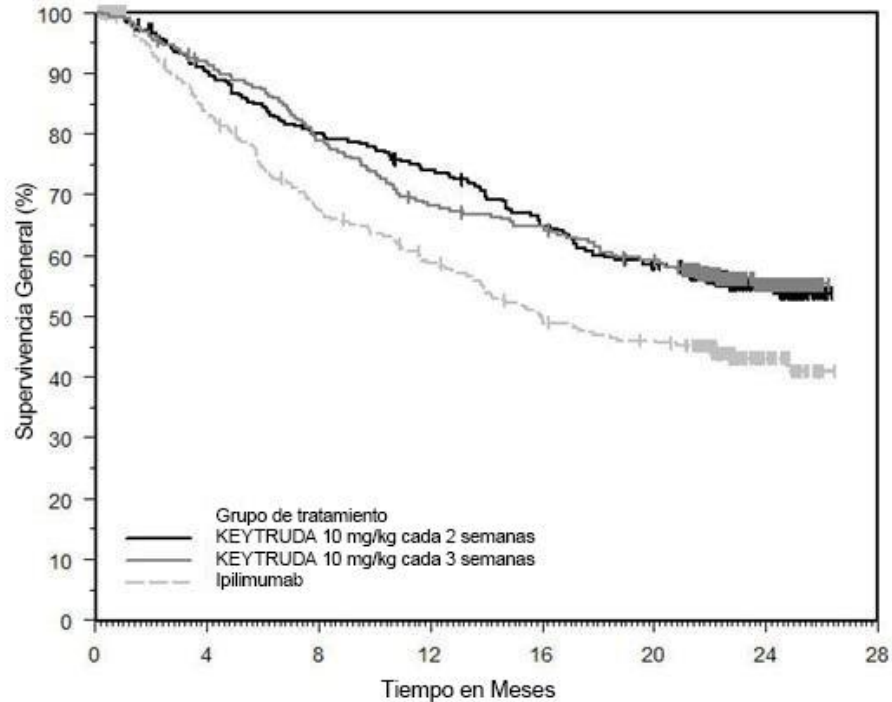
El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA en comparación con ipilimumab. De los 91 pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas con una respuesta objetiva, las duraciones de la respuesta variaron de 1.4+ a 8.1+ meses. De los 94 pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas con una respuesta objetiva, las duraciones de la respuesta variaron de 1.4+ a 8.2+ meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 57 y en la Figura 1.

Tabla 57: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-006

Criterio de valoración	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n = 277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n = 278
OS			
Muertes (%)	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.004	<0.001	---
PFS según BICR			
Eventos (%)	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
Valor de p(orden logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
Mejor respuesta objetiva mediante BICR			
ORR (CI del 95 %)	33 % (27, 39)	34 % (28, 40)	12 % (8, 16)
Tasa de respuesta completa	6 %	5 %	1 %
Tasa de respuesta parcial	27 %	29 %	10 %

* Razón de riesgos (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Figura 1: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-006*



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

* Basada en el análisis final con un seguimiento adicional de 9 meses (total de 383 muertes según se especificó previamente en el protocolo).

Melanoma Refractario a Ipilimumab

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-002 (NCT01704287), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), controlado con tratamiento activo en 540 pacientes aleatorizados para recibir una de dos dosis de KEYTRUDA de forma ciega o la quimioterapia de elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia elegido por el investigador: dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (26 %), temozolomida 200 mg/m² por vía oral una vez al día durante 5 días cada 28 días (25 %), AUC de carboplatino 6 mg/ml/min por vía intravenosa más paclitaxel 225 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas durante cuatro ciclos y,

luego, AUC de carboplatino 5 mg/ml/min más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas (25 %), paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (16 %) o AUC de carboplatino 5 o 6 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas (8 %). La aleatorización se estratificó en función del PS según la escala del ECOG (0 frente a 1), los niveles de LDH (normal frente a elevados [≥ 110 % del ULN]) y el estado de mutación en BRAF V600 (de tipo natural [WT] o V600E). El ensayo incluyó a los pacientes con melanoma no resecable o metastásico con evolución de la enfermedad; refractario con dos o más dosis de ipilimumab (3 mg/kg o más) y, si la mutación en BRAF V600 era positiva, un inhibidor de BRAF o MEK; y evolución de la enfermedad dentro de las 24 semanas después de la última dosis de ipilimumab. El ensayo excluyó a los pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta alcanzar una toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente, ocurriera con un deterioro en el estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con estudios de imágenes repetidos; hasta que se retirara el consentimiento; o hasta que el médico decidiera suspender la terapia del paciente. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, y cada 12 semanas a partir de entonces. A los pacientes que recibían quimioterapia y que experimentaron el progreso de la enfermedad se les ofreció KEYTRUDA. Los resultados de eficacia principales fueron la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y la DoR.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 62 años (rango: de 15 a 89), el 43 % tenía 65 años o más; el 61 % era de sexo masculino y el 98 % eran Blancos y el 55 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 45 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 23 % de los pacientes presentaba mutación positiva en BRAF V600, el 40 % tenía LDH elevada al inicio, el 82 % tenía enfermedad en estadio M1c y el 73 % había recibido dos o más tratamientos previos para la enfermedad avanzada o metastásica.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA en comparación con el grupo de control. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre KEYTRUDA 2 mg/kg y quimioterapia o entre KEYTRUDA 10 mg/kg y quimioterapia en el análisis de OS, en el cual el 55 % de los pacientes que habían sido aleatorizados a recibir quimioterapia habían sido cambiados a recibir KEYTRUDA. De los 38 pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA 2 mg/kg con una respuesta objetiva, las duraciones de la respuesta variaron de 1.3+ a 11.5+ meses. De los 46 pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA 10 mg/kg con una respuesta objetiva, las duraciones de la respuesta variaron de 1.1+ a 11.1+ meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 58 y en la Figura 2.

Tabla 58: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-002

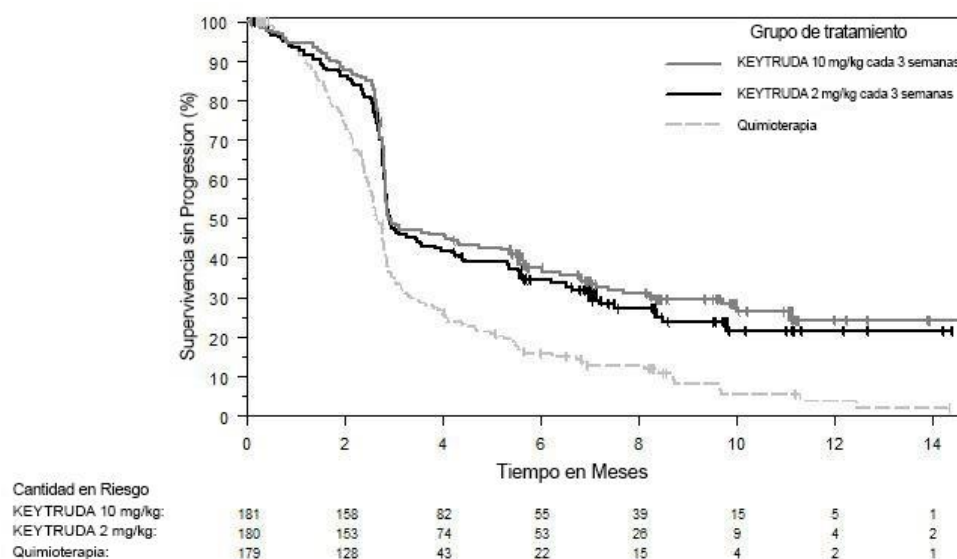
Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n = 180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n = 181	Quimioterapia n = 179
PFS			
Cantidad de Eventos, n (%)	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Progreso, n (%)	105 (58 %)	107 (59 %)	134 (75 %)
Muerte, n (%)	24 (13 %)	19 (10 %)	21 (12 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
OS[†]			
Muertes (%)	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.117	0.011 [‡]	---
Mediana en meses (CI del 95 %)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
Tasa de Respuesta Objetiva			
ORR (CI del 95 %)	21 % (15, 28)	25 % (19, 32)	4 % (2, 9)
Tasa de respuesta completa	2 %	3 %	0 %
Tasa de respuesta parcial	19 %	23 %	4 %

* Razón de riesgos (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Con seguimiento adicional de 18 meses después del análisis de PFS.

‡ No estadísticamente significativo en comparación con el nivel de significación ajustado por multiplicidad de 0.01.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-002



Tratamiento Adyuvante del Melanoma en Estadio IIB o IIC Resecado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-716 (NCT03553836), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con melanoma en estadio IIIB o IIIC completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg o la dosis pediátrica (≥ 12 años) de KEYTRUDA 2 mg/kg por vía intravenosa (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año, hasta la recurrencia de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estadio T según la 8.^a edición del AJCC (>2.0 - 4.0 mm con ulceración frente a >4.0 mm sin ulceración más allá de la resección). Los pacientes no deben haber recibido tratamiento previo para el melanoma más allá de la resección quirúrgica completa para su melanoma antes del ingreso en el estudio. La medición del resultado de eficacia principal fue la supervivencia sin recurrencia (RFS) (definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia [recurrencia distante o local, en tránsito o regional en los ganglios linfáticos] o la muerte, lo que ocurriera primero), según lo evaluado

por el investigador. Los melanomas primarios nuevos se excluyeron de la definición de RFS. La supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS), definida como la diseminación del tumor a órganos o ganglios linfáticos distantes, fue una medida de eficacia adicional. Los pacientes se sometieron a estudios de diagnóstico por imágenes cada seis meses durante un año desde la aleatorización, cada 6 meses del año 2 al año 4 y luego una vez en el año 5 desde la aleatorización o hasta la recurrencia, lo que ocurriera primero.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 61 años (rango: de 16 a 87), el 39 % tenía 65 años o más; el 60 % era de sexo masculino; el 98 % eran Blancos; y el 93 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 7 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El sesenta y cuatro por ciento estaba en estadio IIB y el 35 % estaba en estadio IIC.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la RFS y DMFS para los pacientes aleatorizados al grupo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 59 y en la Figura 3.

Tabla 59: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-716

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 487	Placebo n = 489
RFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	54 (11 %)	82 (17 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (22.6, NA)	NA (NA, NA)
Razón de riesgos ^{*,†} (CI del 95 %)	0.65 (0.46, 0.92)	
Valor de p [‡]	0.0132 [‡]	
DMFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	63 (13 %)	95 (19 %)
Mediana en meses (95 % CI)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Razón de riesgos ^{*,†} (95 % CI)	0.64 (0.47, 0.88)	
Valor de p [‡]	0.0058 [§]	

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

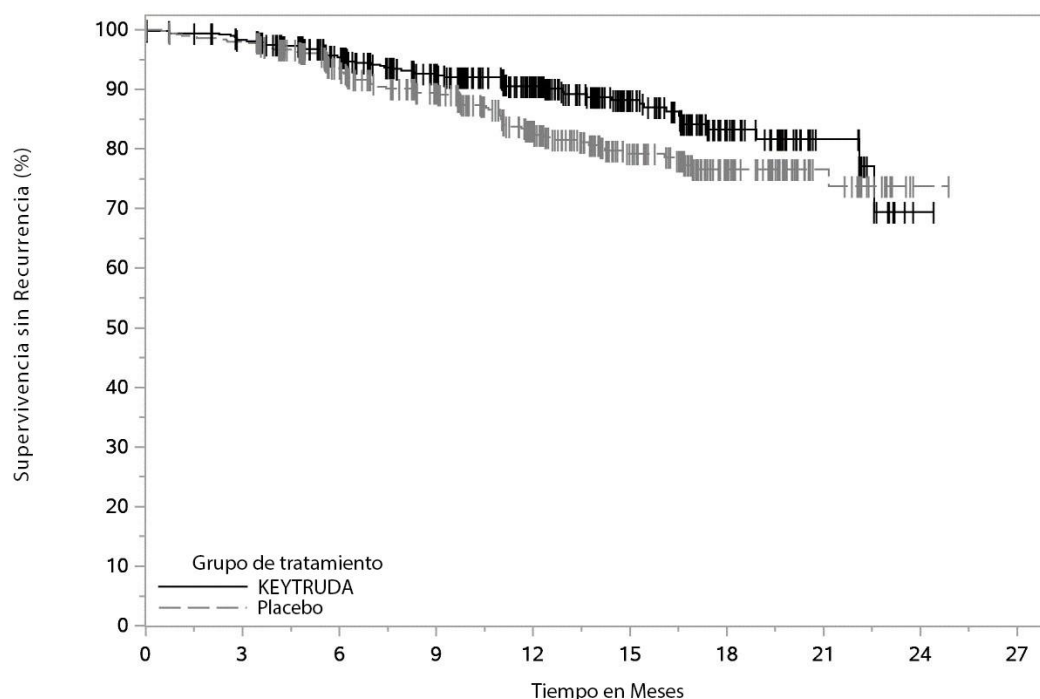
† Según una prueba del orden logarítmico estratificada por estadio según la 8.ª edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC).

‡ El valor de p se compara con 0.0202 del valor asignado a alfa para este análisis provisorio.

§ El valor de p se compara con 0.0256 del valor asignado a alfa para este análisis provisorio.

NA = no se alcanzó.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Recurrencia en KEYNOTE-716



Cantidad en Riesgo

KEYTRUDA	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
Placebo	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

Tratamiento Adyuvante del Melanoma en Estadio III Resecado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-054 (NCT02362594), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis >1 mm en los ganglios linfáticos), IIIB o IIIC completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año, hasta la recurrencia de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por estadio (1 a 3 ganglios linfáticos positivos IIIA frente a IIIB frente a IIIC frente a ≥ 4 ganglios linfáticos positivos IIIC) según la 7.ª edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) y según la región geográfica (América del Norte, países de Europa, Australia y otros países, según fueron designados). Los pacientes deben haberse sometido a una disección de ganglios linfáticos y, si estaba indicado, a radioterapia en el plazo de las 13 semanas anteriores a comenzar el tratamiento. La medición del resultado de eficacia principal fue la supervivencia sin recurrencia (RFS) en la población total y en la población con tumores positivos para PD-L1, según lo evaluado por el investigador; la RFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o distante) o la muerte, lo que ocurriera primero. Los melanomas primarios nuevos se excluyeron de la definición de RFS. La DMFS en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos fueron medidas del resultado de eficacia adicionales. La DMFS se definió como la diseminación del tumor a órganos o ganglios linfáticos distantes. Los pacientes fueron sometidos a estudios de diagnóstico por imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los dos primeros años y luego cada 6 meses desde el año 3 a 5, y, luego, anualmente.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 54 años (rango: de 19 a 88), el 25 % tenía 65 años o más; el 62 % era de sexo masculino y el 94 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 6 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 16 % de los pacientes presentaron estadio IIIA; el 46 %, estadio IIIB; el 18 %, estadio IIIC (1 a 3 ganglios linfáticos positivos); y el 20 %, estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos); el 50 % era positivo para la mutación en BRAF V600 y el 44 % presentaba BRAF sin mutaciones; y el 84 % tenían melanoma positivo para PD-L1 con TPS ≥ 1 %, de acuerdo con un ensayo de IUO.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la RFS y DMFS para los pacientes aleatorizados al grupo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 60 y en la Figura 4.

Tabla 60: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-054

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 514	Placebo n = 505
RFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	135 (26 %)	216 (43 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA	20.4 (16.2, NA)
Razón de riesgos ^{*,†} (CI del 95 %)	0.57 (0.46, 0.70)	
Valor de p [†] (orden logarítmico)	<0.001 [‡]	
DMFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	173 (34 %)	245 (49 %)
Mediana en meses (95 % CI)	NA (49.6, NA)	40.0 (27.7, NA)
Razón de riesgos ^{*,†} (95 % CI)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor de p [†] (orden logarítmico)	<0.0001 [§]	

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Estratificado por estadio según la 7.ª edición del AJCC.

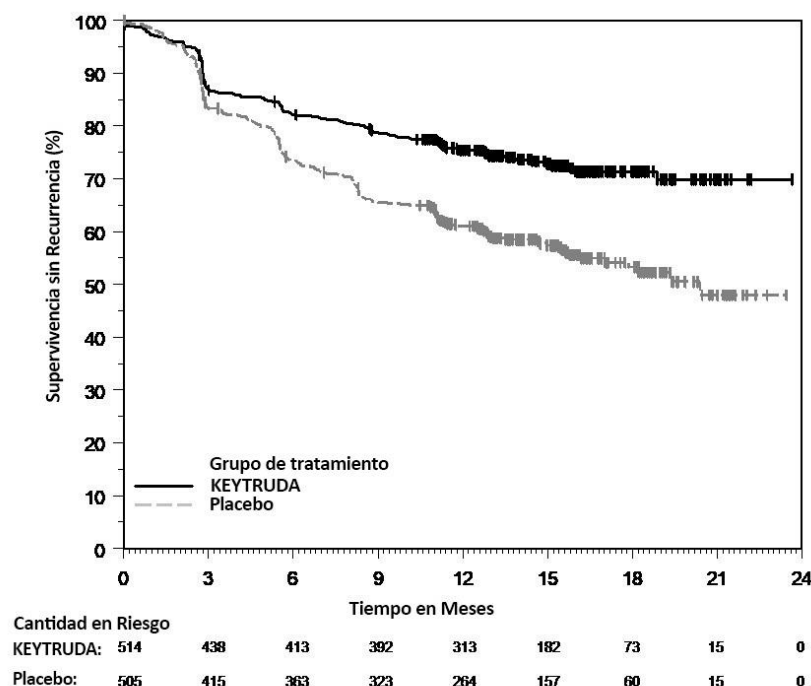
‡ El valor de p se compara con 0.016 del valor asignado a alfa para este análisis provisorio.

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

NA = no se alcanzó.

En el caso de los pacientes con tumores positivos para PD-L1, la razón de riesgos (HR) de la RFS fue de 0.54 (CI del 95 %: 0.42, 0.69); $p < 0.0001$. Para los pacientes con tumores PD-L1 positivos, la HR de la DMFS fue de 0.61 (IC 95%: 0.49, 0.76); $p < 0.0001$. Se observó la relación entre la RFS y la DMFS, y el beneficio de KEYTRUDA, en comparación con el placebo, independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Recurrencia en KEYNOTE-054



14.2 Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Tratamiento de primera línea para el NSCLC no escamoso metastásico con quimioterapia con pemetrexed y platino

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed se investigó en KEYNOTE-189 (NCT02578680), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento activo, llevado a cabo en 616 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en quienes no hubo mutaciones

tumorales genéticas en EGFR o ALK. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó por el estado de tabaquismo (nunca fumó frente a exfumador/fumador actual) y la elección de platino (cisplatino frente a carboplatino) y el estado de PD-L1 del tumor (TPS <1 % [negativo] frente a TPS ≥1 %). Los pacientes se aleatorizaron (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o AUC de carboplatino 5 mg/ml/min por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o AUC de carboplatino 5 mg/ml/min por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST versión 1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) según lo determinado por el investigador, una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. A los pacientes aleatorizados a placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como único agente al momento de la evolución de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó en la Semana 6, la Semana 12 y cada 9 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 64 años (rango: de 34 a 84), el 49 % tenía 65 años o más, el 59 % era de sexo masculino, el 94 % eran Blancos y el 3 % eran Asiáticos, el 56 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1 y el 18 % tenía antecedentes de metástasis cerebral. El 31 % de los pacientes tuvieron la expresión tumoral de PD-L1 (TPS) <1 % [negativa]. El 72 % recibió carboplatino y el 12 % nunca había sido fumador. Un total de 85 pacientes en el grupo de placebo y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1 en el momento de la evolución de la enfermedad.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con platino y pemetrexed en comparación con el placebo, quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia con platino. En la Tabla 61 y en la Figura 5, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-189.

Tabla 61: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-189

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n = 410	Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n = 206
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	127 (31 %)	108 (52 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.49 (0.38, 0.64)	
Valor de p [†]	<0.0001	
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	245 (60 %)	166 (81 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (CI del 95 %)	48 % (43, 53)	19 % (14, 25)
Respuesta completa	0.5 %	0.5 %
Respuesta parcial	47 %	18 %
Valor de p [§]	<0.0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† En función de una prueba del orden logarítmico estratificada.

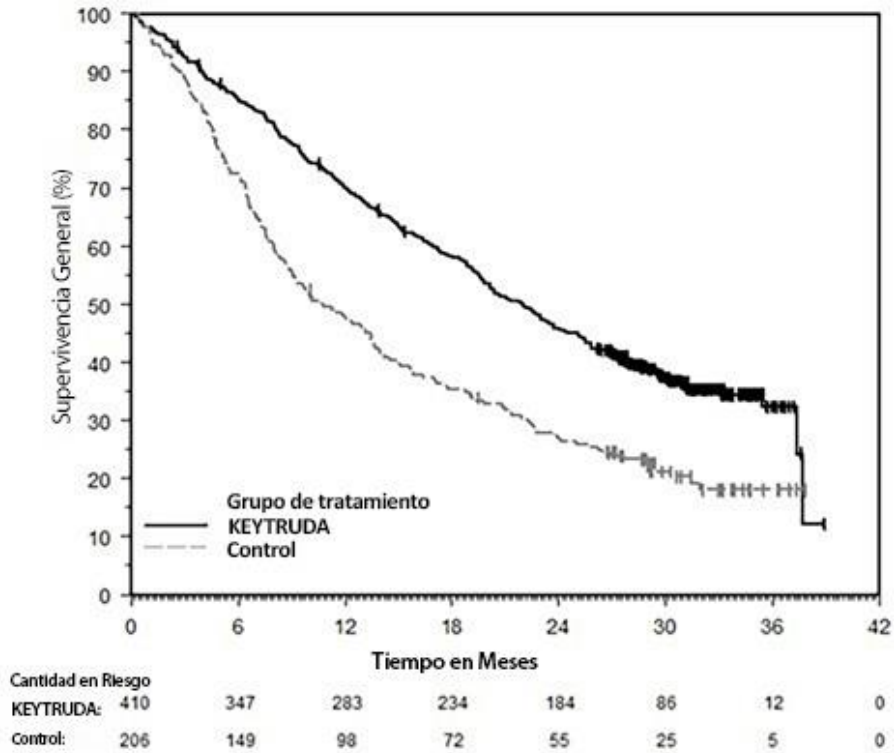
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

§ Según el método Miettinen y Nurminen estratificado por el estado de PD-L1, la quimioterapia con base en platino y el estado de tabaquismo.

NA = no se alcanzó.

En el análisis final de la OS especificado en el protocolo, la mediana en el grupo de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino fue de 22.0 meses (CI del 95 %: 19.5; 24.5) en comparación con 10.6 meses (CI del 95 %: 8.7; 13.6) en el grupo de placebo con pemetrexed y quimioterapia con platino, con una HR de 0.56 (CI del 95 %: 0.46; 0.69).

Figura 5: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-189*



*En función del análisis de la OS final especificado en el protocolo.

Tratamiento de primera línea para el NSCLC escamoso metastásico con quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas se investigó en KEYNOTE-407 (NCT02775435), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 559 pacientes con NSCLC escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó por el estado de PD-L1 del tumor (TPS <1 % [negativo] frente a TPS ≥1 %), la elección de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, y la región geográfica (Asia oriental frente a otra región diferente de Asia oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa:

- KEYTRUDA 200 mg y AUC de carboplatino 6 mg/ml/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y paclitaxel 200 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Placebo y AUC de carboplatino 6 mg/ml/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y paclitaxel 200 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o paclitaxel unido a proteínas 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST versión 1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) según lo determinado por una BICR, una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. A los pacientes aleatorizados al grupo de placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único al

momento de la evolución de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la Semana 18, cada 9 semanas hasta la Semana 45 y cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la PFS y la ORR, según lo evaluado por una BICR conforme a los RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y la OS. Una medición de resultados de eficacia adicional fue la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 65 años (rango: 29 a 88), el 55 % tenía 65 años o más, el 81 % era de sexo masculino, el 77 % eran Blancos, el 71 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1, y el 8 % tenía antecedentes de metástasis cerebral. El 35 % de los pacientes tuvo la expresión tumoral de PD-L1 (TPS) <1 %; el 19 % era de la región de Asia oriental y el 60 % recibió paclitaxel.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo con quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas. En la Tabla 62 y en la Figura 6, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-407.

Tabla 62: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-407

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteínas n = 278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteínas n = 281
OS		
Cantidad de eventos (%)	85 (31 %)	120 (43 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor de p [†]	0.0017	
PFS		
Cantidad de eventos (%)	152 (55 %)	197 (70 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p [†]	<0.0001	
	n = 101	n = 103
Tasa de Respuesta Objetiva[‡]		
ORR (CI del 95 %)	58 % (48, 68)	35 % (26, 45)
Diferencia (CI del 95 %)	23.6 % (9.9, 36.4)	
Valor de p [§]	0.0008	
Duración de la Respuesta[‡]		
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	7.2 (2.4, 12.4+)	4.9 (2.0, 12.4+)

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† En función de una prueba del orden logarítmico estratificada.

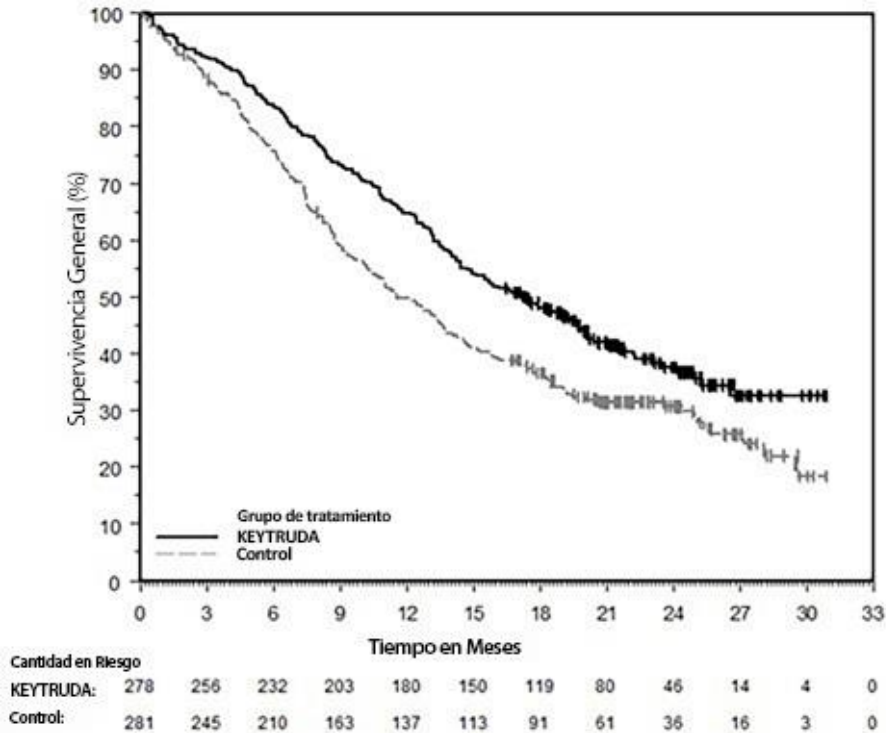
‡ El análisis principal de la ORR y el análisis de la DoR se llevaron a cabo en los primeros 204 pacientes inscritos.

§ En función de una prueba estratificada de Miettinen-Nurminen.

NE = no estimable.

En el análisis final de la OS especificado en el protocolo, la mediana en el grupo de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o quimioterapia unida a proteínas de paclitaxel fue de 17.1 meses (CI del 95 %: 14.4, 19.9) en comparación con 11.6 meses (CI del 95 %: 10.1, 13.7) en el grupo de placebo con quimioterapia con base en carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, con una HR de 0.71 (CI del 95 %: 0.58, 0.88).

Figura 6: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-407*



*En función del análisis de la OS final especificado en el protocolo.

Tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico como agente único

KEYNOTE-042

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-042 (NCT02220894), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con tratamiento activo llevado a cabo en 1274 pacientes con NSCLC en estadio III, que no eran candidatos para la resección quirúrgica ni para la quimiorradioterapia definitiva, o pacientes con NSCLC metastásico. Solo fueron elegibles los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (TPS ≥ 1 %) mediante un análisis de inmunohistoquímica en el que se usó el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. No eran elegibles los pacientes con alteraciones tumorales genéticas en EGFR o ALK, enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento, una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación en la región torácica dentro de las 26 semanas anteriores al inicio del estudio. La aleatorización se estratificó en función del PS según la escala del ECOG (0 frente a 1), de la histología (escamoso frente a no escamoso), de la región geográfica (Asia oriental frente a otras regiones diferentes a Asia oriental) y de la expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50 % frente a TPS del 1 % al 49 %). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia con base en platino elegido por el investigador:

- Pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas y AUC de carboplatino 5 a 6 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 durante un máximo de 6 ciclos seguidos de pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas opcional para los pacientes con histologías no escamosas.
- Paclitaxel 200 mg/m² cada 3 semanas y AUC de carboplatino 5 a 6 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 durante un máximo de 6 ciclos seguidos de pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas opcional para los pacientes con histologías no escamosas.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. El tratamiento con KEYTRUDA podía reiniciarse en el momento de la evolución de la enfermedad posterior y administrarse durante un máximo de 12 meses. La evaluación

del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. La medición del resultado de eficacia principal fue la OS en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS ≥ 50 %, el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS ≥ 20 % y la población general con NSCLC con TPS ≥ 1 %. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS y la ORR en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS ≥ 50 %, en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS ≥ 20 % y en la población general con NSCLC con TPS ≥ 1 %, según lo evaluado por una BICR conforme a los RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 63 años (rango: de 25 a 90), el 45 % tenía 65 años o más, el 71 % era de sexo masculino, el 64 % eran Blancos, el 30 % eran Asiáticos y el 2 % eran Negros. El 19 % eran Hispanos o Latinos. El 69 % presentaba un PS según la escala del ECOG de 1, el 39 % presentaba carcinoma de células escamosas y 61 % histología no escamosa; el 87 % tenía enfermedad M1 y el 13 % presentaba estadio IIIA (2 %) o estadio IIIB (11 %) y no eran candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva según la evaluación del investigador; y el 5 % presentaba metástasis cerebral tratada en el inicio. El 47 % de los pacientes presentaban NSCLC con TPS ≥ 50 % y el 53 %, NSCLC con TPS del 1 % al 49 %.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes (PD-L1 TPS ≥ 50 %, TPS ≥ 20 %, TPS ≥ 1 %) aleatorizados para recibir KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. En la Tabla 63 y en la Figura 7, se resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50 % y en todos los pacientes aleatorizados con TPS ≥ 1 %.

Tabla 63: Resultados de Eficacia de Todos los Pacientes Aleatorizados (TPS ≥ 1 % y TPS ≥ 50 %) en KEYNOTE-042

Criterio de valoración	TPS ≥ 1 %		TPS ≥ 50 %	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 637	Quimioterapia n = 637	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 299	Quimioterapia n = 300
OS				
Cantidad de eventos (%)	371 (58 %)	438 (69 %)	157 (53 %)	199 (66 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)	20.0 (15.4, 24.9)	12.2 (10.4, 14.2)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.81 (0.71, 0.93)		0.69 (0.56, 0.85)	
Valor de p [†]	0.0036		0.0006	
PFS				
Cantidad de eventos (%)	507 (80 %)	506 (79 %)	221 (74 %)	233 (78 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	5.4 (4.3, 6.2)	6.5 (6.3, 7.0)	6.9 (5.9, 9.0)	6.4 (6.1, 6.9)
Razón de riesgos*. ‡ (CI del 95 %)	1.07 (0.94, 1.21)		0.82 (0.68, 0.99)	
Valor de p [†]	.‡		NS [§]	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR [†] (CI del 95 %)	27 % (24, 31)	27 % (23, 30)	39 % (33.9, 45.3)	32 % (26.8, 37.6)
Tasa de respuesta completa	0.5 %	0.5 %	0.7 %	0.3 %
Tasa de respuesta parcial	27 %	26 %	39 %	32 %
Duración de la Respuesta				
% con duración ≥ 12 meses [¶]	47 %	16 %	42 %	17 %
% con duración ≥ 18 meses [¶]	26 %	6 %	25 %	5 %

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† En función de una prueba del orden logarítmico estratificada, en comparación con un límite de valor de p de 0.0291.

‡ No se evaluó para determinar su significación estadística como resultado del procedimiento de prueba secuencial para los criterios de valoración secundarios.

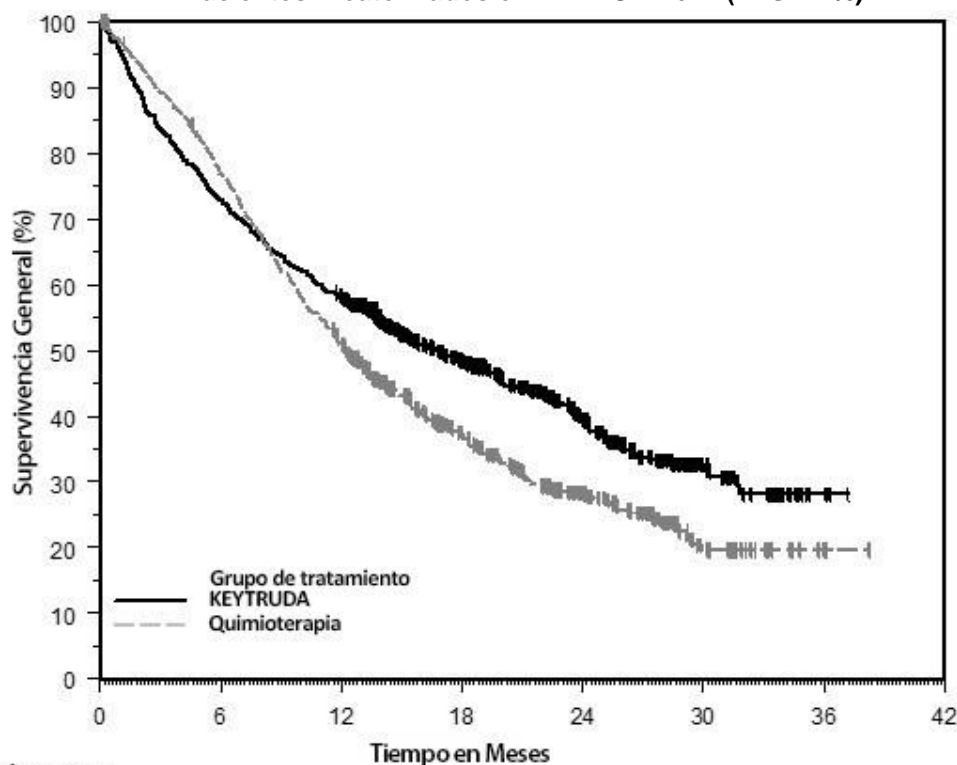
§ No significativo en comparación con un límite de valor de p de 0.0291.

¶ Según lo observado en la duración de la respuesta.

Los resultados de todas las mediciones de resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con NSCLC con PD-L1 con TPS ≥ 20 % fueron intermedios entre los resultados de aquellos con PD-L1 con TPS ≥ 1 % y aquellos con PD-L1 con TPS ≥ 50 %. En un análisis exploratorio de subgrupos

especificados previamente para pacientes con NSCLC con TPS del 1 % al 49 %, la mediana de la OS fue de 13.4 meses (CI del 95 %: 10.7, 18.2) para el grupo de pembrolizumab y 12.1 meses (CI del 95 %: 11.0, 14.0) en el grupo de quimioterapia, con una HR de 0.92 (CI del 95 %: 0.77, 1.11).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General en todos los Pacientes Aleatorizados en KEYNOTE-042 (TPS ≥ 1 %)



Cantidad en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	637	463	365	214	112	35	2	0
Quimioterapia	637	485	316	166	88	24	1	0

KEYNOTE-024

También se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-024 (NCT02142738), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con tratamiento activo en 305 pacientes con NSCLC metastásico que no habían sido tratados previamente. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, a excepción de que solamente eran elegibles los pacientes cuyos tumores tenían una alta expresión de PD-L1 (TPS del 50 % o más) según un análisis de inmunohistoquímica que utilizaba el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o alguno de los siguientes regimenes de quimioterapia basada en platino elegido por el investigador:

- Pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas y AUC de carboplatino 5 a 6 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguido de pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas opcional para los pacientes con histologías no escamosas.
- Pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas y cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguido de pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas opcional para los pacientes con histologías no escamosas.
- Gemcitabina 1250 mg/m² los Días 1 y 8, y cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 durante 4 a 6 ciclos;
- Gemcitabina 1250 mg/m² los Días 1 y 8, y AUC de carboplatino 5 a 6 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- Paclitaxel 200 mg/m² cada 3 semanas y AUC de carboplatino 5 a 6 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguidos de un mantenimiento de pemetrexed opcional (para las histologías no escamosas).

A los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento de la evolución de la enfermedad.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fue la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la OS y la ORR, según lo evaluado por la BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 65 años (rango: 33 a 90), el 54 % tenía 65 años o más, el 61 % era de sexo masculino, el 82 % eran Blancos y el 15 % eran Asiáticos, el 65 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1, el 18 % tenía histología escamosa y el 82 % tenía histología no escamosa, y el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebral. Un total de 66 pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron KEYTRUDA al momento de la evolución de la enfermedad.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS y en la OS para los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. En la Tabla 64 y en la Figura 8, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-024.

Tabla 64: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-024

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 154	Quimioterapia n = 151
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	73 (47 %)	116 (77 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.50 (0.37, 0.68)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0.001	
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	44 (29 %)	64 (42 %)
Mediana en meses (CI del 95 %) [†]	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.005 [‡]	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (CI del 95 %)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
Tasa de respuesta completa	4 %	1 %
Tasa de respuesta parcial	41 %	27 %
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	0.001	
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	NA (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

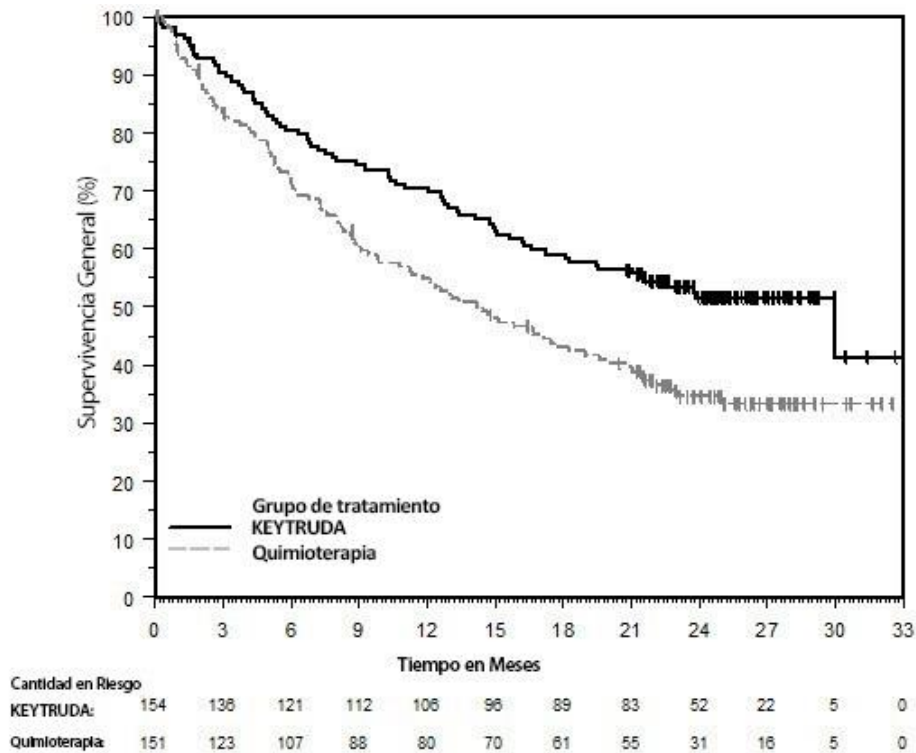
* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado para el análisis provisional.

[†] En función del análisis de la OS final especificado en el protocolo realizado en 169 eventos, que se presentaron 14 meses después del análisis provisional.

[‡] El valor de p se compara con 0.0118 del valor asignado a alfa para el análisis provisional.

NA = no se alcanzó.

Figura 8: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-024*



*En función del análisis de la OS final especificado en el protocolo realizado en 169 eventos, que se presentaron 14 meses después del análisis provisional.

NSCLC tratado previamente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-010 (NCT01905657), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con tratamiento activo, realizado en 1033 pacientes con NSCLC metastásico que presentaban evolución de la enfermedad luego de quimioterapia basada en platino y, si correspondía, terapia dirigida para las mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK. Los pacientes elegibles tenían expresión de PD-L1 con TPS del 1 % o mayor de acuerdo con un análisis de inmunohistoquímica que utilizaba el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria, una afección médica que requería inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó en función de la expresión tumoral de PD-L1 (expresión de PD-L1 con TPS ≥ 50 % frente a expresión de PD-L1 con TPS = 1 % al 49 %), PS según la escala del ECOG (0 frente a 1) y región geográfica (Asia oriental frente a regiones diferentes a Asia oriental). Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) para recibir KEYTRUDA 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, KEYTRUDA 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o docetaxel por vía intravenosa 75 mg/m² cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad. Los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA podían continuar hasta la evolución de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente, se presentara con un deterioro del estado general o se confirmara el progreso a las 4 a 6 semanas con estudios de imágenes repetidos, o durante un máximo de 24 meses sin evolución de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por la BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50 % y en la población general con TPS ≥ 1 %. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50 % y en la población general con TPS ≥ 1 %.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 63 años (rango: 20 a 88), el 42 % tenía 65 años o más; el 61 % era de sexo masculino; el 72 % eran Blancos y el 21 % eran Asiáticos; el 66 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; el 43 % tenía alta expresión tumoral de PD-L1; el 21 % tenía histología escamosa, el 70 % tenía histología no escamosa y el 8 % tenía histología combinada, otra o desconocida; el 91 % tenía enfermedad metastásica (M1); el 15 % tenía antecedentes de metástasis cerebral; y el 8 % y el 1 % presentaban mutaciones genéticas en EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido terapia previa con un régimen doble de platino, el 29 % recibió dos o más terapias previas para la enfermedad metastásica.

En las Tablas 65 y 66, y en la Figura 9, se resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de la población con TPS ≥ 50 % y en todos los pacientes, respectivamente.

Tabla 65: Resultados de Eficacia del Subgrupo de Pacientes con TPS ≥ 50 % en KEYNOTE-010

Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n = 139	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n = 151	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n = 152
OS			
Muertes (%)	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
PFS			
Eventos (%)	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
Tasa de Respuesta Objetiva			
ORR [†] (CI del 95 %)	30 % (23, 39)	29 % (22, 37)	8 % (4, 13)
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	NA (0.7+, 16.8+)	NA (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)

* Razón de riesgos (KEYTRUDA frente a docetaxel) según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales.

NA = no se alcanzó

Tabla 66: Resultados de Eficacia de Todos los Pacientes Aleatorizados (TPS ≥ 1 %) en KEYNOTE-010

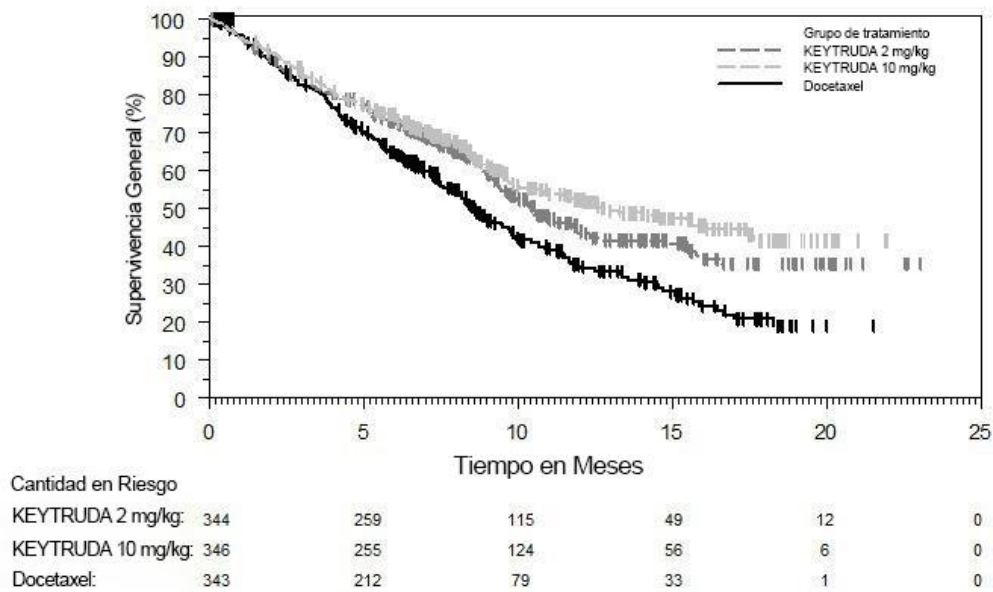
Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n = 344	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n = 346	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n = 343
OS			
Muertes (%)	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0.001	<0.001	---
PFS			
Eventos (%)	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.068	0.005	---
Tasa de Respuesta Objetiva			
ORR [†] (CI del 95 %)	18 % (14, 23)	19 % (15, 23)	9 % (7, 13)
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	NA (0.7+, 20.1+)	NA (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

* Razón de riesgos (KEYTRUDA frente a docetaxel) según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales.

NA = no se alcanzó

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General en todos los Pacientes Aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1 %)



Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del NSCLC resecable

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-671 (NCT03425643), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 797 pacientes con NSCLC en etapa II, IIIA o IIIB (N2) no tratado y resecable según la octava edición del AJCC. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento, una afección médica que requirió inmunosupresión o antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis que requirió esteroides. La aleatorización se estratificó por estadio (II vs. III), expresión PD-L1 del tumor (TPS ≥ 50 % o < 50 %), histología (escamosa vs. no escamosa) y región geográfica (Asia Oriental vs. no pertenecientes a Asia oriental).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Tratamiento del Grupo A: KEYTRUDA neoadyuvante 200 mg el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² el Día 1 o gemcitabina 1,000 mg/m² los Día 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Dentro de las 4 a 12 semanas posteriores a la cirugía, se administraron 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas durante un máximo de 13 ciclos.
- Tratamiento del Grupo B: placebo neoadyuvante el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² el Día 1 o gemcitabina 1,000 mg/m² los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta por 4 ciclos. Entre 4 y 12 semanas después de la cirugía, se administró placebo cada 3 semanas durante un máximo de 13 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa. El tratamiento con KEYTRUDA o placebo continuó hasta completar el tratamiento (17 ciclos), evolución de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva, enfermedad recurrente en la fase adyuvante, evolución de la enfermedad para aquellos que no se sometieron a cirugía o tuvieron una resección incompleta y entraron en la fase adyuvante, o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio, en la Semana 7 y en la Semana 13 en la fase neoadyuvante y dentro de las 4 semanas previas al inicio de la fase adyuvante. 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 luego cada 6 meses.

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

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la OS y la supervivencia libre de eventos (EFS) evaluada por el investigador. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la tasa de respuesta patológica mayor (mPR) según lo evaluado mediante una revisión patológica independiente y ciega.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 64 años (rango: 26 a 83); el 45 % tenía 65 años o más y el 7 % tenía 75 años o más; el 71 % era de sexo masculino; el 61 % eran blancos, el 31 % eran asiáticos, el 2 % eran negros, el 4 % eran de raza no informada; el 9 % eran hispanos o latinos; el 63 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 37 % tenía un PS según la escala de ECOG de 1. El 30 % tenía enfermedad en etapa II y el 70 % tenía enfermedad en etapa III; el 33 % tenía TPS \geq 50 % y el 67 % tenía TPS <50 %; el 43 % tenía tumores con histología escamosa y el 57 % tenía tumores con histología no escamosa; el 31 % eran de la región de Asia Oriental.

El 81 % de los pacientes en el grupo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contiene platino recibieron cirugía definitiva en comparación con el 76 % de los pacientes en el grupo de placebo en combinación con quimioterapia que contiene platino.

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

En la Tabla 67 y en la Figura 10 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-671.

Tabla 67: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-671

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia/KEYTRUDA n=397	Placebo con quimioterapia/placebo n=400
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	110 (28 %)	144 (36 %)
Mediana en meses* (IC del 95 %)	NA (NA, NA)	52.4 (45.7, NA)
Índice de riesgos [†] (IC del 95 %)	0.72 (0.56, 0.93)	
Valor de p ^{‡,§}	0.0103	
EFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	139 (35 %)	205 (51 %)
Mediana en meses* (IC del 95 %)	NA (34.1, NA)	17.0 (14.3, 22.0)
Índice de riesgos [†] (IC del 95 %)	0.58 (0.46, 0.72)	
Valor de p ^{‡,§}	<0.0001	

* Basado en la estimación de Kaplan-Meier

† Basado en el modelo de regresión de Cox con tratamiento como covariable estratificado por estadio, expresión de PD-L1 del tumor, histología y región geográfica.

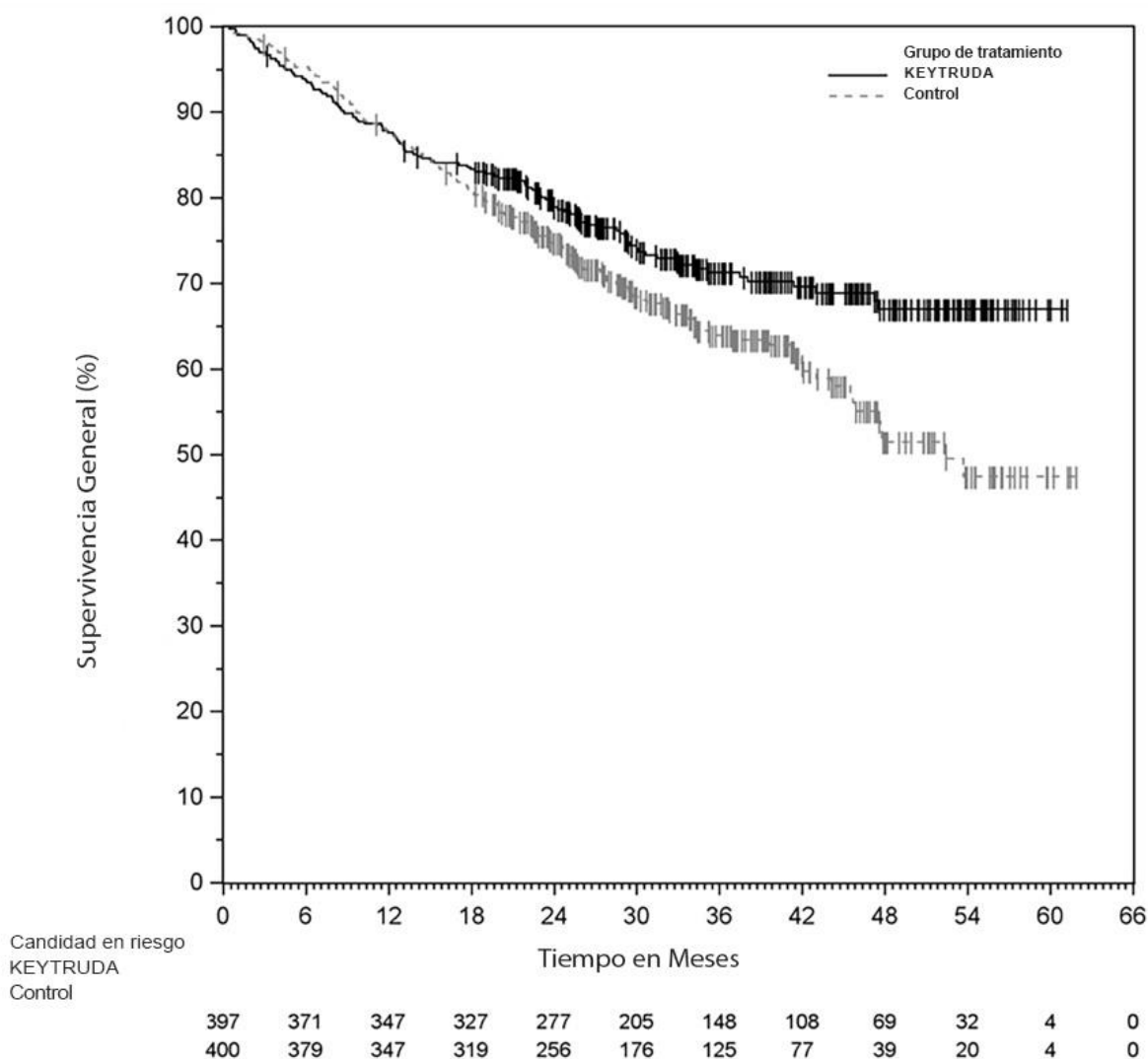
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado

§ En comparación con un límite de valor p bilateral de 0.0109

¶ En comparación con un límite de valor p bilateral de 0.0092

NA = no se alcanzó

Figura 10: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-671



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

Tratamiento adyuvante del NSCLC reseado

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-091 (NCT02504372), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo realizado en 1177 pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA completamente reseado según la 7ª edición de la AJCC. Los pacientes no habían recibido radioterapia neoadyuvante ni quimioterapia. La quimioterapia adyuvante de hasta 4 ciclos era opcional. Los pacientes no eran elegibles si padecían una enfermedad autoinmune activa, estaban en tratamiento con agentes inmunosupresores crónicos o tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis. La aleatorización se estratificó por estadio (IB vs. II vs. IIIA), recepción de quimioterapia adyuvante (sí vs. no), estado de PD-L1 (TPS < 1 % [negativo] vs. TPS 1-49 % vs. TPS ≥ 50 %) y región geográfica (Europa occidental vs. Europa oriental vs. Asia vs. Resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por el investigador, la toxicidad inaceptable o hasta un año. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 12 semanas durante el primer año, luego cada 6 meses durante los años 2 y 3, y después de forma anual hasta el año 5. Después del año 5, se realizaron pruebas de imagen de acuerdo con las normas de tratamiento locales. La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (disease-free survival, DFS) evaluada por el investigador. Otra medida de eficacia fue la OS.

De 1177 pacientes aleatorizados, 1010 (86 %) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de la resección. Entre estos 1010 pacientes, la mediana de edad era de 64 años (rango: 35 a 84), 49 % de 65 años o más; 68 % varones; 77 % blancos, 18 % asiáticos; 86 % fumadores o ex fumadores; y 39 % con ECOG PS de 1. El 11 % tenía enfermedad en estadio IB, el 57 % en estadio II y el 31 % en estadio IIIA. El 39 % tenía TPS PD-L1 <1 % (negativo), el 33 % tenía TPS 1-49 % y el 28 % tenía TPS ≥50 %. El 52 % procedía de Europa occidental, el 20 % de Europa oriental, el 17 % de Asia y el 11 % del resto del mundo.

El ensayo cumplió su criterio de valoración principal, y demostró una mejora estadísticamente significativa de la DFS en la población general de los pacientes asignados al azar al grupo de KEYTRUDA en comparación con los pacientes asignados al azar al grupo de placebo. En un análisis exploratorio de subgrupos de los 167 pacientes (14 %) que no recibieron quimioterapia adyuvante, el HR de la DFS fue de 1.25 (CI del 95 %: 0.76; 2.05). Los resultados de OS no fueron maduros, con solo un 42 % de eventos de OS preespecificados en la población global.

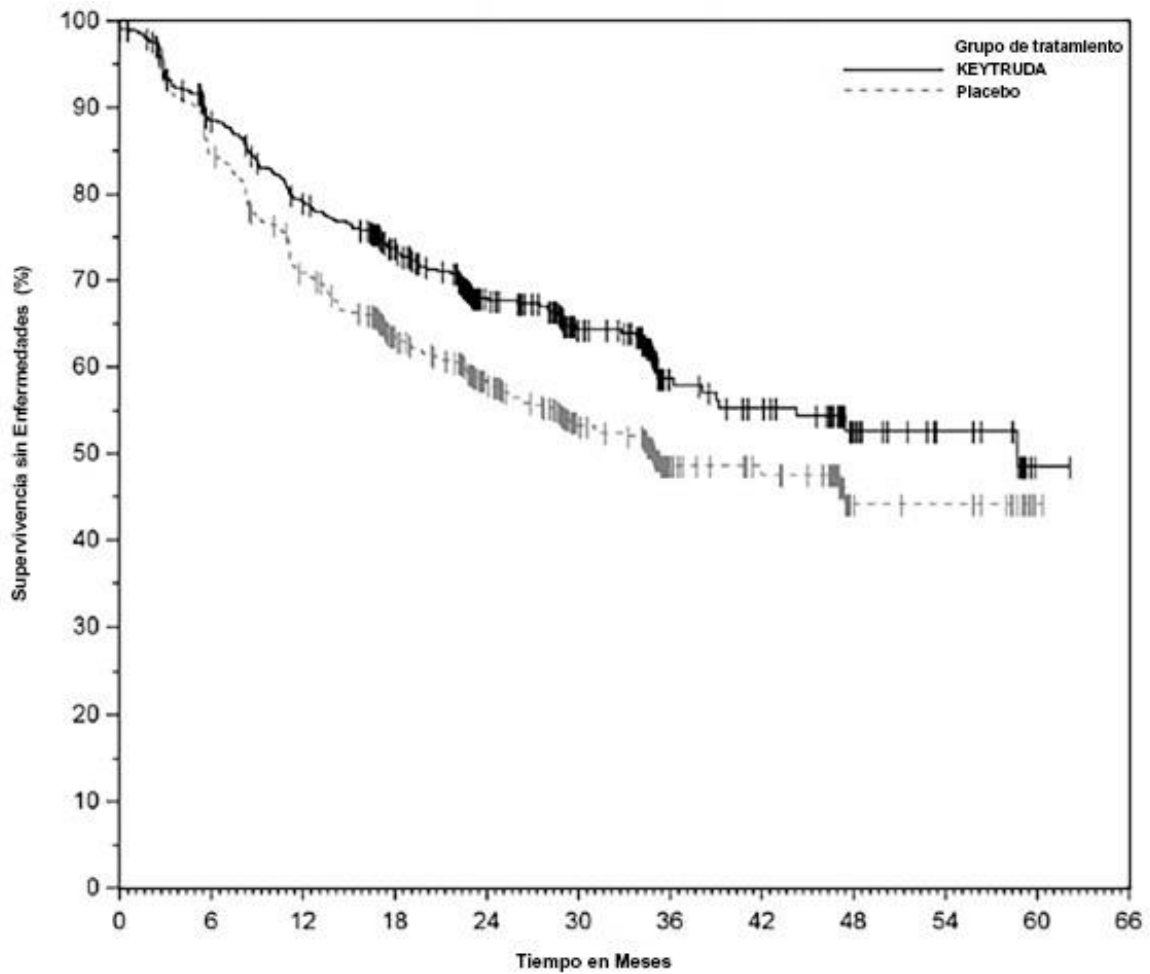
La Tabla 68 y la Figura 11 resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-091 en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

Tabla 68: Resultados de eficacia de KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=506	Placebo n=504
DFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	177 (35 %)	231 (46 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	58.7 (39.2, NA)	34.9 (28.6, NA)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.73 (0.60, 0.89)	

* Según el modelo de regresión de Cox univariante no estratificado
NA = no se alcanzó

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad en KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante



Cantidad en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
KEYTRUDA	506	422	372	308	227	158	71	61	27	16	1	0
Placebo	504	422	349	272	206	134	58	47	17	15	1	0

14.3 Mesotelioma Pleural Maligno

Tratamiento de primera línea para el mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico no resecable con quimioterapia con pemetrexed y platino

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-483 (NCT02784171), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento activo, que incluyó a 440 pacientes con MPM avanzado o metastásico no resecable y que no habían recibido anteriormente terapia sistémica para la enfermedad avanzada/metastásica. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. La aleatorización se estratificó según el subtipo histológico (epitelioide o no epitelioide). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa:

- KEYTRUDA 200 mg con pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos.

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

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 70 años (77 % de 65 años o más); 76 % hombres; 79 % blancos, 21 % raza no informada o desconocida; 2 % hispanos o latinos; y 53 % estado funcional ECOG de 1. El 78 % tenía histología epitelioide y el 22 % tenía histología no epitelioide; el 60 % tenía tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 y el 30 % tenía tumores con PD-L1 CPS < 1 .

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en pacientes asignados aleatoriamente para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con pacientes asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia sola. En la Tabla 69 y en la Figura 12 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-483.

Tabla 69: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-483

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

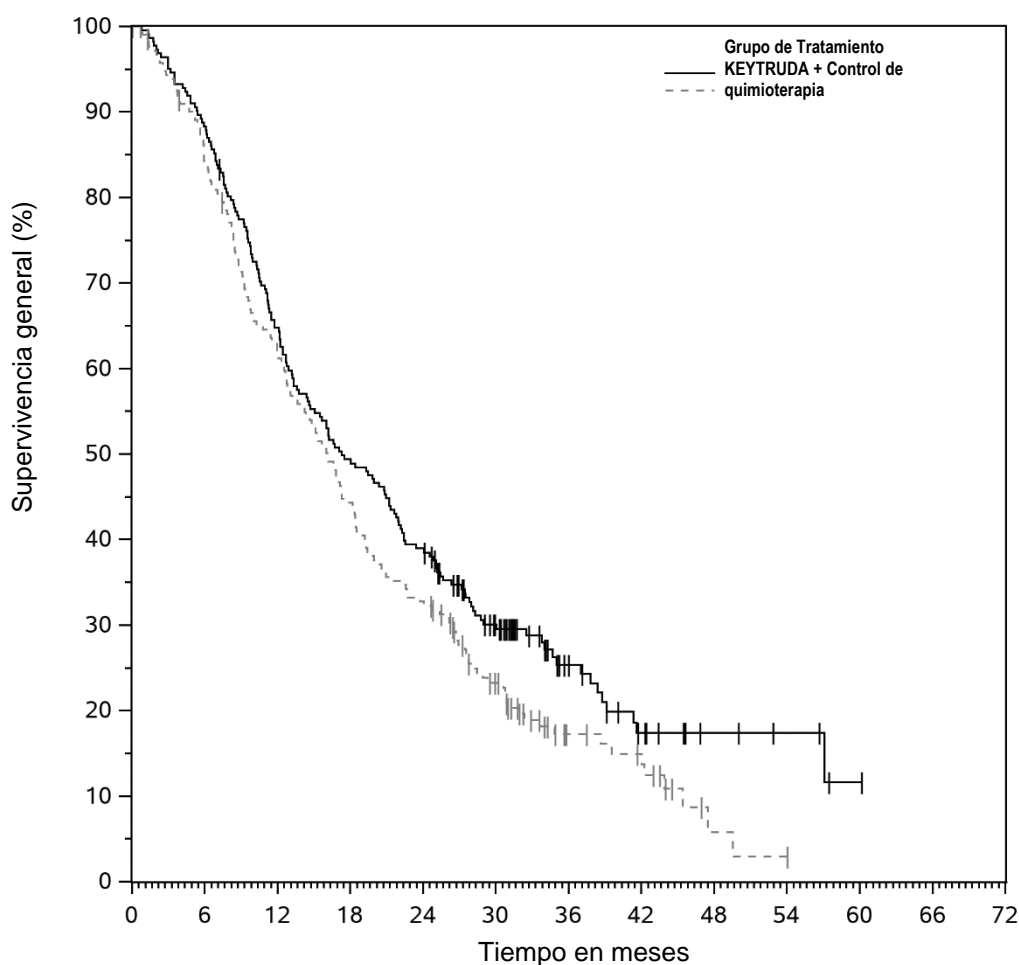
* Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Según la prueba de orden logarítmico estratificado.

‡ Según el método de Miettinen y Nurminen estratificado según el subtipo histológico al momento de la aleatorización (epitelioide o no epitelioide).

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

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



Cantidad en riesgo

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

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

14.4 Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Tratamiento de primera línea para el HNSCC metastásico o no resecable, recurrente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-048 (NCT02358031), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con tratamiento activo llevado a cabo en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica o con enfermedad recurrente que fueron considerados incurables con terapias locales. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requería terapia sistémica en el plazo de los dos años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por la expresión tumoral de PD-L1 (TPS ≥ 50 % o < 50 %) de acuerdo con el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, estado de VPH según IHC p16 (positivo o negativo) y PS según la escala del ECOG (0 frente a 1). Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas
- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas y FU 1000 mg/m²/día como una infusión intravenosa continua a lo largo de 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)
- Cetuximab 400 mg/m² por vía intravenosa como dosis inicial, luego 250 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana, AUC de carboplatino 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas y FU 1000 mg/m²/día como una infusión intravenosa continua a lo largo de 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU).

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida según RECIST v1.1, determinada por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. La evaluación del estado del tumor se realizó en la Semana 9, luego cada 6 semanas durante el primer año y cada 9 semanas hasta los 24 meses. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado de PD-L1 del tumor de los pacientes de acuerdo con la CPS, para la cual se utilizó el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx con las muestras del tumor utilizadas para la aleatorización.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por la BICR conforme a RECIST v1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), analizadas de forma secuencial en el subgrupo de pacientes con CPS ≥20, el subgrupo de pacientes con CPS ≥1 y en la población general.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 61 años (rango: de 20 a 94), el 36 % tenía 65 años o más, el 83 % era de sexo masculino, el 73 % eran Blancos, el 20 % eran Asiáticos y el 2.4 % eran Negros, el 61 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1 y el 79 % eran exfumadores/fumadores. El 22 % de los tumores de los pacientes eran positivos para el VPH, el 23 % tenía PD-L1 con TPS ≥50 % y el 95 % tenía enfermedad en estadio IV (Estadio IVA 19 %, Estadio IVB 6 % y Estadio IVC 70 %). El 85 % de los tumores de los pacientes presentaban expresión de PD-L1 con CPS ≥1 y el 43 % presentaba CPS ≥20.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con quimioterapia, en un análisis provisorio preespecificado en la población general. En la Tabla 70 y en la Figura 13, se resumen los resultados de eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Tabla 70: Resultados de Eficacia* de KEYTRUDA más Platino/Fluorouracilo en KEYNOTE-048

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

* Resultados de un análisis provisorio preespecificado.

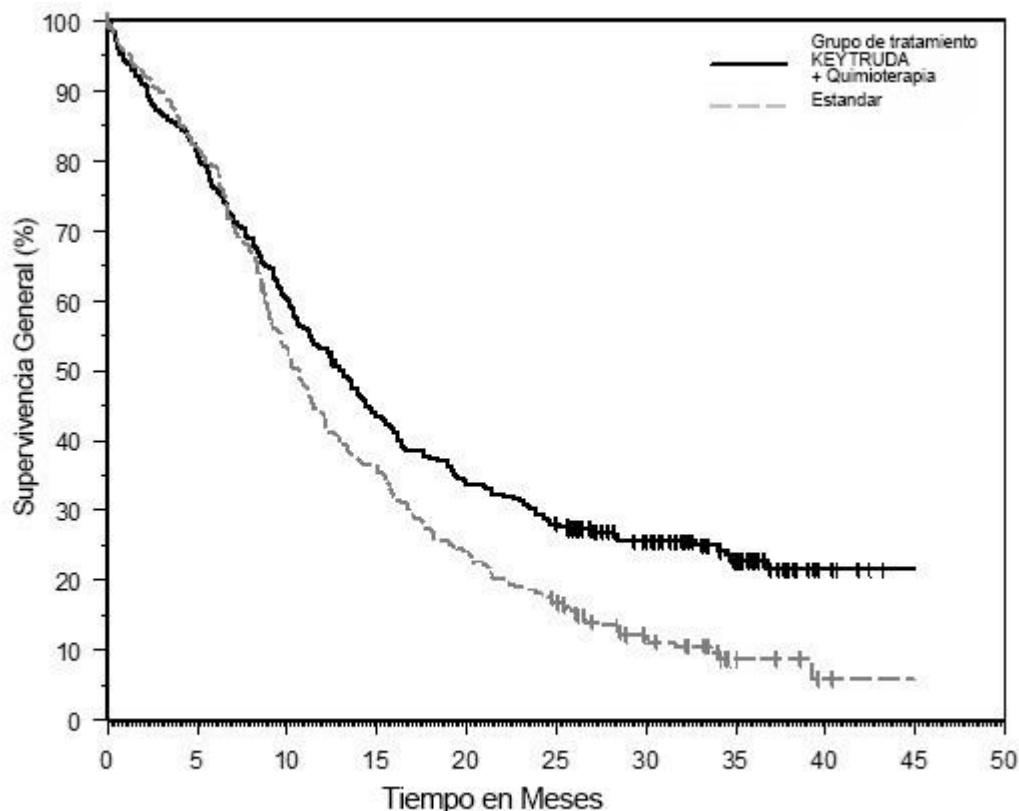
[†] En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[‡] En función de la prueba del orden logarítmico estratificada.

[§] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

En el análisis final de OS preespecificado para la población ITT, la razón de riesgos fue 0.72 (CI del 95 %: 0.60, 0.87). Además, KEYNOTE-048 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los subgrupos de pacientes con CPS de PD-L1 ≥ 1 (HR = 0.65, CI del 95 %: 0.53, 0.80) y CPS ≥ 20 (HR = 0.60, CI del 95 %: 0.45, 0.82).

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General de KEYTRUDA más Platino/Fluorouracilo en KEYNOTE-048*



Cantidad en Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
KEYTRUDA + Quimioterapia:	281	227	169	122	94	77	55	29	5	0	0
Estandar:	278	227	147	100	66	45	23	6	1	0	0

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

El ensayo también demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 con CPS ≥ 1 aleatorizados para recibir KEYTRUDA como agente único en comparación con aquellos aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis provisorio preespecificado. En el momento de los análisis provisorios y finales, no hubo una diferencia significativa en la OS entre el grupo de KEYTRUDA como agente único y el grupo de control para la población general.

En la Tabla 71, se resumen los resultados de eficacia de KEYTRUDA como agente único en los subgrupos de pacientes con HNSCC con CPS ≥ 1 y HNSCC con CPS ≥ 20 . En la Figura 14, se resumen los resultados de la OS en el subgrupo de pacientes con HNSCC con CPS ≥ 1 .

Tabla 71: Resultados* de Eficacia de KEYTRUDA como Agente Único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20)

Criterio de valoración	CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 257	Cetuximab Platino FU n = 255	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 133	Cetuximab Platino FU n = 122
OS				
Cantidad de eventos (%)	177 (69 %)	206 (81 %)	82 (62 %)	95 (78 %)
Mediana en meses (CI 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)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	0.78 (0.64, 0.96)		0.61 (0.45, 0.83)	
Valor de p [‡]	0.0171		0.0015	
PFS				
Cantidad de eventos (%)	225 (88 %)	231 (91 %)	113 (85 %)	111 (91 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 5.8)	3.4 (3.2, 3.8)	5.0 (4.8, 6.2)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	1.15 (0.95, 1.38)		0.97 (0.74, 1.27)	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR [§] (CI del 95 %)	19 % (14.5, 24.4)	35 % (29.1, 41.1)	23 % (16.4, 31.4)	36 % (27.6, 45.3)
Tasa de respuesta completa	5 %	3 %	8 %	3 %
Tasa de respuesta parcial	14 %	32 %	16 %	33 %
Duración de la Respuesta				
Mediana en meses (rango)	20.9 (1.5+, 34.8+)	4.5 (1.2+, 28.6+)	20.9 (2.7, 34.8+)	4.2 (1.2+, 22.3+)

* Resultados de un análisis provisorio preespecificado.

[†] En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

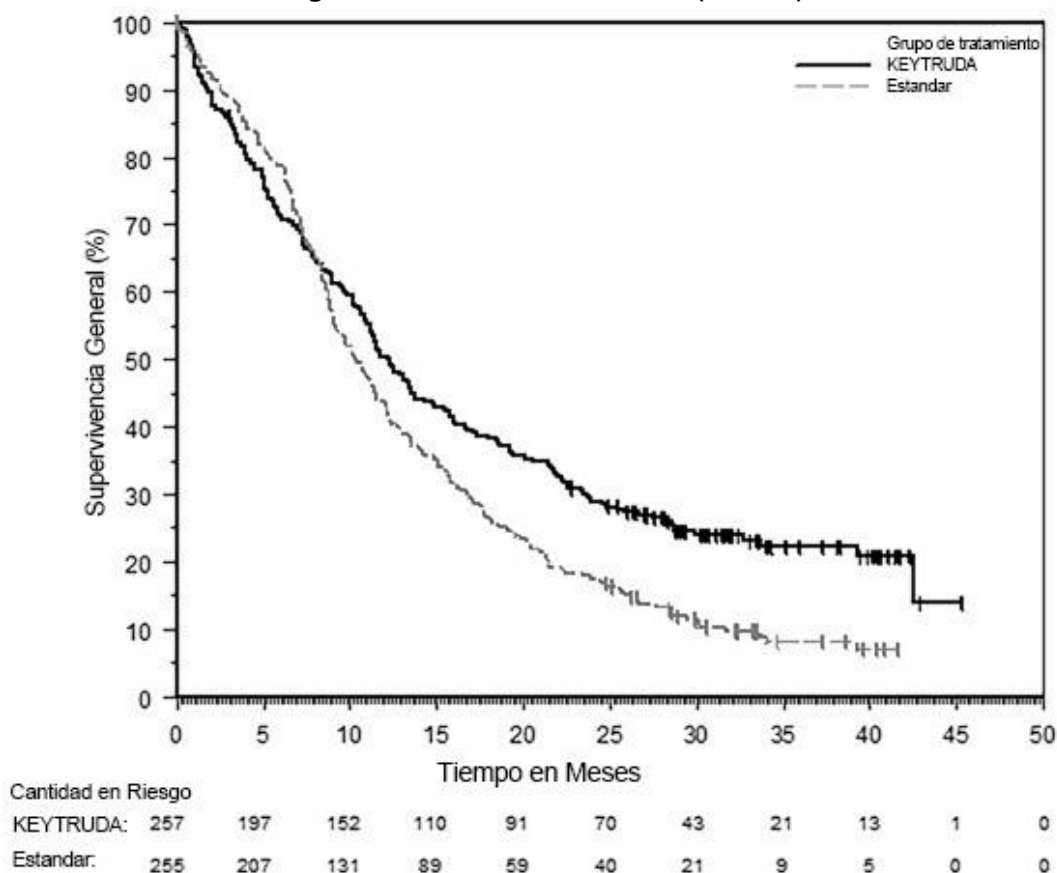
[‡] En función de una prueba del orden logarítmico estratificada.

[§] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

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

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

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General de KEYTRUDA como Agente Único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1)*



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

HNSCC recurrente o metastásico tratado previamente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-012 (NCT01848834), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de múltiples cohortes, en el que se inscribieron 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que presentaban evolución de la enfermedad durante o después de quimioterapia con base en platino administrada para el HNSCC recurrente o metastásico, o después de quimioterapia con base en platino administrada como parte de la terapia de inducción, concomitante o adyuvante. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria, una afección médica que requería inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o PS según la escala del ECOG ≥ 2 .

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas ($n = 53$) o 200 mg cada 3 semanas ($n = 121$) hasta alcanzar toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente, ocurriera con un deterioro del estado general o se confirmara al menos 4 semanas después con estudios de imágenes repetidos. Los pacientes sin evolución de la enfermedad fueron tratados durante un máximo de 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para la evolución de la enfermedad posterior y administrarse durante 1 año adicional como máximo. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR, conforme a los RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por una BICR, y la DoR.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 60 años, el 32 % tenía 65 años o más; el 82 % era de sexo masculino; el 75 % eran Blancos, el 16 % eran Asiáticos y el 6 % eran Negros; el 87 % tenía enfermedad en estadio M1; el 33 % tenía tumores positivos para VPH; el 63 % había recibido cetuximab previamente; el 29 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 71 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; y la mediana de la cantidad de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento del HNSCC era 2.

La ORR fue del 16 % (CI del 95 %: 11, 22) y la tasa de respuesta completa fue del 5 %. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 8.9 meses. En los 28 pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de la DoR no se había alcanzado (rango: 2.4+ a 27.7+ meses), y 23 pacientes tuvieron respuestas de 6 meses o más prolongadas. La ORR y la DoR fueron similares independientemente del régimen de administración de dosis (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas) o del estado de VPH.

14.5 Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYNOTE-204

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-204 (NCT02684292), un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento activo llevado a cabo en 304 pacientes con cHL recidivante o refractario. En el ensayo se inscribieron adultos con enfermedad recidivante o refractaria después de al menos un régimen de quimioterapia con múltiples agentes. Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir lo siguiente:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas; o
- Brentuximab vedotina (BV) 1.8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas

El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable, la evolución de la enfermedad o un máximo de 35 ciclos (aproximadamente un máximo de 2 años). La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. La aleatorización se estratificó por HSCT autólogo previo (sí frente a no) y estado de la enfermedad después de la terapia de primera línea (refractaria principal frente a recidiva <12 meses después de la finalización frente a recidiva ≥12 meses después de la finalización). La medición de eficacia principal fue la PFS según lo evaluado por una BICR conforme a los criterios del Grupo Internacional de Trabajo revisados de 2007.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 35 años (rango: de 18 a 84), el 57 % era de sexo masculino, el 77 % eran Blancos, el 9 % eran Asiáticos y el 3.9 % eran Negros. La mediana de la cantidad de terapias previas fue 2 (rango: de 1 a 10) en el grupo de KEYTRUDA y 3 (rango: de 1 a 11) en el grupo de BV, y el 18 % en ambos grupos tuvo 1 línea previa. El 42 % de los pacientes eran refractarios a la última terapia previa, el 29 % tuvo enfermedad refractaria principal, el 37 % tuvo un HSCT autólogo previo, el 5 % había recibido tratamiento previo con BV y el 39 % había recibido radioterapia previa.

La eficacia se resume en la Tabla 72 y en la Figura 15.

Tabla 72: Resultados de Eficacia en Pacientes con cHL en KEYNOTE-204

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 151	Brentuximab Vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas n = 153
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	81 (54 %)	88 (58 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)*	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
Razón de riesgos† (CI del 95 %)	0.65 (0.48, 0.88)	
Valor de p‡	0.0027	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR§ (CI del 95 %)	66 % (57, 73)	54 % (46, 62)
Respuesta completa	25 %	24 %
Respuesta parcial	41 %	30 %
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)*	20.7 (0.0+, 33.2+)	13.8 (0.0+, 33.9+)

* En función de las estimaciones de Kaplan-Meier.

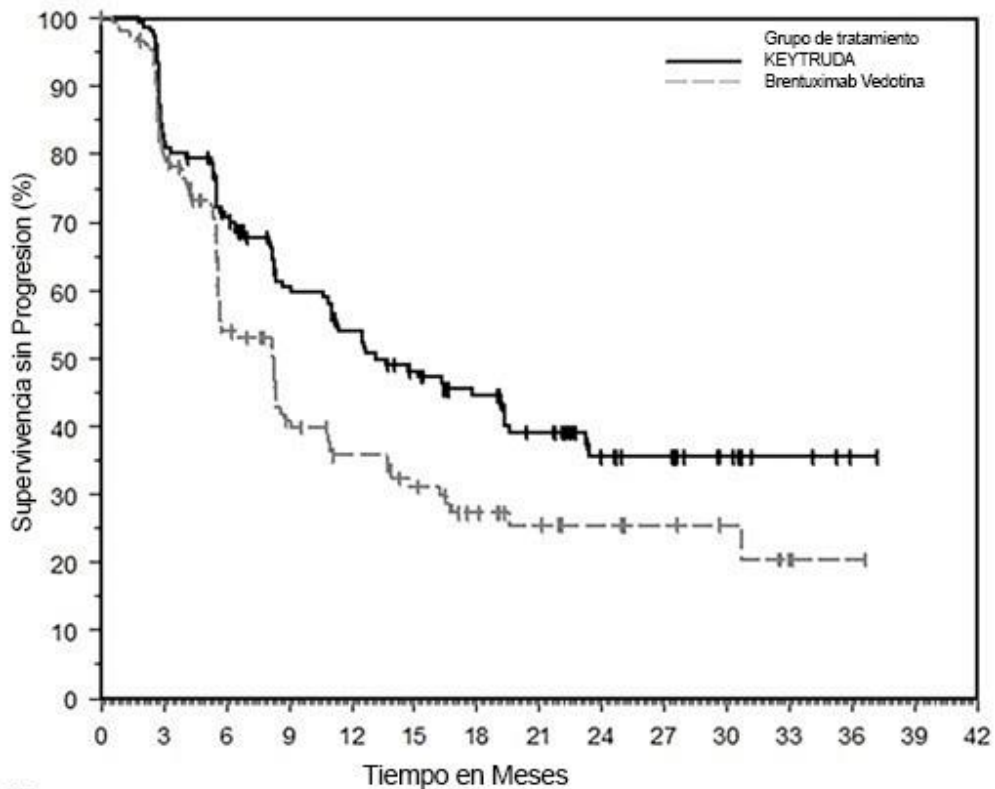
† En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ En función de una prueba del orden logarítmico estratificada. Valor de p unilateral, con un límite preespecificado de 0.0043.

§ La diferencia en la ORR no fue estadísticamente significativa.

+ Indica un valor censurado.

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-204



Cantidad en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
KEYTRUDA:	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
Brentuximab Vedotina:	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-087 (NCT02453594), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto en 210 pacientes con cHL recidivante o refractario. No fueron elegibles para el ensayo los pacientes con neumonitis activa no infecciosa, HSCT alogénico en los últimos 5 años (o >5 años, pero con síntomas de EICH), enfermedad autoinmunitaria activa, una afección médica que requería inmunosupresión o una infección activa que requería terapia sistémica. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad documentada, o durante un máximo de 24 meses en pacientes que no presentaron progreso. La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales (ORR, Tasa de Respuesta Completa y DoR) fueron evaluadas por una BICR conforme a los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG) revisados en 2007.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 35 años (rango: 18 a 76), el 9 % tenía 65 años o más; el 54 % era de sexo masculino y el 88 % eran Blancos y el 49 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 51 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. La mediana de la cantidad de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento del cHL fue 4 (rango: 1 a 12). El 58 % fue refractario a la última terapia previa, incluido el 35 % con enfermedad refractaria primaria y el 14 % cuya enfermedad fue refractaria a la quimioterapia de todos los regímenes anteriores. El 61 % de los pacientes habían recibido un HSCT autólogo previo, el 83 % había recibido brentuximab vedotina previa y el 36 % de los pacientes habían recibido radioterapia previa.

Los resultados de eficacia de KEYNOTE-087 se resumen en la Tabla 73.

Tabla 73: Resultados de Eficacia en Pacientes con cHL en KEYNOTE-087

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 210*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)	69 % (62, 75)
Tasa de respuesta completa	22 %
Tasa de respuesta parcial	47 %
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	11.1 (0.0+, 11.1)†

* Mediana del tiempo de seguimiento de 9.4 meses.

† En función de los pacientes (n = 145) con una respuesta por una revisión independiente.

14.6 Linfoma Mediastínico Primario de Células B Grandes

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-170 (NCT02576990), un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo en 53 pacientes con PMBCL recidivante o refractario. No fueron elegibles los pacientes con neumonitis activa no infecciosa, HSCT alogénico en los últimos 5 años (o >5 años, pero con síntomas de EICH), enfermedad autoinmunitaria activa, una afección médica que requería inmunosupresión o una infección activa que requería terapia sistémica. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad documentada, o durante un máximo de 24 meses en pacientes que no presentaron progreso. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron cada 12 semanas y fueron evaluadas por una BICR conforme a los criterios del IWG revisados en 2007. Las mediciones de resultados de eficacia fueron la ORR y la DoR.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 33 años (rango: 20 a 61), el 43 % era de sexo masculino, el 92 % eran Blancos y el 43 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 57 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. La mediana de la cantidad de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento del PMBCL fue 3 (rango: 2 a 8). El 36 % de los pacientes tuvo enfermedad refractaria principal, el 49 % tuvo recidiva de la enfermedad refractaria a la última terapia previa y el 15 % tuvo recidiva no tratada. El 26 % de los pacientes había recibido un HSCT autólogo previo y el 32 % de los pacientes había recibido radioterapia previa. Todos los pacientes habían recibido rituximab como parte de una línea de terapia previa.

En el caso de los 24 sujetos que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo hasta la primera respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) fue 2.8 meses (rango: 2.1 a 8.5 meses). Los resultados de eficacia de KEYNOTE-170 se resumen en la Tabla 74.

Tabla 74: Resultados de Eficacia en Pacientes con PMBCL en KEYNOTE-170

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 53*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)	45 % (32, 60)
Tasa de respuesta completa	11 %
Tasa de respuesta parcial	34 %
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	NA (1.1+, 19.2+)†

* Mediana del tiempo de seguimiento de 9.7 meses.

† En función de los pacientes (n = 24) con una respuesta por una revisión independiente.

NA = no se alcanzó.

14.7 Cáncer Urotelial

En combinación con enfortumab vedotin para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin se evaluó en KEYNOTE-A39 (NCT04223856), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto que inscribió a 886 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no recibieron terapia sistémica previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se excluyeron los pacientes con metástasis activas en el SNC, neuropatía sensorial o motora en curso de grado ≥ 2 o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥ 8 % o HbA1c ≥ 7 % con síntomas de diabetes asociados.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir:

- KEYTRUDA 200 mg durante 30 minutos el Día 1 y enfortumab vedotin 1.25 mg/kg los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. KEYTRUDA se administró aproximadamente 30 minutos después de enfortumab vedotin. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. En ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, se continuó con KEYTRUDA por hasta 2 años.
- Gemcitabina 1000 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días con cisplatino 70 mg/m² o carboplatino (AUC = 4.5 o 5) el Día 1 de un ciclo de 21 días. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable por hasta 6 ciclos.

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

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

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la OS y la PFS según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la ORR, según lo evaluado por la BICR.

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la OS, la PFS y la ORR para las pacientes asignadas al azar a KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin en comparación con la quimioterapia basada en platino. Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes estratificados.

En la Tabla 75 y en las Figuras 16 y 17, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-A39.

Tabla 75: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-A39

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas en combinación con enfortumab vedotin n=442	Cisplatino o carboplatino con gemcitabina n=444
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	31.5 (25.4, NR)	16.1 (13.9, 18.3)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.47 (0.38, 0.58)	
Valor de p [†]	<0.0001	
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.45 (0.38, 0.54)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada[‡]		
ORR [§] % (95% CI)	68% (63, 72)	44% (40, 49)
Valor de p [¶]	<0.0001	
Respuesta completa	29%	12%
Respuesta parcial	39%	32%

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

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

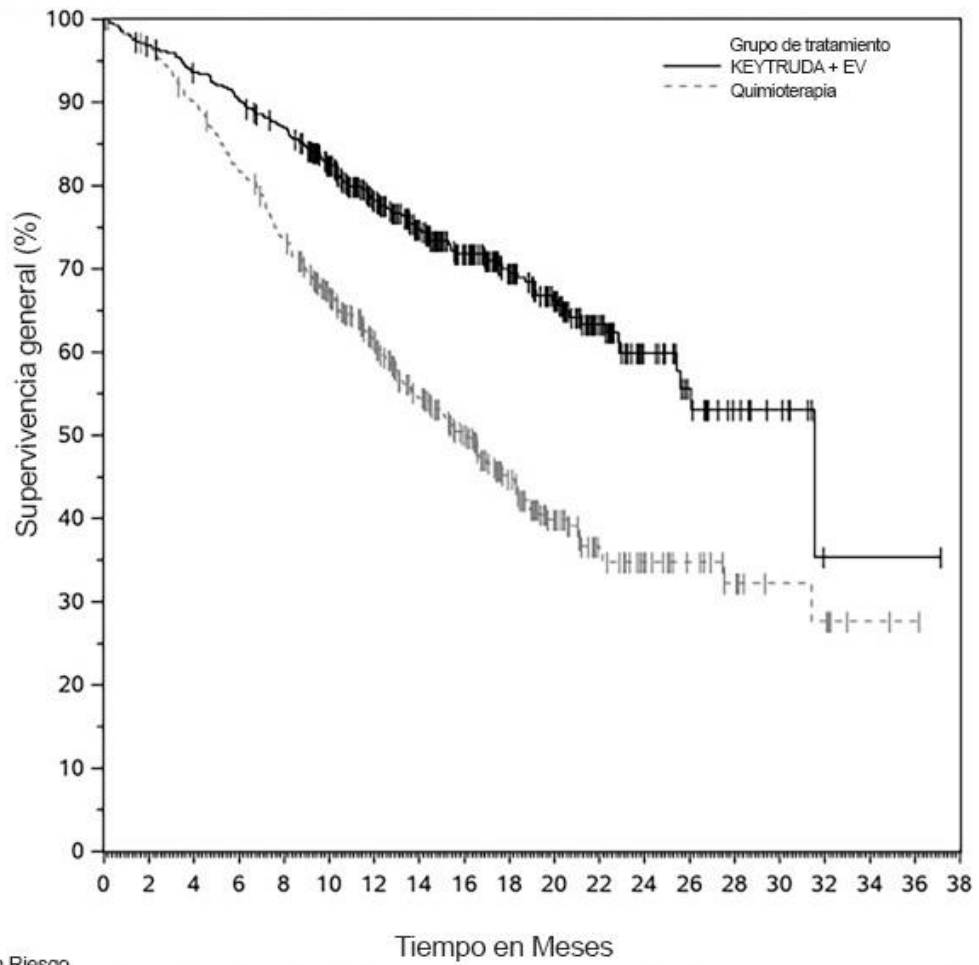
‡ Incluye solo pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio (n=437 para KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin, n=441 para quimioterapia).

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

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

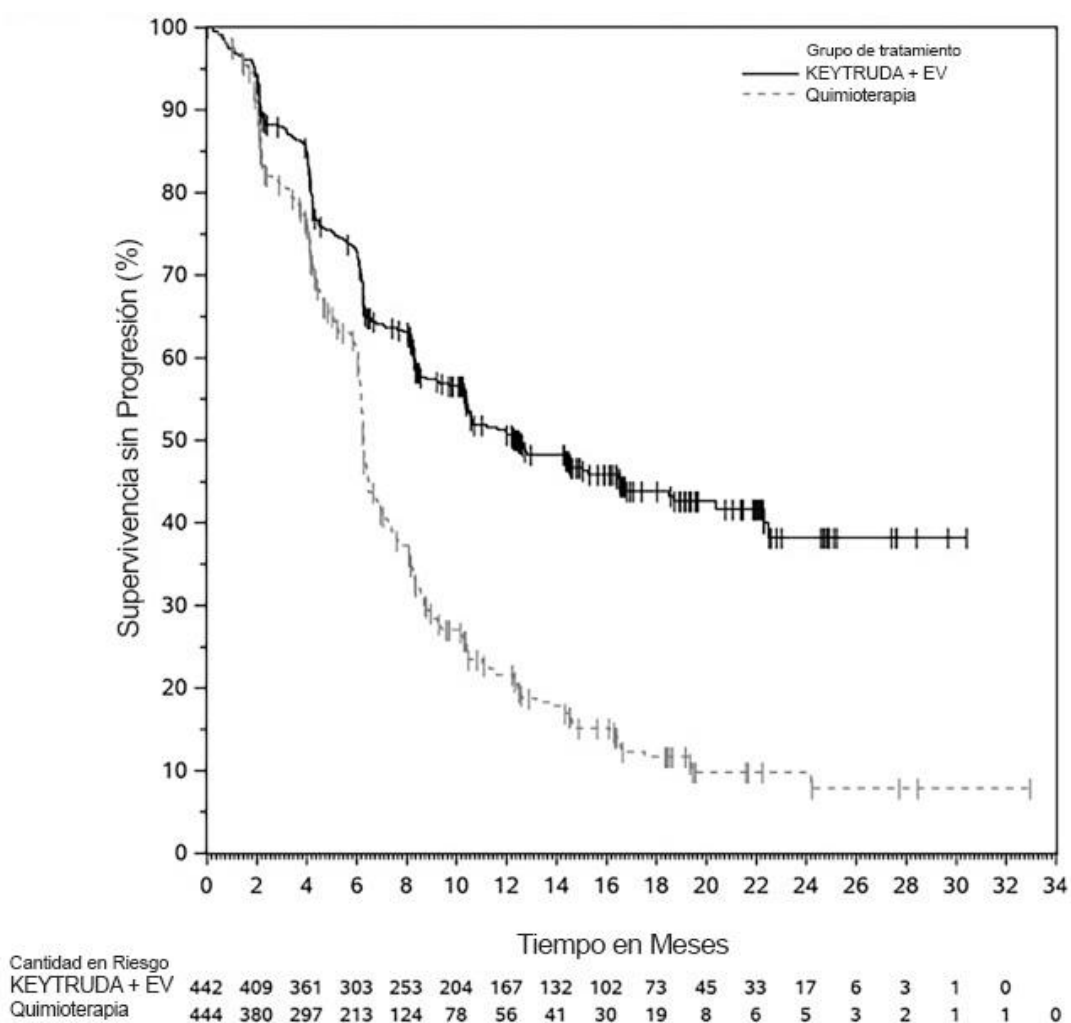
NA = no se alcanzó

Figura 16: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-A39



Cantidad en Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
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 17: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-A39



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

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin se evaluó en KEYNOTE-869 (NCT03288545), un estudio abierto de múltiples grupos (grupo de escalamiento de dosis, Grupo A, Grupo K) en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para la quimioterapia con cisplatino y no recibieron ninguna terapia sistémica anterior para una enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis CNS activas, neuropatía sensorial o motriz en curso de Grado ≥ 2 o diabetes sin control definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

Los pacientes en el grupo de escalamiento de dosis (n=5), en Grupo A (n=40) y el Grupo K (n=76) recibieron 1.25 mg/kg de enfortumab vedotin en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, seguido de 200 mg de KEYTRUDA en forma de infusión intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días aproximadamente 30 minutos del enfortumab vedotin. Los pacientes recibieron tratamiento hasta que la enfermedad avanzó o hasta que la toxicidad se volvió inaceptable.

Un total de 121 pacientes recibieron KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin. La edad mediana era de 71 años (rango: de 51 a 91); el 74 % eran varones; el 85 % eran blancos, el 5 % eran negros, el 4 % era asiáticos y el 6 % eran de otra etnia, etnia desconocida o no reportada. Diez por ciento de los pacientes era hispanos o latinos. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes tuvo un estado de rendimiento de ECOG de 1 y el 15 % tuvo un estado de rendimiento de ECOG de 2.

El cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenía un valor de referencia documentado de HbA1c de <5.7%. Los motivos para la inelegibilidad para cisplatino incluyeron: 60 % de margen de creatinina de referencia de 30-59 ml/min, 10 % de estado de rendimiento de ECOG de 2, 13 % de pérdida auditiva de Grado 2 o superior y 16 % con más de un criterio de inelegibilidad para cisplatino.

En el inicio, el 97.5 % de los pacientes tenía cáncer urotelial metastásico y el 2.5 % de los pacientes tenía cáncer urotelial localmente avanzado. El treinta y siete por ciento de los pacientes tenía enfermedad de las vías superiores. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes tenía metástasis visceral en el inicio, lo que incluía un 22 % con metástasis en el hígado. El treinta y nueve por ciento de los pacientes tenía histología TCC; el 13 % tenía TCC con diferenciación escamosa y el 48 % tenía TCC con otras variantes histológicas.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1.

El tiempo mediano de seguimiento para el grupo de escalamiento de la dosis y el Grupo A fue de 44.7 meses (rango de 0.7 a 52.4) y para el Grupo K fue de 14.8 meses (rango: de 0.6 a 26.2).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 76 a continuación.

Tabla 76: resultados de eficacia en KEYNOTE-869, grupo de escalamiento de la dosis combinada, Grupo A y Grupo K

Punto final	KEYTRUDA en combinación con enfortumab vedotin n=121
ORR confirmada (95% CI)	68% (58.7, 76.0)
Tasa de respuesta completa	12%
Tasa de respuesta parcial	55%

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

Pacientes con Cáncer Urotelial No Elegibles para Platino

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-052 (NCT02335424), un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo, en 370 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que tenían una o más comorbilidades, incluidos los pacientes que no eran elegibles para recibir quimioterapia con ningún tipo de platino. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad. Las pacientes con evolución de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación del progreso, a menos que la evolución de la enfermedad fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Los pacientes sin evolución de la enfermedad podían ser tratados durante un máximo de 24 meses. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año y luego cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 74 años, el 77 % era de sexo masculino y el 89 % eran Blancos. El 87 % tenía enfermedad en estadio M1 y el 13 % tenía enfermedad en estadio M0. El 81 % tenía un tumor primario en el tracto inferior y el 19 % de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior. El 85 % de los pacientes tenía metástasis visceral, incluido un 21 % con metástasis en el hígado. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía un valor de la depuración de creatinina inicial de <60 ml/min, el 32 % tenía un PS según la escala del ECOG de 2; el 9 % tenía un PS según la escala del ECOG de 2 y un valor de la depuración de creatinina inicial de <60 ml/min, y el 9 % tenía una o más de las siguientes enfermedades: insuficiencia cardíaca de Clase III, neuropatía periférica de Grado 2 o superior, y pérdida de la audición de Grado 2 o superior. El 90 % de los pacientes no había recibido tratamiento previo y el 10 % había recibido quimioterapia previa con base en platino adyuvante o neoadyuvante.

La mediana del tiempo de seguimiento para los 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 11.4 meses (rango de 0.1 a 63.8 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 77.

Tabla 77: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-052

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas
	Todos los Sujetos n = 370
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)	29 % (24, 34)
Tasa de respuesta completa	10 %
Tasa de respuesta parcial	20 %
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	33.4 (1.4+, 60.7+)

+ Denota respuesta continua.

Pacientes Elegibles para Recibir Platino con Cáncer Urotelial sin Tratamiento Previo

La eficacia de KEYTRUDA para el tratamiento de primera línea de pacientes elegibles para platino con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico se investigó en KEYNOTE-361 (NCT02853305), un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo en 1010 pacientes sin tratamiento previo. No se han establecido la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia a base de platino para pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico no tratados previamente.

El estudio compara KEYTRUDA con o sin quimioterapia a base de platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) con quimioterapia a base de platino sola. Entre los pacientes que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia a base de platino, el 44 % recibió cisplatino y el 56 % recibió carboplatino.

El estudio no cumplió con sus principales mediciones de resultados de eficacia de PFS o OS mejoradas en el grupo de KEYTRUDA más quimioterapia en comparación con el grupo de quimioterapia sola. Los criterios de valoración de eficacia adicionales, incluida la mejora de supervivencia general en el grupo de monoterapia con KEYTRUDA, no pudieron evaluarse formalmente.

Cáncer Urotelial Previamente Tratado

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-045 (NCT02256436), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado con tratamiento activo en 542 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico, con evolución de la enfermedad durante o luego de quimioterapia con base en platino. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n = 270) o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia elegido por el investigador, todos administrados por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 272): paclitaxel 175 mg/m² (n = 90), docetaxel 75 mg/m² (n = 92) o vinflunina 320 mg/m² (n = 90). El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad. Las pacientes con evolución de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación del progreso, a menos que la evolución de la enfermedad fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Las pacientes sin evolución de la enfermedad podían ser tratadas durante un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 9 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a los RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y la DoR.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 66 años (rango: de 26 a 88), el 58 % tenía 65 años o más; el 74 % era de sexo masculino; el 72 % eran Blancos y el 23 % eran Asiáticos; el 42 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 56 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; y el 96 % tenía enfermedad en estadio M1 y el 4 % tenía enfermedad en estadio M0. El 87 % de los pacientes tenía metástasis visceral, incluido un 34 % con metástasis en el hígado. El 86 % tenía tumor primario en el tracto inferior y el 14 % tenía tumor

primario en el tracto superior. El 15 % de los pacientes presentaron evolución de la enfermedad luego de quimioterapia con base en platino neoadyuvante o adyuvante previa. El 21 % había recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en el ámbito metastásico. El 76 % de los pacientes recibió previamente cisplatino, el 23 % recibió previamente carboplatino y el 1 % fue tratado con otros regímenes basados en platino.

El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en la OS y la ORR para los pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y la quimioterapia respecto de la PFS. La mediana del tiempo de seguimiento para este ensayo fue de 9.0 meses (rango: de 0.2 a 20.8 meses). En la Tabla 78 y en la Figura 18, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-045.

Tabla 78: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-045

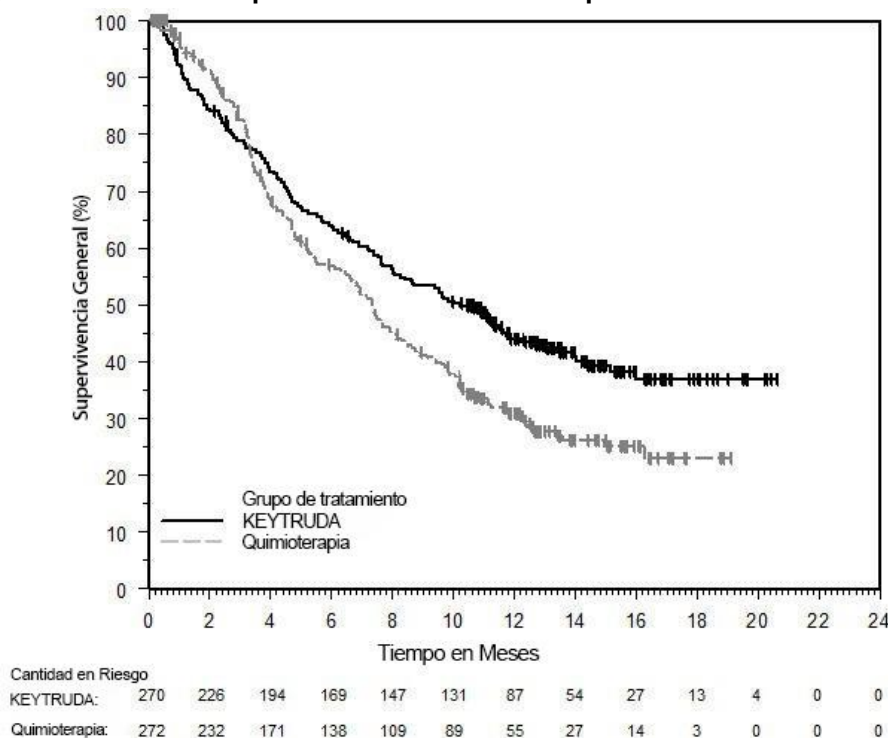
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 270	Quimioterapia n = 272
OS		
Muertes (%)	155 (57 %)	179 (66 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.004	
PFS según BICR		
Eventos (%)	218 (81 %)	219 (81 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.833	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (CI del 95 %)	21 % (16, 27)	11 % (8, 16)
Tasa de respuesta completa	7 %	3 %
Tasa de respuesta parcial	14 %	8 %
Valor de p (Miettinen-Nurminen)	0.002	
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	NA (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

* Razón de riesgos (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

Figura 18: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-045



Cáncer de Vejiga Sin Invasión Muscular de Alto Riesgo que no responde a la terapia con BCG

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-057 (NCT02625961), un ensayo multicéntrico, abierto, de grupo único en 96 pacientes para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC) de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no responde a la terapia con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), y que no son elegibles para una cistectomía o han elegido no someterse a una. El NMIBC de alto riesgo que no responde a la terapia con BCG se definió como enfermedad persistente a pesar de la terapia con BCG adecuada, la recurrencia de la enfermedad después de un estado libre de tumor inicial después de la terapia con BCG adecuada, o enfermedad en estado T1 después de un único curso de inducción de BCG. La terapia con BCG adecuada se definió como la administración de, al menos, cinco de seis dosis de un curso de inducción inicial además de, al menos, dos de las tres dosis de la terapia de mantenimiento o bien, al menos, dos de seis dosis de un segundo curso de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes se habían sometido a una resección transuretral de tumor de vejiga (TURBT) para eliminar toda enfermedad resecable (componentes Ta y T1). No se permitió el CIS residual (componentes Tis) no adecuado para la resección completa. El ensayo excluyó a los pacientes con cáncer urotelial con invasión muscular (es decir, T2, T3, T4) localmente avanzado no resecable o metastásico, cáncer urotelial de células transicionales sin invasión muscular extravesical (es decir, uretra, uréter o pelvis renal) concomitante, o una enfermedad autoinmunitaria o afección médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente, o evolución de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 12 semanas durante dos años y, luego, cada 24 semanas durante tres años y los pacientes sin evolución de la enfermedad podían ser tratados durante un máximo de 24 meses. Las medidas de resultado de eficacia principales fueron la respuesta completa (definida por los resultados negativos para la cistoscopia [con TURBT/biopsias según corresponda], la citología en orina y un estudio de diagnóstico por imágenes de urografía por tomografía computarizada [CTU]) y la duración de la respuesta.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de edad era de 73 años (rango: 44 a 92), el 44 % tenía 75 años o más, el 84 % era de sexo masculino, el 67 % eran Blancos, el 73 % y el 27 % tenían un estado general según la escala del ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón del tumor al momento del ingreso al estudio fue de CIS con T1 (13 %), CIS con TA de alto grado (25 %) y CIS (63 %). El estado al inicio de la enfermedad del NMIBC de alto riesgo fue 27 % persistente y 73 % recurrente. La mediana de la cantidad de instilaciones de BCG previas fue de 12.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 28.0 meses (rango: 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 79.

Tabla 79: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-057

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 96
Tasa de Respuesta Completa (CI del 95 %)	41 % (31, 51)
Duración de la Respuesta*	
Mediana en meses (rango)	16.2 (0.0+, 30.4+)
% (n) con duración ≥12 meses	46 % (18)

* En función de los pacientes (n = 39) que alcanzaron una respuesta completa; refleja el período desde el momento en que se logró una respuesta completa.

+ Denota respuesta continua.

14.8 Cáncer con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 504 pacientes con cánceres con MSI-H o dMMR, inscritos en tres ensayos multicéntricos, no aleatorizados, abiertos y de múltiples cohortes: KEYNOTE-164 (NCT02460198), KEYNOTE-158 (NCT02628067) y KEYNOTE-051 (NCT02332668). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión se excluyeron de todos los ensayos. Independientemente de la histología, se determinó el estado del tumor con MSI o MMR mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR; local o central) o inmunohistoquímica (IHC; local o central), respectivamente.

- En KEYNOTE-164 se incluyeron 124 pacientes con cáncer colorrectal (CRC) con MSI-H o dMMR avanzado que progresó después del tratamiento con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecán +/- un tratamiento basado en anticuerpos monoclonales anti-VEGF/EGFR.
- En KEYNOTE-158 se incluyeron 373 pacientes con cánceres no colorrectales (no CRC) con MSI-H o dMMR que presentaron progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo. Los pacientes se incluyeron de forma prospectiva con tumores con MSI-H/dMMR (cohorte K) o se identificaron de forma retrospectiva en una de 10 cohortes con tumores sólidos (cohortes A-J).
- En KEYNOTE-051 se incluyeron 7 pacientes pediátricos con cánceres con MSI-H o dMMR.

Los pacientes adultos recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (los pacientes pediátricos recibieron 2 mg/kg cada 3 semanas) hasta toxicidad inaceptable, evolución de la enfermedad o un máximo de 24 meses. En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, se realizó una evaluación del estado del tumor cada 9 semanas durante el primer año y, después, cada 12 semanas. En KEYNOTE-051, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas durante 24 semanas y, después, cada 12 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano en KEYNOTE-158) y según la evaluación del investigador conforme a RECIST v1.1 en KEYNOTE-051.

En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 60 años, el 36 % tenía 65 años o más; el 44 % era de sexo masculino; el 78 % eran blancos, el 14 % eran asiáticos, el 4 % eran indios estadounidenses o nativos de Alaska y el 3 % eran negros; y el 45 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 55 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 92 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica y el 4 % tenía enfermedad localmente avanzada no resecable. El 37 % de los pacientes recibieron una línea de terapia previa y el 61 % recibieron dos o más.

En KEYNOTE-051, las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 11 años (rango: 3 a 16); el 71 % era de sexo femenino, el 86 % eran blancos y el 14 % eran asiáticos; y el 57 % tenía una puntuación de 100 en la escala de Lansky/Karnofsky. El 71 % de los pacientes tenía enfermedad en estadio IV y el 14 % en estadio III. El 57 % de los pacientes recibieron una línea de terapia previa y el 29 % dos.

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

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 80 y 81.

Tabla 80: Resultados de Eficacia para los Pacientes con Cáncer con MSI-H/dMMR

Criterio de valoración	KEYTRUDA n = 504
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)†	33.3 % (29.2, 37.6)
Tasa de respuesta completa	10.3 %
Tasa de respuesta parcial	23.0 %
Duración de la Respuesta	n = 168
Mediana en meses (rango)	63.2 (1.9+, 63.9+)
% con duración ≥12 meses	77 %
% con duración ≥6 meses	39 %

* Mediana de tiempo de seguimiento de 20,1 meses (rango 0,1 a 71,4 meses).

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

+ Denota respuesta en curso.

Tabla 81: Respuesta por Tipo de Tumor

	N	Tasa de Respuesta Objetiva n (%)	CI del 95 %	Rango de Duración de la Respuesta (meses)
CRC	124	42 (34 %)	(26 %, 43 %)	(4.4, 58.5+)
Cáncer no CRC	380	126 (33 %)	(28 %, 38 %)	(1.9+, 63.9+)
Cáncer de endometrio	94	47 (50 %)	(40 %, 61 %)	(2.9, 63.2)
Cáncer gástrico o de la unión GE	51	20 (39 %)	(26 %, 54 %)	(1.9+, 63.0+)
Cáncer del intestino delgado	27	16 (59 %)	(39 %, 78 %)	(3.7+, 57.3+)
Cáncer cerebral	27 [†]	1 (4 %) [‡]	(0 %, 19 %)	18.9
Cáncer de ovarios	25	8 (32 %)	(15 %, 54 %)	(4.2, 56.6+)
Cáncer biliar	22	9 (41 %)	(21 %, 64 %)	(6.2, 49.0+)
Cáncer pancreático	22	4 (18 %)	(5 %, 40 %)	(8.1, 24.3+)
Sarcoma	14	3 (21 %)	(5 %, 51 %)	(35.4+, 57.2+)
Cáncer de mama	13	1 (8 %)	(0 %, 36 %)	24.3+
Otro [§]	13	4 (31 %)	(9 %, 61 %)	(6.2+, 32.3+)
Cáncer cervical	11	1 (9 %)	(0 %, 41 %)	63.9+
Cáncer neuroendocrino	11	1 (9 %)	(0 %, 41 %)	13.3
Cáncer de próstata	8	1 (13 %)	(0 %, 53 %)	24.5+
Cáncer adrenocortical	7	1 (14 %)	(0 %, 58 %)	4.2
Mesotelioma	7	0 (0 %)	(0 %, 41 %)	
Cáncer de tiroides	7	1 (14 %)	(0 %, 58 %)	8.2
Cáncer de pulmón de células pequeñas	6	2 (33 %)	(4 %, 78 %)	(20.0, 47.5)
Cáncer de vejiga	6	3 (50 %)	(12 %, 88 %)	(35.6+, 57.5+)
Cáncer de glándulas salivales	5	2 (40 %)	(5 %, 85 %)	(42.6+, 57.8+)
Cáncer de células renales	4	1 (25 %)	(0 %, 81 %)	22.0

* Los resultados incluyen pacientes de la cohorte K de KEYNOTE-158 para los que se determinó posteriormente que presentaban pMMR o no presentaban MSI-H según las pruebas centrales.

† Incluye 6 pacientes pediátricos con cáncer cerebral.

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

§ Incluye los siguientes tipos de tumores (n): anal (3), HNSCC (1), nasofaríngeo (1), retroperitoneal (1), testicular (1), vaginal (1), vulvar (1), adenocarcinoma de apéndice, NOS (1), carcinoma hepatocelular (1) y carcinoma de origen desconocido (1). Incluye 1 paciente pediátrico con adenocarcinoma abdominal.

+ Denota respuesta en curso.

Análisis exploratorio por TMB

En un análisis exploratorio realizado en 138 pacientes (cohorte K de KEYNOTE-158) que se sometieron a un análisis retrospectivo para determinar la carga de mutación tumoral (TMB) con una prueba aprobada por la FDA, 45 (33 %) tenían tumores con una puntuación de TMB de <10 mut/Mb; la ORR en estos 45 pacientes fue de 6.7 % (IC del 95 %: 1.4, 18.3). De los 45 pacientes con una puntuación de TMB de <10 mut/Mb, 39 no presentaron MSI-H/dMMR cuando se los analizó con una prueba aprobada por la FDA.

14.9 Cáncer Colorrectal con Inestabilidad de Microsatélites Alta o Reparación Deficiente de Errores del Emparejamiento

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-177 (NCT02563002), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con tratamiento activo en el que se inscribieron 307 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR no resecable o metastásico que no habían sido tratados previamente. El estado de MSI o MMR del tumor se determinó a nivel local mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión.

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

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y FU) o mFOLFOX6 en combinación con bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (o levoleucovorina 200 mg/m²) y FU 400 mg/m² en bolo el Día 1, luego FU con 2400 mg/m² durante 46 a 48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, luego 250 mg/m² por semana.
- FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² (o levoleucovorina 200 mg/m²) y FU 400 mg/m² en bolo el día 1, luego FU con 2400 mg/m² durante 46 a 48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg el Día 1 o cetuximab 400 mg/m² en la primera infusión, luego 250 mg/m² por semana.

El tratamiento con KEYTRUDA o la quimioterapia continuó hasta el progreso de la enfermedad definida según RECIST versión 1.1, determinada por el investigador o toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin evolución de la enfermedad podían ser tratados durante un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento de la evolución de la enfermedad. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la PFS (según lo evaluado por una BICR conforme a los RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) y la OS. Otras mediciones de resultados de eficacia fueron la ORR y la DoR.

Un total de 307 pacientes se inscribieron y fueron aleatorizados a KEYTRUDA (n = 153) o a quimioterapia (n = 154). Las características al inicio de estos 307 pacientes fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 63 años (rango: 24 a 93), el 47 % tenía 65 años o más; el 50 % era de sexo masculino; el 75 % eran Blancos y el 16 % eran Asiáticos; el 52 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 48 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; y el 27 % había recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa. Entre 154 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia, 143 recibieron quimioterapia según el protocolo. De los 143 pacientes, el 56 % recibió mFOLFOX6, el 44 % recibió FOLFIRI, el 70 % recibió bevacizumab más mFOLFOX6 o FOLFIRI y el 11 % recibió cetuximab más mFOLFOX6 o FOLFIRI.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de la OS final. El sesenta por ciento de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia se cruzaron para recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1, incluido KEYTRUDA. La mediana del tiempo de seguimiento en el análisis final fue de 38.1 meses (rango: de 0.2 a 58.7 meses). En la Tabla 82 y la Figura 19, se resumen las mediciones de eficacia clave de KEYNOTE-177.

Tabla 82: Resultados de Eficacia en Pacientes con CRC con MSI-H o dMMR en KEYNOTE-177

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 153	Quimioterapia n = 154
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	82 (54 %)	113 (73 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.60 (0.45, 0.80)	
Valor de p [†]	0.0004	
OS[‡]		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	62 (41 %)	78 (51 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (49.2, NA)	36.7 (27.6, NA)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor de p [§]	0.0718	
Tasa de Respuesta Objetiva[¶]		
ORR (CI 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)	NA (2.3+, 41.4+)	10.6 (2.8, 37.5+)
% con duración ≥12 meses [ⓑ]	75 %	37 %
% con duración ≥24 meses [ⓑ]	43 %	18 %

* En función del modelo de regresión de Cox.

† Valor de p bilateral según la prueba del orden logarítmico (en comparación con un nivel de significancia de 0.0234).

‡ Análisis final de la OS.

§ Valor de p bilateral según la prueba del orden logarítmico (en comparación con un nivel de significancia de 0.0492).

¶ En función de la respuesta confirmada mediante la revisión de BICR.

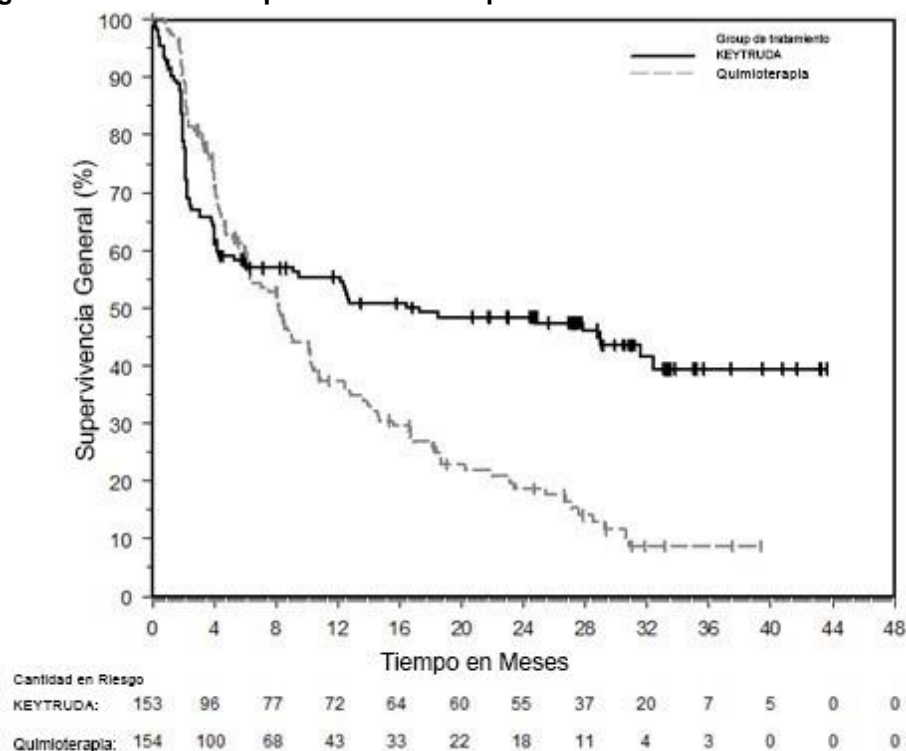
En función de n = 67 pacientes con una respuesta en el grupo de KEYTRUDA y n = 51 pacientes con una respuesta en el grupo de quimioterapia.

ⓑ Según lo observado en la duración de la respuesta.

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la PFS en KEYNOTE-177



14.10 Cáncer Gástrico

Tratamiento de Primera Línea para el Adenocarcinoma Gástrico o de la Unión Gastroesofágica Positivo para HER2 Localmente Avanzado, No Extirpable o Metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con trastuzumab más quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-811 (NCT03615326), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que fue diseñado que inscribió a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) avanzado positivo para HER2 que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. El estado de PD-L1 se determinó mediante el uso del kit pharmDx™ de PD-L1 IHC 22C3. No eran elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o CPS < 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 se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

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

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como infusión intravenosa cada ciclo de 3 semanas. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1, determinada por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. En un análisis de eficacia provisional, las principales medidas de resultados evaluadas fueron ORR y DoR mediante BICR conforme a RECIST v1.1, modificado para dar seguimiento a un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Al momento del análisis provisional, la ORR y la DoR se evaluaron en los primeros 264 pacientes aleatorizados. Entre los 264 pacientes, las características de la población fueron las siguientes: la mediana de edad era de 62 años (rango: de 19 a 84), el 41 % tenía 65 años o más; el 82 % era de sexo masculino; el 63 % eran Blancos, el 31 % eran Asiáticos y el 0.8 % eran Negros; el 47 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 53 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 97 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica (estadio IV) y el 3 % tenía enfermedad localmente avanzada no resecable. El 91 % (n = 240) tenía tumores no MSI-H, el 1 % (n = 2) tenía tumores MSI-H y el 8 % (n = 22) tenía un estado desconocido. El 87 % de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 83.

Tabla 83: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-811

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Fluoropirimidina y Quimioterapia basada en Platino n = 133	Placebo Trastuzumab Fluoropirimidina y Quimioterapia basada en Platino n = 131
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR* (CI del 95 %)	74 % (66, 82)	52 % (43, 61)
Tasa de respuesta completa	11 %	3.1 %
Tasa de respuesta parcial	63 %	49 %
Valor de p [†]	<0.0001	
Duración de la Respuesta	n = 99	n = 68
Mediana en meses (rango)	10.6 (1.1+, 16.5+)	9.5 (1.4+, 15.4+)
% con duración ≥6 meses [‡]	65 %	53 %

* Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

† Valor de p basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen (en comparación con un límite alfa de 0.002).

‡ Según lo observado en la duración de la respuesta.

+ Indica respuesta constante

En un análisis de subgrupos preespecificado de la ORR basado en el estado de PD-L1, la ORR en pacientes con enfermedad positiva para PD-L1 (CPS ≥1) fue del 76 % (IC del 95 %: 67, 83) en el grupo de pembrolizumab (n = 117) frente a 51 % (IC del 95 %: 41, 60) en el grupo de control (n = 112). En pacientes con tumores que tenían PD-L1 CPS <1, la ORR fue del 63 % (IC del 95 %: 35, 85) en el grupo de pembrolizumab (n = 16) frente a 58 % (IC del 95 %: 34, 80) en el grupo de control (n = 19).

En un análisis intermedio posterior de subgrupos preespecificados según el estado de PD-L1 en la población completa del estudio (n = 698), el HR para PFS y OS en pacientes con PD-L1 CPS <1 (N = 104) fue 1.03 (IC del 95 %: 0.65, 1.64) y 1.41 (IC del 95 %: 0.90, 2.20), respectivamente.

Tratamiento de Primera Línea para el Adenocarcinoma Gástrico o de la Unión Gastroesofágica Negativo para HER2 Localmente No Extirpable o Metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-859 (NCT03675737), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que inscribió a 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado negativo para HER2 que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. No eran elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥1 o CPS <1), régimen de quimioterapia (FP o CAPOX) y región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia o resto del mundo). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; el tratamiento se administró antes de la quimioterapia el Día 1 de cada ciclo:

- KEYTRUDA 200 mg, quimioterapia combinada a elección del investigador de cisplatino 80 mg/m² y 5-FU 800 mg/m²/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m² y capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX).
- Placebo, quimioterapia combinada a elección del investigador de cisplatino 80 mg/m² y 5-FU 800 mg/m²/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m² y capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX).

Todos los medicamentos del estudio, excepto la capecitabina oral, se administraron como infusión intravenosa cada ciclo de 3 semanas. Los agentes de platino podían administrarse durante 6 o más ciclos siguiendo las pautas locales. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1, determinada por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La medición del resultado de eficacia principal fue OS. Las medidas de resultado de eficacia secundarias adicionales fueron PFS, ORR y DOR según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objeto y un máximo de 5 lesiones objeto por órgano.

Las características de la población fueron las siguientes: edad media de 62 años (rango: de 21 a 86); el 39 % tenía 65 años o más; el 68 % era de sexo masculino y el 32 % era de sexo femenino; el 55 % eran Blancos, el 34 % eran Asiáticos, el 4.6 % eran multirraciales, el 4.2 % eran Nativos Norteamericanos o Nativos de Alaska, el 1,3 % eran Negros y el 0.2 % eran Nativos de Hawái o de otras Islas del Pacífico; el 76 % no eran Hispanos ni Latinos y el 21 % eran Hispanos o Latinos; y el 37 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 63 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 97 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica (estadio IV) y el 3 % tenía enfermedad localmente avanzada no resecable. El 78 % tenía tumores que expresaban PD-L1 con CPS ≥ 1 y el 5 % (n = 74) tenía tumores MSI-H. El 86 % de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en comparación con el placebo en combinación con quimioterapia en el momento del análisis provisorio especificado previamente de OS. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 84 y en las Figuras 20 y 21.

Tabla 84: Resultados de Eficacia* en KEYNOTE-859

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	Placebo	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	Placebo	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	Placebo
	y FP o CAPOX n = 790	y FP o CAPOX n = 789	y FP o CAPOX n = 618	y FP o CAPOX n = 617	y FP o CAPOX n = 279	y FP o CAPOX n = 272
	Todos los Pacientes		CPS≥1		CPS≥10	
OS						
Cantidad (%) de pacientes con el evento	603 (76)	666 (84)	464 (75)	526 (85)	188 (67)	226 (83)
Mediana en meses (IC del 95 %)	12.9 (11.9, 14.0)	11.5 (10.6, 12.1)	13.0 (11.6, 14.2)	11.4 (10.5, 12.0)	15.7 (13.8, 19.3)	11.8 (10.3, 12.7)
Índice de riesgos [†] (IC del 95 %)	0.78 (0.70, 0.87)		0.74 (0.65, 0.84)		0.65 (0.53, 0.79)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado) [‡]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
PFS						
Cantidad (%) de pacientes con el evento	572 (72)	608 (77)	443 (72%)	483 (78%)	190 (68)	210 (77)
Mediana en meses (IC del 95 %)	6.9 (6.3, 7.2)	5.6 (5.5, 5.7)	6.9 (6.0, 7.2)	5.6 (5.4, 5.7)	8.1 (6.8, 8.5)	5.6 (5.4, 6.7)
Índice de riesgos [†] (IC del 95 %)	0.76 (0.67, 0.85)		0.72 (0.63, 0.82)		0.62 (0.51, 0.76)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado) [‡]	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva						
ORR§ (IC del 95 %)	51% (48, 55)	42% (38, 45)	52% (48, 56)	43% (39, 47)	61% (55, 66)	43% (37, 49)
Tasa de respuesta completa	9%	6%	10%	6%	13%	5%
Tasa de respuesta parcial	42%	36%	42%	37%	48%	38%
Valor de p [¶]	<0.0001		0.0004		<0.0001	
Duración de la Respuesta	n=405	n=331	n=322	n=263	n=169	n=117
Mediana en meses [#] (IC del 95 %)	8.0 (7.0, 9.7)	5.7 (5.5, 6.9)	8.3 (7.0, 10.9)	5.6 (5.4, 6.9)	10.9 (8.0, 13.8)	5.8 (5.3, 7.0)
Rango en meses	1.2+, 41.5+	1.3+, 34.7+	1.2+, 41.5+	1.3+, 34.2+	1.2+, 41.5+	1.4+, 31.2+

* En función de un análisis interino previamente especificado

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor de p unilateral en función de la prueba del orden logarítmico estratificada

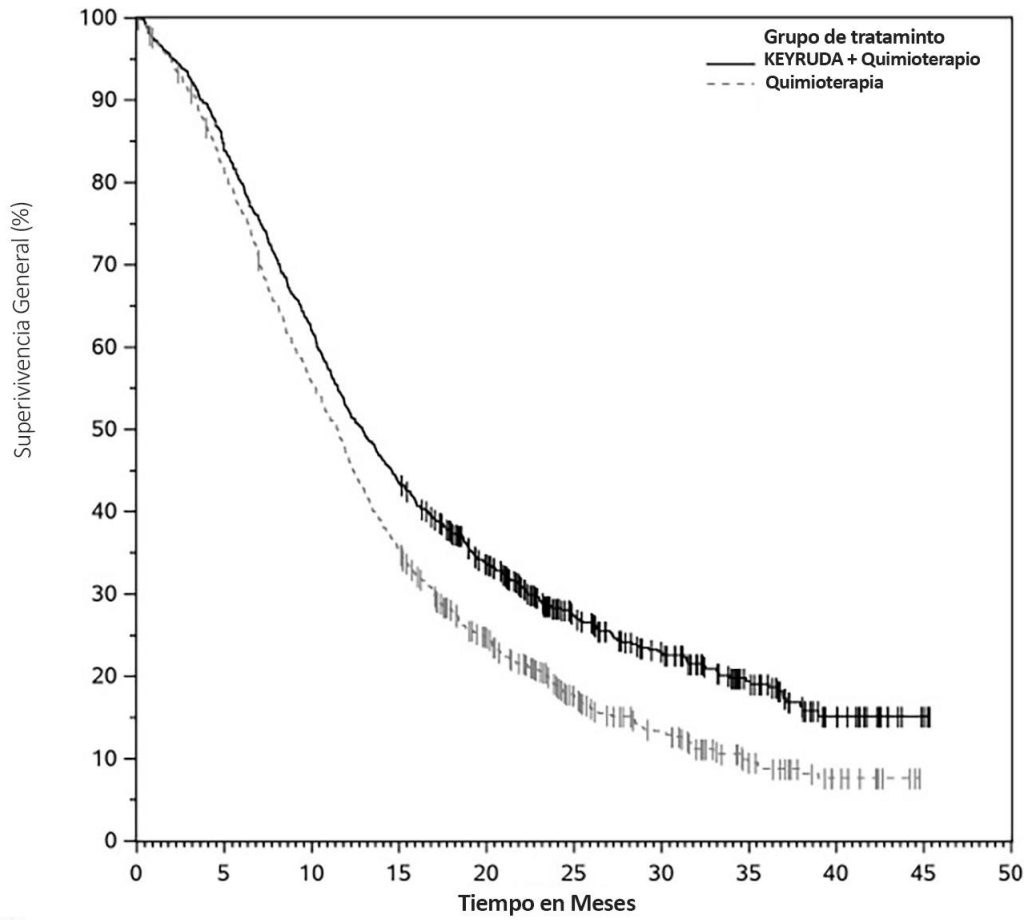
§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

¶ Valor de p basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

+ Indica respuesta constante

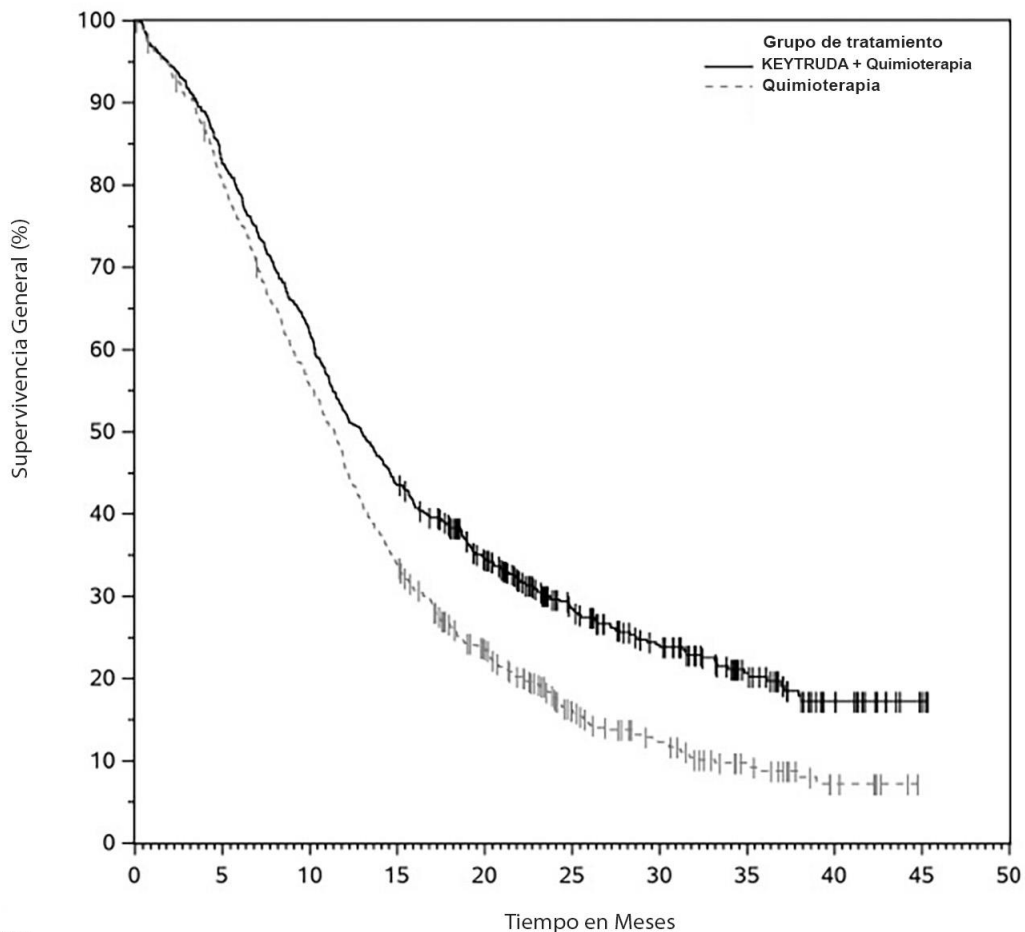
Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General por Grupo de Tratamiento en KEYNOTE-859



Cantidad en Riesgo

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

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia General en KEYNOTE-859 (CPS ≥1)



Cantidad en Riesgo

KEYTRUDA + Quimioterapia	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Quimioterapia	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

En un análisis exploratorio de subgrupos en pacientes con PD-L1 CPS <1 (n = 344) en el momento del análisis provisorio especificado previamente de OS, la mediana de OS fue de 12.7 meses (IC del 95 %: 11.4, 15.0) para el grupo de KEYTRUDA y 12.2 meses (IC del 95 %: 9.5, 14.0) para el grupo de placebo, con una HR de 0.92 (IC del 95 %: 0.73, 1.17).

14.11 Cáncer Esofágico

Tratamiento de Primera Línea para el Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Localmente Avanzado No Extirpable o Metastásico

KEYNOTE-590

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-590 (NCT03189719), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo que inscribió a 749 pacientes con carcinoma de la unión gastroesofágico o esofágico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la UGE) metastásico o localmente avanzado que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva. El estado de PD-L1 se determinó centralmente en muestras tumorales en todos los pacientes usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa, una afección médica que requirió inmunosupresión, o que recibieron terapia sistémica previa en el ámbito localmente avanzado o metastásico no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (sujetos de Asia en comparación con los que no son de Asia) y estado general según la escala ECOG (0 frente a 1).

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

- KEYTRUDA 200 mg el Día 1 de cada ciclo de tres semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m² por vía i.v. el Día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de seis ciclos y FU 800 mg/m² por vía i.v. por día del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de tres semanas, o según el estándar local para la administración de FU, durante un máximo de 24 meses.
- Placebo el Día 1 de cada ciclo de tres semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m² por vía i.v. el Día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de seis ciclos y FU 800 mg/m² por vía i.v. por día del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de tres semanas, o según el estándar local para la administración de FU, durante un máximo de 24 meses.

El tratamiento con KEYTRUDA o con quimioterapia continuó hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad. Los pacientes podrían ser tratados con KEYTRUDA durante un máximo de 24 meses sin evolución de la enfermedad. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por el investigador conforme a RECIST versión 1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano). Los análisis especificados previamente del estudio de la OS y la PFS se basaron en la histología de células escamosas, CPS ≥ 10 y en todos los pacientes. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR, conforme a RECIST versión 1.1 modificados, según la evaluación del investigador.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 63 años (rango: de 27 a 94), el 43 % tenía 65 años o más; el 83 % era de sexo masculino y el 37 % eran Blancos, 53 % eran Asiáticos, y 1 % eran Negros, el 40 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 60 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 91 % tenía enfermedad en estadio M1 y el 9 % tenía enfermedad en estadio M0. El 73 % tuvo una histología tumoral de carcinoma de células escamosas y el 27 % tuvo adenocarcinoma.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a recibir KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia.

En la Tabla 85 y en la Figura 22, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-590 en todos los pacientes.

Tabla 85: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer Esofágico Localmente Avanzado No Extirpable o Metastásico en KEYNOTE-590

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n = 373	Placebo Cisplatino FU n = 376
OS		
Cantidad (%) de eventos	262 (70)	309 (82)
Mediana en meses (CI del 95 %)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.73 (0.62, 0.86)	
Valor de p [†]	<0.0001	
PFS		
Cantidad de eventos (%)	297 (80)	333 (89)
Mediana en meses (CI del 95 %)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.65 (0.55, 0.76)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR, % [‡] (CI del 95 %)	45 (40, 50)	29 (25, 34)
Cantidad (%) de respuestas completas	24 (6)	9 (2.4)
Cantidad (%) de respuestas parciales	144 (39)	101 (27)
Valor de p [§]	<0.0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	8.3 (1.2+, 31.0+)	6.0 (1.5+, 25.0+)

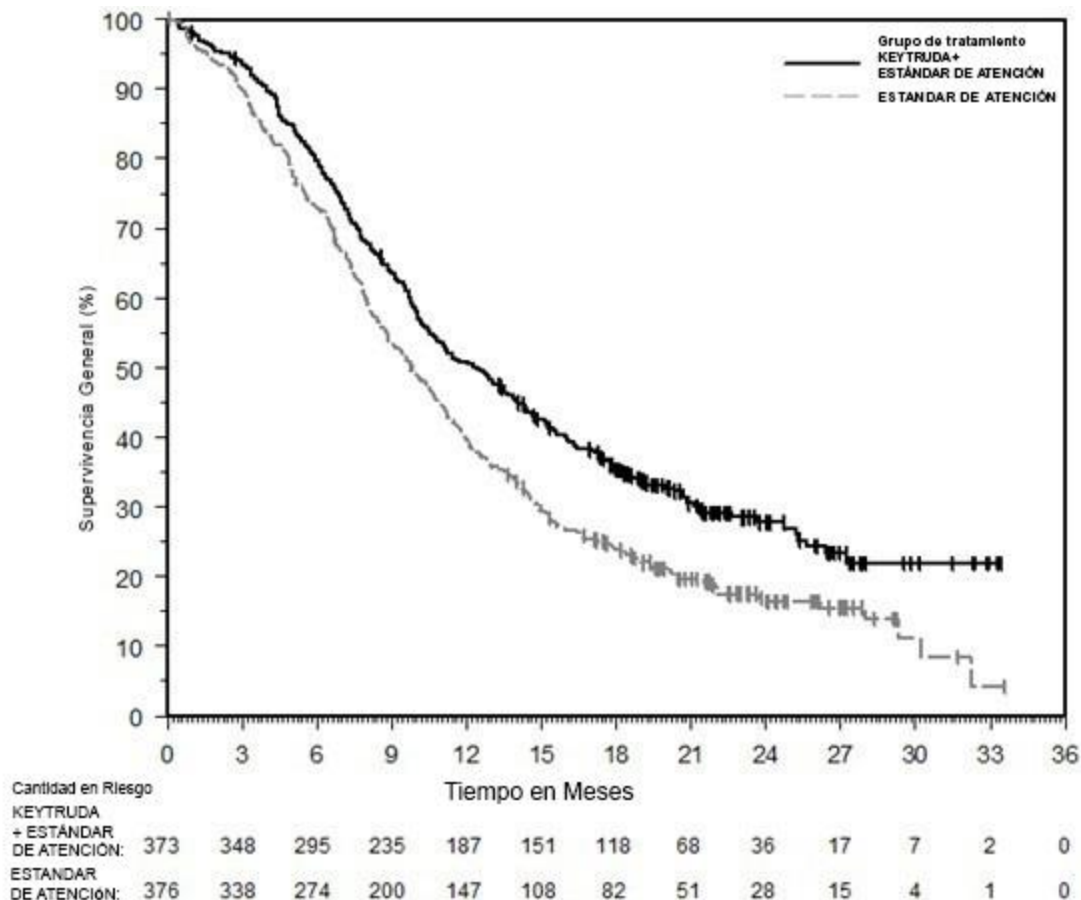
* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† En función de una prueba del orden logarítmico estratificada.

‡ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

§ En función de la prueba estratificada de Miettinen y Nurminen.

Figura 22: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-590



En una prueba formal especificada previamente de la OS en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 ($n = 383$), la mediana fue de 13.5 meses (CI del 95 %: 11.1, 15.6) para el grupo de KEYTRUDA y 9.4 meses (CI del 95 %: 8.0, 10.7) para el grupo de placebo, con una HR de 0.62 (CI del 95 %: 0.49, 0.78; Valor de $p < 0.0001$). En un análisis exploratorio, en pacientes con PD-L1 CPS < 10 ($n = 347$), la OS mediana fue de 10.5 meses (CI del 95 %: 9.7, 13.5) para el grupo de KEYTRUDA y 10.6 meses (CI del 95 %: 8.8, 12.0) para el grupo de placebo, con una HR de 0.86 (CI del 95 %: 0.68, 1.10).

Cáncer Esofágico Localmente Avanzado o Metastásico Recurrente Tratado Previamente

KEYNOTE-181

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-181 (NCT02564263), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo, en el cual se inscribieron 628 pacientes con cáncer esofágico metastásico o localmente avanzado, recurrente, que presentaron evolución durante o después de una línea de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Los pacientes con cáncer esofágico positivos para HER2/neu debían haber recibido tratamiento con una terapia dirigida a HER2/neu aprobada. Todos los pacientes debían tener muestras tumorales para pruebas de PD-L1 en un laboratorio central. El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requería esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmunitaria activa, o una afección médica que requería inmunosupresión no eran elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia elegido por el investigador, todos administrados por vía intravenosa: paclitaxel de 80 a 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas o irinotecán 180 mg/m² cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según la histología del tumor (carcinoma esofágico de células escamosas [ESCC] frente a adenocarcinoma esofágico [EAC]/EAC tipo I según la clasificación de Siewert de la unión gastroesofágica [UGE]) y la región geográfica (sujetos de Asia en comparación con los que no son de Asia). El tratamiento con KEYTRUDA o con quimioterapia continuó hasta la toxicidad inaceptable o la

evolución de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA se les permitió continuar más allá de la primera evolución de la enfermedad definida por los criterios RECIST versión 1.1, (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) si estaban clínicamente estables hasta que la primera evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad fuera confirmada al menos 4 semanas más tarde con la repetición de las imágenes. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin evolución de la enfermedad podían ser tratados durante un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. La medición del resultado de eficacia principal fue la OS evaluada en las siguientes poblaciones coprimarias: pacientes con ESCC, pacientes con tumores que expresan PD-L1 con CPS ≥ 10 y todos los pacientes aleatorizados. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS, la ORR y la DoR, conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por una BICR.

Un total de 628 pacientes fueron inscritos y aleatorizados para recibir KEYTRUDA (n = 314) o el tratamiento de elección del investigador (n = 314). De estos 628 pacientes, 167 (27 %) tenían ESCC (carcinoma esofágico de células escamosas) que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 . De estos 167 pacientes, 85 pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA y 82 pacientes para el tratamiento de elección del investigador [paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecán (n = 13)]. Las características al inicio de estos 167 pacientes fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 65 años (rango: de 33 a 80), el 51 % tenía 65 años o más; el 84 % era de sexo masculino; el 32 % eran Blancos, el 68 % eran Asiáticos; y el 38 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 62 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 90 % tenía enfermedad en estadio M1 y el 10 % tenía enfermedad en estadio M0. Antes de la inscripción, el 99 % de los pacientes habían recibido tratamiento basado en platino y el 84 % también había recibido tratamiento con una fluoropirimidina. El 33 % de los pacientes recibieron tratamiento previo con un taxano.

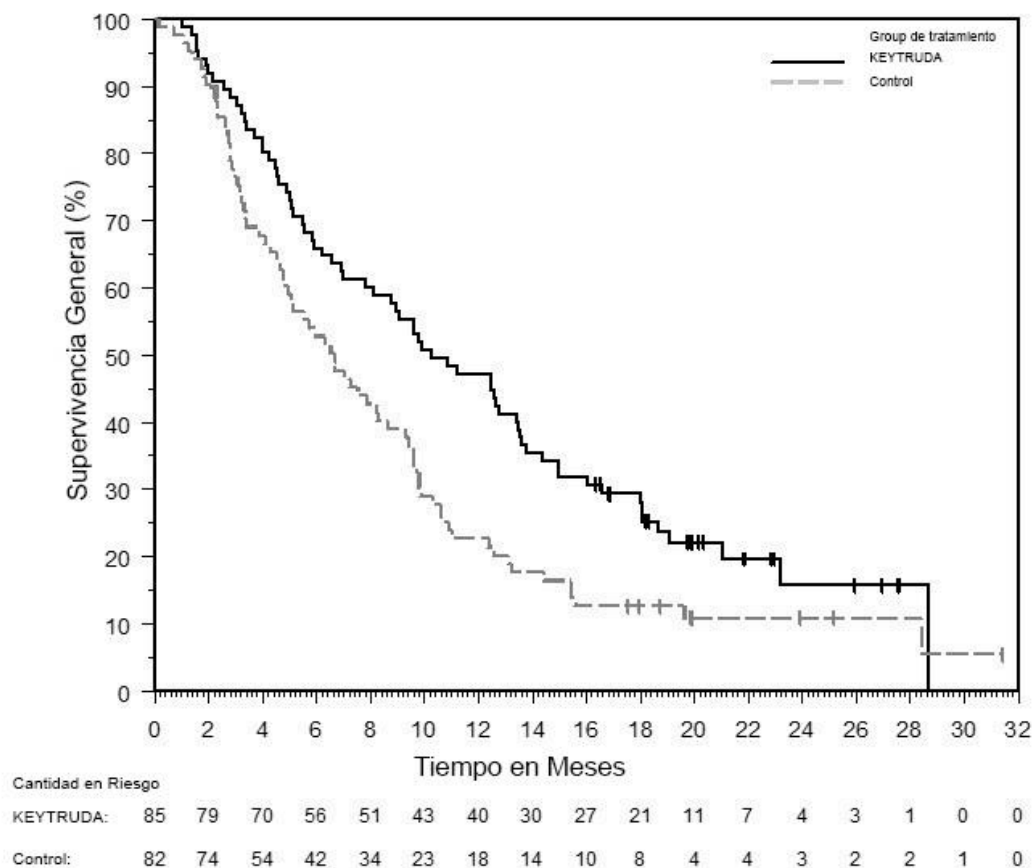
El cociente de riesgo observado de la OS fue de 0.77 (CI del 95 %: 0.63, 0.96) en pacientes con ESCC, 0.70 (CI del 95 %: 0.52, 0.94) en pacientes con tumores que expresaban PD-L1 con CPS ≥ 10 y 0.89 (CI del 95 %: 0.75, 1.05) en todos los pacientes aleatorizados. En el examen adicional en pacientes cuyos tumores del ESCC expresaban PD-L1 (CPS ≥ 10), se observó una mejora en la OS entre los pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. En la Tabla 86 y en la Figura 23, se resumen las mediciones de eficacia de KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC con CPS ≥ 10 .

Tabla 86: Resultados de Eficacia en Pacientes con ESCC Recurrente o Metastásico (CPS ≥ 10) en KEYNOTE-181

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 85	Quimioterapia n = 82
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	68 (80 %)	72 (88 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.64 (0.46, 0.90)	
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	76 (89 %)	76 (93 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.66 (0.48, 0.92)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR(CI del 95 %)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Cantidad (%) de respuestas completas	4 (5)	1 (1)
Cantidad (%) de respuestas parciales	15 (18)	5 (6)
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	9.3 (2.1+, 18.8+)	7.7 (4.3, 16.8+)

* En función del modelo de regresión de Cox estratificado por región geográfica (sujetos de Asia en comparación con los que no son de Asia).

Figura 23: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-181 (ESCC con CPS ≥ 10)



KEYNOTE-180

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-180 (NCT02559687), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, en el cual se inscribieron 121 pacientes con cáncer esofágico metastásico o localmente avanzado, que presentaron evolución durante o después de, al menos, 2 líneas de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Con la excepción de la cantidad de líneas de tratamiento previas, los requisitos de elegibilidad fueron similares a los de KEYNOTE-181 y el régimen de administración de dosis fue idéntico a este.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por una BICR.

De los 121 pacientes inscritos, el 29 % (n = 35) tenía ESCC que expresaba PD-L1 con una CPS ≥ 10 . Las características al inicio de estos 35 pacientes fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 65 años (rango: de 47 a 81), el 51 % tenía 65 años o más; el 71 % era de sexo masculino; el 26 % eran Blancos, el 69 % eran Asiáticos; y el 40 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 60 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 100 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio M1.

La ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaban PD-L1 fue del 20 % (CI del 95 %: 8, 37). En los 7 pacientes que respondieron al tratamiento, la DoR varió de 4.2 a 25.1+ meses; 5 pacientes (71 %) tuvieron respuestas de 6 meses o más y 3 pacientes (57 %) tuvieron respuestas de 12 meses o más.

14.12 Cáncer de Cuello Uterino

Cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 con quimiorradioterapia

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con QRT (cisplatino y radioterapia de haz externo [EBRT] seguida de braquiterapia [BT]) se investigó en KEYNOTE-A18 (NCT04221945), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que inscribió 1060 pacientes con cáncer de cuello uterino que no habían recibido previamente ninguna cirugía definitiva, radiación o terapia sistémica para el cáncer de cuello uterino. Hubo 596 pacientes con estadio III-IVA FIGO 2014 (compromiso 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 diseminó a órganos pélvicos adyacentes) con enfermedad con ganglios positivos o negativos y 462 pacientes con estadio IB2-IIB FIGO 2014 (lesiones tumorales >4 cm o lesiones clínicamente visibles que se han extendido más allá del útero pero no se han extendido a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina) con enfermedad con ganglios positivos; dos pacientes tenían enfermedad en estadio IVB FIGO 2014. La aleatorización se estratificó según el tipo planificado de EBRT (radioterapia de intensidad modulada [IMRT] o terapia de arco volumétrico modulado [VMAT] vs. sin IMRT y sin VMAT), estadio en el momento de la detección del cáncer de cuello uterino (Estadio IB2-IIB FIGO 2014 vs. Estadio III-IVA FIGO 2014) y dosis total planificada de radioterapia (EBRT + dosis de braquiterapia de <70 Gy vs. ≥70 Gy según dosis equivalente [EQD2]).

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

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (5 ciclos) simultáneamente con cisplatino 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente (5 ciclos, se podría administrar una sexta infusión opcional según la práctica local), y radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de KEYTRUDA 400 mg por vía intravenosa cada 6 semanas (15 ciclos)
- Placebo por vía intravenosa cada 3 semanas (5 ciclos) simultáneamente con cisplatino 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente (5 ciclos, se podría administrar una sexta infusión opcional según la práctica local) y radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de placebo por vía intravenosa 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 hasta una toxicidad inaceptable.

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

Entre los 596 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014, las características iniciales fueron: edad media de 52 años (rango: 22 a 87), el 17 % tenía 65 años o más; el 36 % eran blancos, el 34 % eran asiáticos, el 1 % eran negros; el 38 % eran hispanos o latinos; el 68 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 32 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; 93 % con CPS ≥1; el 70 % tenía ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos positivos y el 30 % no tenía ganglios linfáticos pélvicos ni paraaórticos positivos; el 83 % tenía carcinoma de células escamosas y el 17 % tenía histología no escamosa. En cuanto a la radiación, el 85 % de los pacientes recibieron IMRT o EBRT con VMAT, y la dosis mediana de EQD2 fue de 87 Gy (rango: 7 a 114).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en la población general. En un análisis de subgrupo exploratorio para los 462 pacientes (44 %) con enfermedad en estadio IB2-IIB FIGO 2014, la estimación del HR de PFS fue de 0.91 (IC del 95 %: 0.63, 1.31), lo que indica que la mejora de la PFS en la población general se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014. Los datos de OS no estaban maduros en el momento del análisis de PFS, con un 10 % de muertes en la población general.

Los resultados de eficacia en el análisis exploratorio de subgrupos de 596 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014 se resumen en la Tabla 87 y la Figura 24.

Tabla 87: Resultados de eficacia en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014)

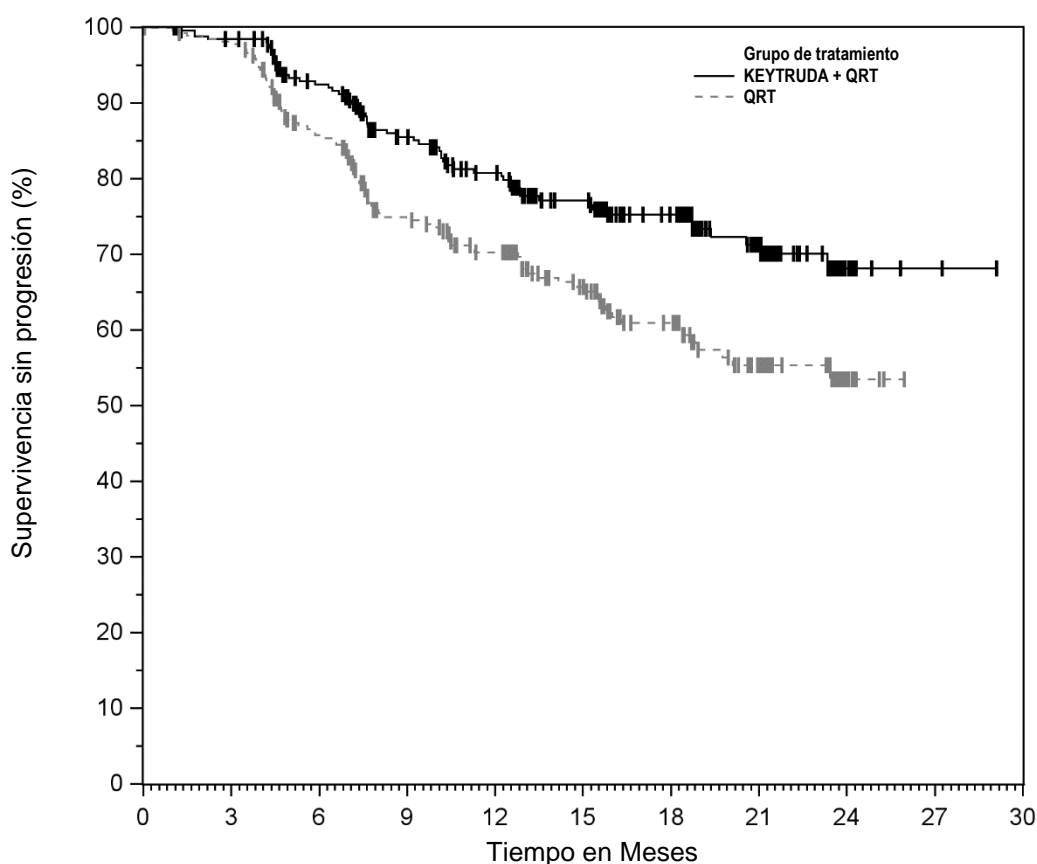
Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con QRT n=293	Placebo con QRT n=303
PFS por investigador		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	61 (21%)	94 (31%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	NA (NA, NA)	NA (18.8, NA)
Tasa de PFS a los 12 meses (IC del 95 %)	81% (75, 85)	70% (64, 76)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.59 (0.43, 0.82)	

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

QRT = Quimiorradioterapia

NA = no se alcanzó

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014)



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
KEYTRUDA + QRT	293	254	223	186	163	129	96	62	11	2	0
QRT	303	261	209	163	142	109	78	46	8	0	0

Cáncer de Cuello Uterino Persistente, Recurrente o Metastásico

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en KEYNOTE-826 (NCT03635567), un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en el cual se inscribieron 617 pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico persistente, recurrente o de primera línea que no fueron tratadas con quimioterapia, excepto cuando se usó de forma concomitante como un radiosensibilizante. Las pacientes fueron inscritas independientemente del estado del tumor con expresión de PD-L1. No eran elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estableció según el estado metastásico durante el diagnóstico inicial, la decisión del investigador de usar bevacizumab y el estado de PD-L1 (CPS <1 frente a CPS 1 a <10 frente a CPS ≥10). Las pacientes se dividieron al azar (1:1) en uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo de Tratamiento 1: 200 mg de KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab
- Grupo de Tratamiento 2: Placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab

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

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

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos del estudio se administraron el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podía administrarse el Día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST versión 1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por el investigador conforme a RECIST versión 1.1 modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR, conforme a RECIST versión 1.1, según la evaluación del investigador.

De las 617 pacientes inscritas, 548 pacientes (89 %) tenían tumores con expresión de PD-L1 con un CPS ≥1. Entre estos 548 pacientes inscritas con tumores con expresión de PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizadas a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes fueron aleatorizadas a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. El 63 % de las 548 pacientes recibieron bevacizumab como parte del tratamiento del estudio. Las características iniciales de las 548 pacientes fueron las siguientes: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16 % tenían 65 años o más; 59 % eran Blancas, 18 % Asiáticas, 6 % Nativas Norteamericanas o Nativas de Alaska y 1 % Negras; 37 % Hispanas o Latinas; 56 % con estado funcional según el ECOG 0 y 43 % con estado funcional según el ECOG 1. El 75 % tenía carcinoma de células escamosas, el 21 % adenocarcinoma y el 5 % carcinoma adenoescamosa, y el 32 % de los pacientes tenía una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Al ingresar en el estudio, el 21 % de las pacientes solo tenía una enfermedad metastásica y el 79 % tenía una enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis distante, de las cuales el 39 % había recibido solo quimiorradiación previamente y el 17 % había recibido quimiorradiación previa más cirugía.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS en pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en comparación con pacientes aleatorizados para recibir placebo. Se llevó a cabo un análisis de OS actualizado en el momento del análisis final cuando se observaron 354 muertes en la población CPS ≥1. En la Tabla 88 y en la Figura 25, se resumen las mediciones de eficacia clave de KEYNOTE-826 para pacientes con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥1).

Tabla 88: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino Recurrente, Persistente o Metastásico (CPS ≥1) en KEYNOTE-826

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia* con o sin bevacizumab n = 273	Placebo y quimioterapia* con o sin bevacizumab n = 275
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	118 (43.2)	154 (56.0)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (19.8, NA)	16.3 (14.5, 19.4)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	0.64 (0.50, 0.81)	
Valor de p [‡]	0.0001	
OS actualizado		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	153 (56.0%)	201 (73.1%)
Mediana en meses (IC del 95 %)	28.6 (22.1, 38.0)	16.5 (14.5, 20.0)
Índice de riesgos [†] (IC del 95 %)	0.60 (0.49, 0.74)	
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	157 (57.5)	198 (72.0)
Mediana en meses (CI del 95 %)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor de p [§]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (CI del 95 %)	68 % (62, 74)	50 % (44, 56)
Tasa de respuesta completa	23 %	13 %
Tasa de respuesta parcial	45 %	37 %
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	18.0 (1.3+, 24.2+)	10.4 (1.5+, 22.0+)

* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

[†] En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[‡] Valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0055 para este análisis provisorio (con el 72 % de la cantidad prevista de eventos para el análisis final)

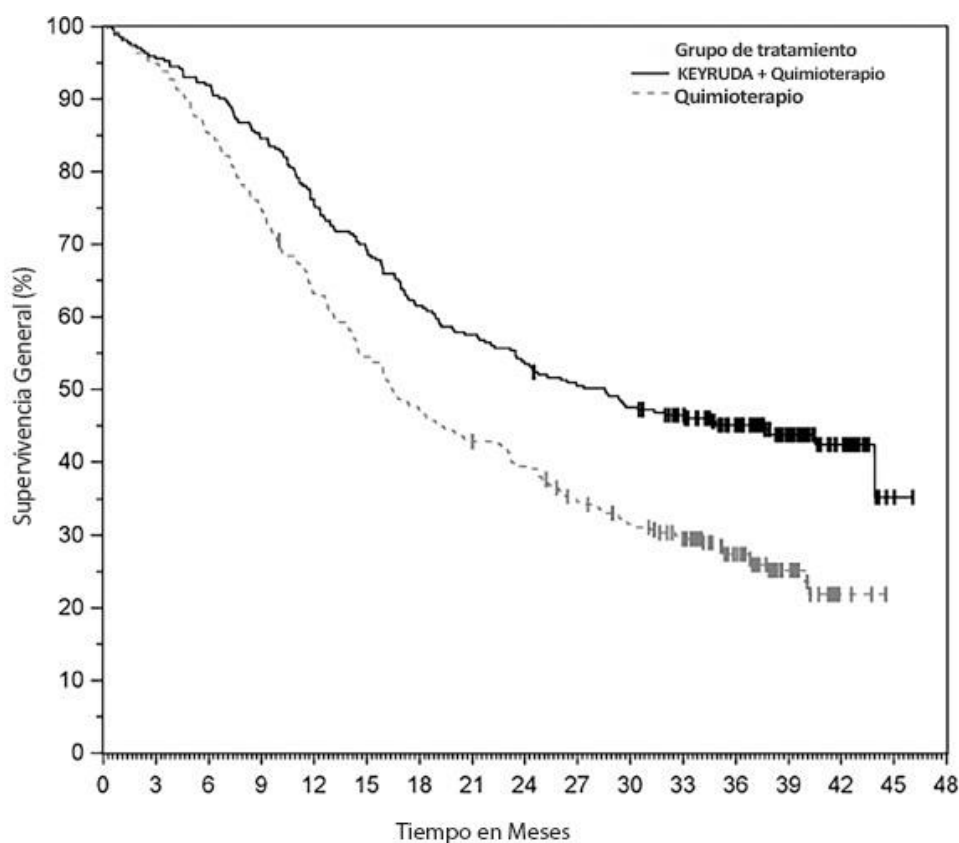
[§] Valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0014 para este análisis provisorio (con el 82 % de la cantidad prevista de eventos para el análisis final)

[¶] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

Figura 25: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-826 (CPS ≥ 1)* †



Cantidad en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
KEYTRUDA + Quimioterapia	273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52	22	2	0
Quimioterapia	275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24	3	0	0

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

†Basado en el análisis final de OS especificado en el protocolo

Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico Tratado Previamente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 98 pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico inscritas en un estudio de cohorte única (Cohorte E) en KEYNOTE-158 (NCT02628067), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Las pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad documentada. Las pacientes con evolución de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación del progreso, a menos que la evolución de la enfermedad fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Las pacientes sin evolución de la enfermedad podían ser tratadas durante un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR, conforme a los RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por una BICR, y la DoR.

De las 98 pacientes de la Cohorte E, 77 (79 %) tenían tumores con expresión de PD-L1 con una CPS ≥ 1 y recibieron al menos una línea de quimioterapia en el contexto metastásico. El estado de PD-L1 se determinó mediante el uso del kit IHC 22C3 pharmDx. Las características al inicio de estas 77 pacientes fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 45 años (rango: 27 a 75 años); el 81 % eran Blancas, el 14 % eran Asiáticas, el 3 % eran Negras; el 32 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 68 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; el 92 % tenía carcinoma de

células escamosas, el 6 % tenía adenocarcinoma y el 1 % tenía histología adenoescamosa; el 95 % tenía enfermedad en estadio M1 y el 5 % de las pacientes tenía enfermedad recurrente; el 35 % había recibido una y el 65 % había recibido dos o más líneas de terapia previas en el contexto metastásico o recurrente.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1 (CPS <1). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 89 para los pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥1).

Tabla 89: Resultados de Eficacia en Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico (CPS ≥1) en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 77*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)	14.3 % (7.4, 24.1)
Tasa de respuesta completa	2.6 %
Tasa de respuesta parcial	11.7 %
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	NA (4.1, 18.6+) [†]
% con duración ≥6 meses	91 %

* Mediana del tiempo de seguimiento de 11.7 meses (rango: 0.6 a 22.7 meses).

[†] En función de las pacientes (n = 11) con una respuesta por una revisión independiente.

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

14.13 Carcinoma Hepatocelular

HCC tratado previamente

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-394 (NCT03062358), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego realizado en Asia en pacientes con HCC en estadio B o C de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que fueron tratados previamente con sorafenib o quimioterapia basada en oxaliplatino y que no eran susceptibles o eran refractarios a la terapia local-regional. También se requirió que los pacientes tuvieran función hepática Child-Pugh A.

Los pacientes con hepatitis B tenían enfermedad controlada tratada (carga viral del VHB <2000 UI/mL o <104 copias/mL). No eran elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. Los pacientes con encefalopatía hepática, invasión de la rama venosa porta principal, ascitis clínicamente aparente o hemorragia por várices esofágicas o gástricas en los últimos 6 meses tampoco fueron elegibles.

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

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1, determinada por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas. La medición del resultado de eficacia principal fue OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR según lo evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objeto y un máximo de 5 lesiones objeto por órgano.

En el estudio participaron 453 pacientes, y 360 (79 %) tenían hepatitis B activa. Las características de la población en pacientes con hepatitis B activa eran: edad media de 52 años (rango: 23 a 82), el 16 % de 65 años o más; el 86 % de sexo masculino; 100 % asiático; el 42 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 58 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; el 90 % recibió previamente sorafenib y el 10 % recibió previamente quimioterapia basada en oxaliplatino. Las características de los pacientes también incluyeron enfermedad extrahepática (77 %), invasión macrovascular (10 %), estadio C (93 %) y B (7%) de BCLC y AFP inicial ≥ 200 ng/ml (57 %).

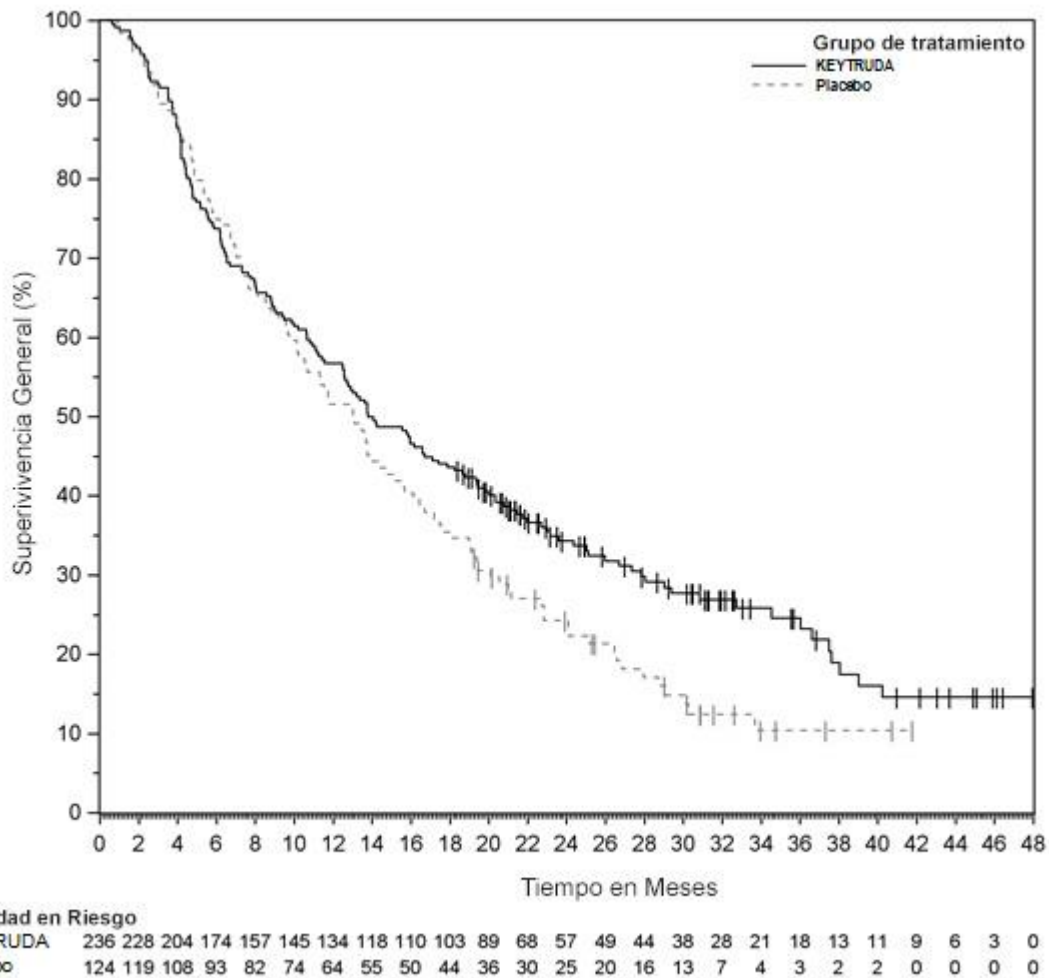
KEYNOTE-394 demostró una mejora de la OS en pacientes con HCC secundario a hepatitis B aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 90 y en la Figura 26.

Tabla 90: Resultados de eficacia en pacientes con carcinoma hepatocelular en KEYNOTE-394

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

- * Resultados del análisis final de OS especificado previamente
- † Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
- ‡ Resultados del análisis de OS provisional preespecificado
- § Respuesta completa o respuesta parcial confirmada
- ¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier
- + Indica respuesta constante

Figura 26: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-394



14.14 Cáncer de las vías biliares

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino se investigó en KEYNOTE-966 (NCT04003636), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que inscribió a 1069 pacientes con BTC metastásico o no resecable localmente avanzado, que no habían recibido terapia sistémica previa en el contexto de enfermedad avanzada. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requirió inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región (Asia frente a no pertenecientes a Asia), localmente avanzado frente a metastásico y sitio de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a KEYTRUDA 200 mg el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² el día 1 y el día 8 cada 3 semanas, o placebo el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² el día 1 y el día 8 cada 3 semanas. Los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa. El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad. Para pembrolizumab, el tratamiento continuó durante un máximo de 35 ciclos o aproximadamente 24 meses. Para gemcitabina, el tratamiento podría continuarse durante más de 8 ciclos, mientras que, para cisplatino, el tratamiento podría administrarse durante un máximo de 8 ciclos.

La administración de KEYTRUDA con quimioterapia se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 6 semanas hasta las 54 semanas, a partir de entonces se realizó cada 12 semanas.

Las características de la población del estudio fueron una mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 85), el 47 % de 65 años o más; el 52 % de sexo masculino; 49 % blancos, 46 % asiáticos, 1.3 % negros o afroamericanos; 10 % hispanos o latinos; el 46 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 54 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1; el 31 % de los pacientes tenía antecedentes de infección por hepatitis B y el 3 % tenía antecedentes de infección por hepatitis C.

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

En la Tabla 91 y en la Figura 27 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-966.

Tabla 91: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-966

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

* Resultados del análisis final de OS especificado previamente

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor p unilateral basado en una prueba de orden logarítmico estratificado

§ Resultados del análisis final especificado previamente de PFS y ORR

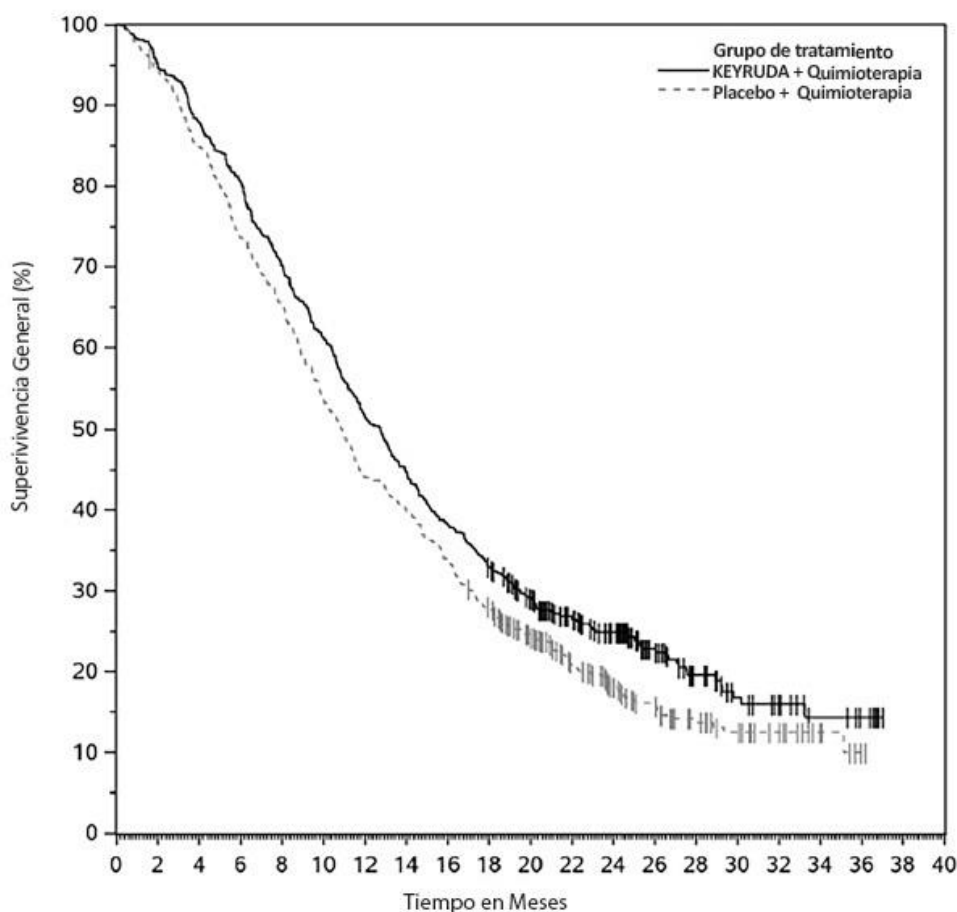
¶ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada

Valor p unilateral basado en el análisis estratificado de Miettinen y Nurminen

‡ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

NS = no significativo

Figura 27: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-966



Cantidad en Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
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

14.15 Carcinoma de Células de Merkel

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-017 (NCT02267603) y KEYNOTE-913 (NCT03783078), dos ensayos multicéntricos, no aleatorizados, abiertos en el que se inscribieron 105 pacientes con MCC metastásico o localmente avanzado recurrente que no habían recibido terapia sistémica previa para su enfermedad avanzada. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg (KEYNOTE-017) o 200 mg (KEYNOTE-913) cada 3 semanas hasta alcanzar la toxicidad inaceptable o hasta la evolución de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente, ocurriera con un deterioro del estado general o se confirmara al menos 4 semanas más tarde con estudios de imágenes repetidos. Los pacientes sin evolución de la enfermedad fueron tratados durante un máximo de 24 meses.

La evaluación del estado del tumor se realizó a las 13 semanas, luego cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 105 pacientes inscritos, la mediana de la edad era de 73 años (rango: 38 a 91), el 79 % tenía 65 años o más; el 62 % era de sexo masculino; el 80 % eran Blancos, el 19 % era de raza desconocida y el 1 % eran asiáticos, el 53 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 47 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 13 % tenía enfermedad en estadio IIIB y el 84 % tenía enfermedad en estadio IV. El 76 % de los pacientes se había sometido a cirugía y el 51 % había recibido radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 92.

Tabla 92: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913

Criterio de valoración	KEYNOTE-017 KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n = 50	KEYNOTE-913 KEYTRUDA 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas n=55
Tasa de Respuesta Objetiva		49 % (35, 63)
ORR (CI del 95 %)	56 % (41, 70)	9 (16 %)
Respuestas completas, n (%)	12 (24 %)	18 (33 %)
Respuestas parciales, n (%)	16 (32 %)	n=27
Duración de la Respuesta	n=28	NA (4.8, 25.4+)
Mediana de DoR en meses (rango)	NA (5.9, 34.5+)	25 (93 %)
Pacientes con una duración de ≥6 meses, n (%)	27 (96 %)	19 (70 %)
Pacientes con una duración de ≥12 meses, n (%)	15 (54 %)	49 % (35, 63)

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó

14.16 Carcinoma de Células Renales

Tratamiento de primera línea con axitinib

KEYNOTE-426

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib en KEYNOTE-426 (NCT02853331), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, llevado a cabo en 861 pacientes que no habían recibido terapia sistémica para el RCC avanzado. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requerían inmunosupresión sistémica en los últimos 2 años no fueron elegibles. La aleatorización fue estratificada por las categorías de riesgo del Consorcio Internacional de Bases de Datos de RCC metastásico (IMDC) (favorable en comparación con intermedio en comparación con deficiente) y por región geográfica (América del Norte frente a Europa Occidental frente al “resto del mundo”).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta un máximo de 24 meses en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraban el axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas) podían aumentar a 7 mg y posteriormente a 10 mg dos veces al día. El axitinib se podía interrumpir o reducir a 3 mg dos veces al día y luego a 2 mg dos veces al día para manejar la toxicidad.
- Sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y axitinib continuó hasta el progreso de la enfermedad definido conforme a los RECIST v1.1 o la toxicidad inaceptable. La administración de KEYTRUDA y axitinib se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que brindaría beneficios clínicos. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 54 y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era 62 años o más (rango: 26 a 90); el 38% tenía 65 años o más; el 73% era de sexo masculino; el 79% eran Blancos y el 16% eran Asiáticos; el 20% y 80% de los pacientes tenían un KPS al inicio de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente, y la distribución del paciente por categorías de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% de nivel intermedio y 13% deficiente.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la ORR, según lo evaluado por la BICR. Una mejoría estadísticamente significativa en la OS fue demostrada en el primer análisis provisorio especificado previamente en pacientes aleatorizados para recibir KEYTRUDA en combinación con axitinib en comparación con sunitinib. El ensayo también demostró mejorías estadísticamente significativas en la PFS y en la ORR. Se realizó un análisis actualizado de la OS cuando se observaron 418 muertes en función de la cantidad planificada de muertes para el análisis final especificado previamente. En la Tabla 93 y en la Figura 28, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-426.

Tabla 93: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-426

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.53 (0.38, 0.74)	
Valor de p [†]	<0.0001 [‡]	
OS actualizada		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	193 (45 %)	225 (52 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.73 (0.60, 0.88)	
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor de p [†]	0.0001 [§]	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [¶] (CI del 95 %)	59 % (54, 64)	36 % (31, 40)
Tasa de respuesta completa	6 %	2 %
Tasa de respuesta parcial	53 %	34 %
Valor de p [#]	<0.0001	

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† En función de la prueba del orden logarítmico estratificada.

‡ El valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0001 para este análisis provisorio (con el 39 % de la cantidad prevista de eventos para el análisis final).

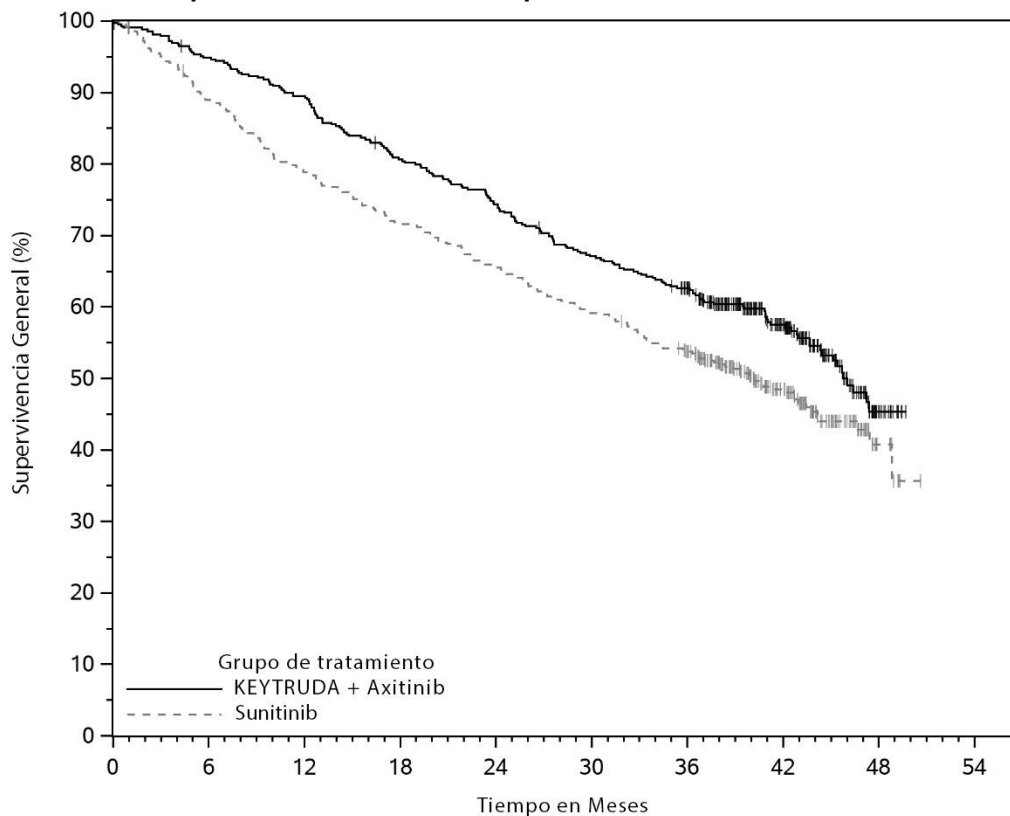
§ El valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0013 para este análisis provisorio (con el 81 % de la cantidad prevista de eventos para el análisis final).

¶ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

En función del método de Miettinen y Nurminen, estratificado por grupo de riesgo del IMDC y región geográfica.

NA = no se alcanzó.

Figura 28: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier Actualizada en KEYNOTE-426



Cantidad en Riesgo

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

En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la OS en pacientes con riesgo favorable, intermedio, intermedio/malo y desfavorable según el IMDC demostró un ritmo cardíaco de 1.17 (CI del 95%: 0.76, 1.80), 0.67 (CI del 95%: 0.52, 0.86), 0.64 (CI del 95%: 0.52, 0.80) y 0.51 (CI del 95%: 0.32, 0.81), respectivamente.

Tratamiento de primera línea con lenvatinib

KEYNOTE-581

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-581 (NCT02811861), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 1069 pacientes con RCC avanzado en la primera línea. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (América del Norte frente a Europa Occidental frente al “Resto del Mundo”) y grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable frente a riesgo intermedio frente a riesgo elevado).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas 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 luego sin tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad. La administración de KEYTRUDA con lenvatinib se permitió después de la evolución de la enfermedad definida conforme a RECIST si la paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba

que brindaría beneficios clínicos. KEYTRUDA se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía continuarse más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio y después cada 8 semanas.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era 62 años (rango: 29 a 88 años); el 42 % tenía 65 años o más; el 75 % era de sexo masculino; el 74 % eran Blancos y el 21 % eran Asiáticos; el 1 % eran Negros y el 2 % eran de otras razas; el 18 % y el 82 % de los pacientes tenían un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; la distribución de pacientes por categoría de riesgo de MSKCC fue del 27 % favorable, 64 % intermedio y 9 % deficiente. Los sitios frecuentes de metástasis en pacientes fueron los pulmones (68 %), los ganglios linfáticos (45 %) y los huesos (25 %).

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la PFS según lo evaluado por una revisión radiológica independiente (IRC) de conformidad con RECIST v1.1, y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), según lo evaluado por la ICR. KEYTRUDA en combinación con lenvatinib demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS, la OS y la ORR en comparación con sunitinib. Se llevó a cabo un análisis de OS actualizado cuando se observaron 304 muertes en función del número previsto de muertes para el análisis final especificado previamente. En la Tabla 94 y en las Figuras 29 y 30, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-581.

Tabla 94: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-581

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n = 355	Sunitinib n = 357
Supervivencia Sin Progresión (PFS)		
Cantidad de eventos, n (%)	160 (45 %)	205 (57 %)
Avance de la enfermedad	145 (41 %)	196 (55 %)
Muerte	15 (4 %)	9 (3 %)
PFS mediana en meses (CI del 95 %)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Supervivencia General (OS)		
Número de muertes, n (%)	80 (23 %)	101 (28 %)
OS mediana en meses (CI del 95 %)	NA (33.6, NA)	NA (NA, NA)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor de p [†]	0.0049	
OS actualizado		
Número de muertes, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana de OS en meses (IC del 95 %)	53.7 (48.7, NA)	54.3 (40.9, NA)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.79 (0.63, 0.99)	
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)		
ORR, n (%)	252 (71 %)	129 (36 %)
(CI del 95 %)	(66, 76)	(31, 41)
Tasa de respuesta completa	16 %	4 %
Tasa de respuesta parcial	55 %	32 %
Valor de p [‡]	<0.0001	

Las evaluaciones tumorales se basaron en RECIST 1.1; solo se incluyen las respuestas confirmadas para la ORR.

Fecha de cierre de la base de datos = 28 de agosto de 2020, fecha de cierre de la base de datos del análisis de OS actualizado = 31 de julio de 2022

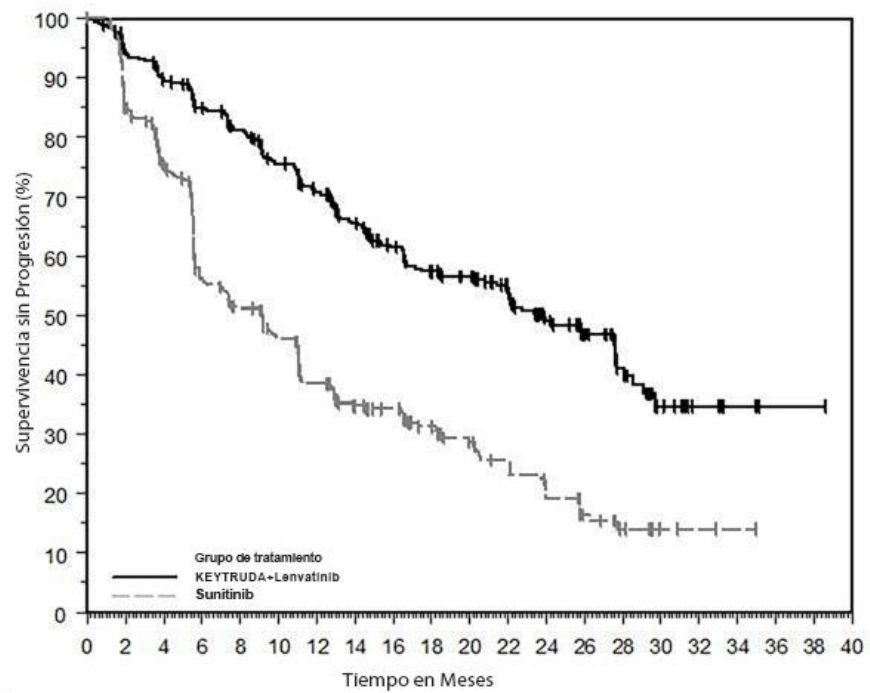
CI = intervalo de confianza; NA = no alcanzado

* El cociente de riesgos se basa en un Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox. Estratificado por región geográfica y grupos de pronóstico del MSKCC.

† Valor de p bilateral en función de la prueba del orden logarítmico estratificada.

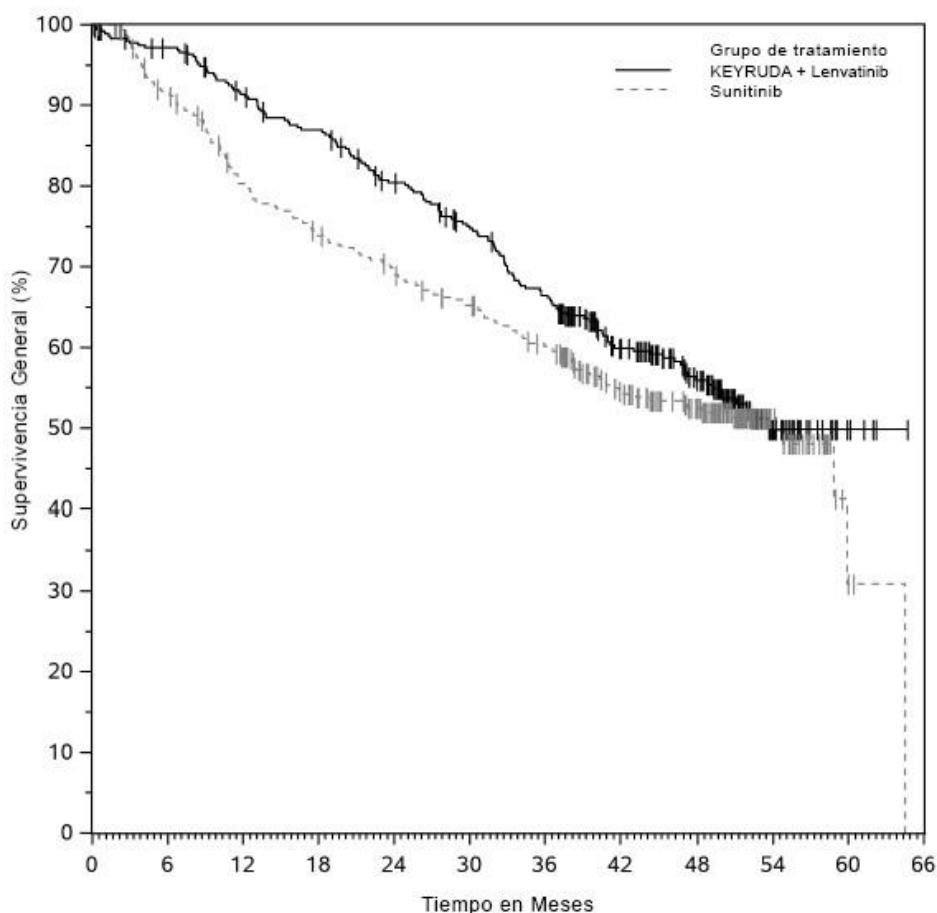
‡ Valor de p bilateral basado en la prueba de CMH.

Figura 29: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la PFS en KEYNOTE-581



Cantidad en Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
KEYTRUDA+Lenvatinib:	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
Sunitinib:	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0	0	0

Figura 30: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier actualizada en KEYNOTE-581



Cantidad en Riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
KEYTRUDA + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

KEYNOTE-B61

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

Los pacientes recibieron 400 mg de KEYTRUDA cada 6 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día. KEYTRUDA se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, lenvatinib podría continuarse durante más de 24 meses. El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o la evolución de la enfermedad.

La administración de KEYTRUDA con lenvatinib se permitió después de la progresión de la enfermedad definida conforme a RECIST si el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos.

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

La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada mediante BICR utilizando RECIST 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DOR), según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 95.

Tabla 95: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-B61

Criterio de valoración	KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas y Lenvatinib n=158
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)	
ORR (IC del 95 %)	51% (43, 59)
Respuesta completa	8%
Respuesta parcial	42%
Duración de la Respuesta*	
Mediana en meses (rango)	19.5 (1.5+, 23.5+)

IC = Intervalo de Confianza

* Basado en la estimación de Kaplan-Meier

+ Denota respuesta continua

Tratamiento Adyuvante del RCC (KEYNOTE-564)

La eficacia de KEYTRUDA se investigó como terapia adyuvante para el RCC en KEYNOTE-564 (NCT03142334), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, en 994 pacientes con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia del RCC, o M1 sin evidencia de enfermedad (NED). La categoría de riesgo intermedio-alto incluyó: pT2 con características sarcomatoides o de Grado 4; pT3, cualquier Grado sin afectación ganglionar (N0) o metástasis distante (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier Grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier Grado con afectación ganglionar y M0. La categoría M1 NED incluyó pacientes con enfermedad metastásica que se habían sometido a resección completa de lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes deben haberse sometido a una nefrectomía parcial nefroprotectora o una nefrectomía radical completa (y resección completa de lesiones metastásicas sólidas, aisladas, de tejido blando en participantes M1 NED) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del momento de la selección. Se excluyeron del ensayo los pacientes que habían recibido terapia sistémica previa para el RCC avanzado. Tampoco eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o placebo durante un máximo de 1 año, hasta la recurrencia de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado de metástasis (M0, M1 NED); el grupo M0 se estratificó adicionalmente por PS según la escala del ECOG (0,1) y región geográfica (EE. UU., fuera de EE. UU.).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 60 años (rango: de 25 a 84), el 33 % tenía 65 años o más; el 71 % era de sexo masculino; el 75 % eran Blancos, el 14 % eran Asiáticos, en el 9 % se Desconocía, el 1 % eran Negros o Afroamericanos, el 1 % eran Nativos Norteamericanos o Nativos de Alaska, el 1 % eran Multirraciales, el 13 % eran Hispanos o Latinos, el 78 % no eran Hispanos ni Latinos, en el 8 % se Desconocía; y el 85 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 15 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El noventa y cuatro por ciento de los pacientes inscritos tenían enfermedad N0; el 11 % tenía características sarcomatoides; el 86 % tenía un riesgo intermedio-alto; el 8 % tenía riesgo alto; y el 6 % tenía M1 NED. El noventa y dos por ciento de los pacientes se sometieron a una nefrectomía radical y el 8 % se sometió a una nefrectomía parcial.

La medición del resultado de eficacia principal fue la supervivencia sin enfermedad (DFS), definida como el tiempo hasta la recurrencia, metástasis o muerte, según lo evaluado por el investigador. Una medición de resultado adicional fue la OS. Las mejorías estadísticamente significativas en la DFS y OS fueron demostradas en análisis provisionales especificados previamente en pacientes aleatorizados al grupo de KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 96 y en las Figuras 31 y 32.

Tabla 96: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-564

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n = 496	Placebo n = 498
DFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	109 (22 %)	151 (30 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA	NA
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor de p [†]	0.0010 ^{‡†}	
Tasa de DFS a 24 meses (CI del 95 %)	77 % (73, 81)	68 % (64, 72)
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	55 (11 %)	86 (17 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valor de p [†]	0.0024 [§]	
Tasa de OS a 48 meses (CI del 95 %)	91 % (88, 93)	86 % (83, 89)

* En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

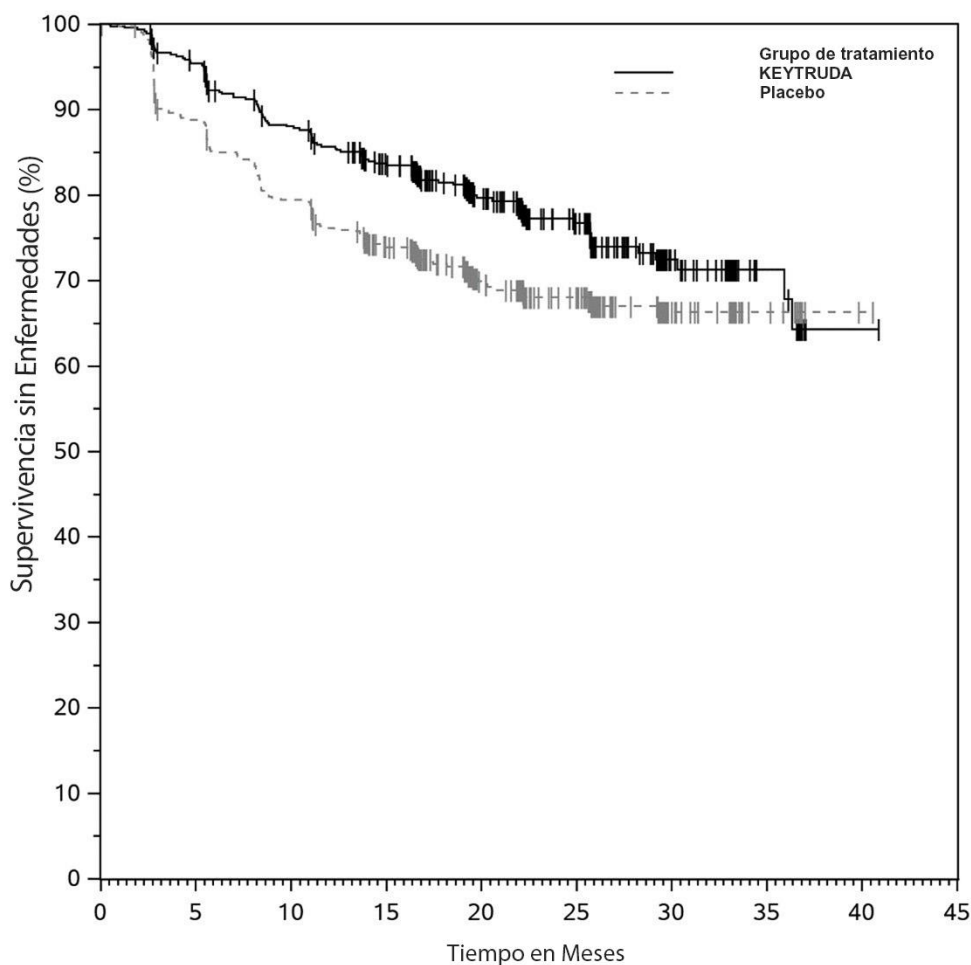
† En función de la prueba del orden logarítmico estratificada.

‡ El valor de p (unilateral) se compara con un límite de 0.0114.

§ El valor de p (unilateral) se compara con un límite 0.0072.

NA = no se alcanzó.

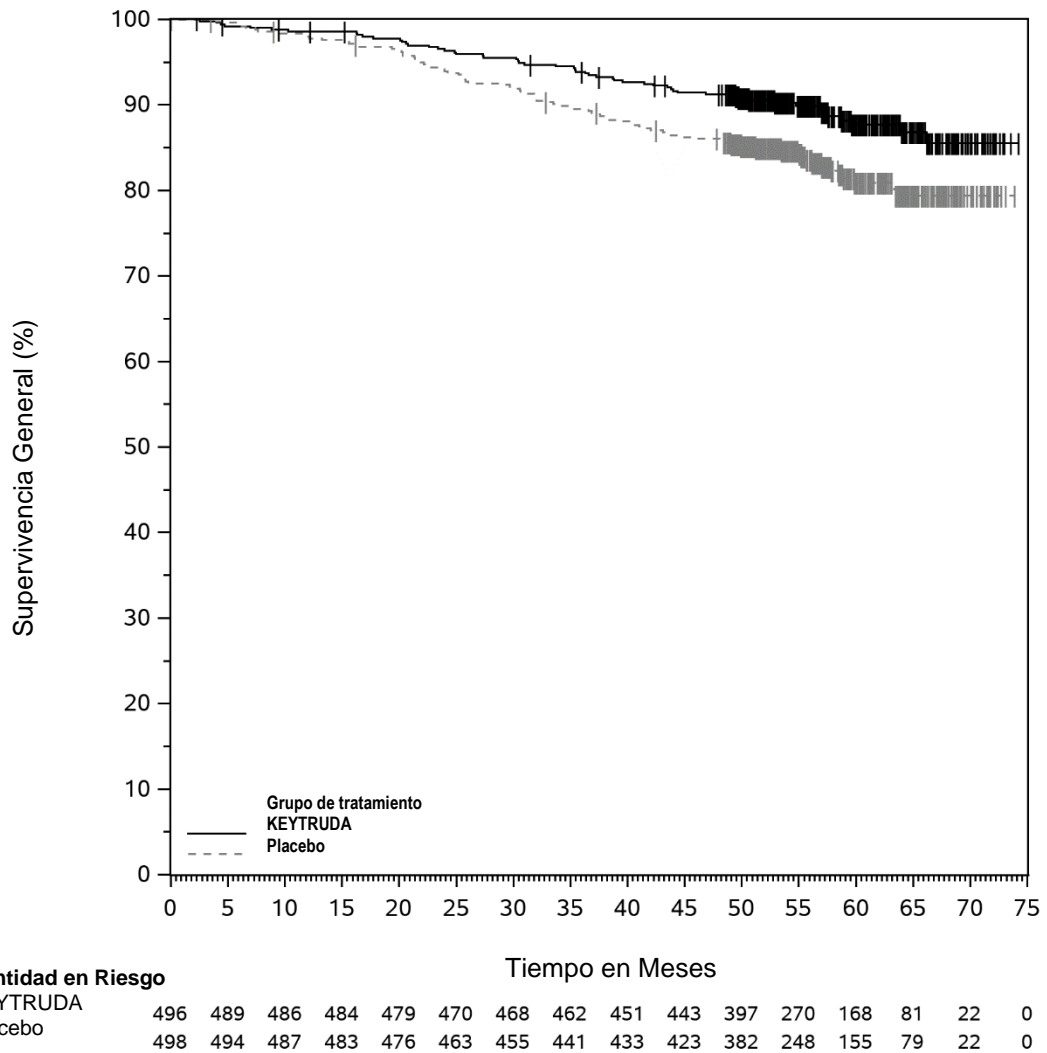
Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Enfermedad en KEYNOTE-564



Cantidad en Riesgo

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

Figura 32: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-564



14.17 Carcinoma de Endometrio

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

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y carboplatino se investigó en el estudio KEYNOTE868/NRGGY018 (NCT03914612), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 810 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado o recurrente. El diseño del estudio incluyó dos cohortes separadas según el estado de MMR: 222 (27 %) pacientes en la cohorte con dMMR, 588 (73 %) pacientes en la cohorte pMMR. En el ensayo se inscribió a pacientes con cáncer de endometrio en estadio III mensurable, estadio IVA mensurable, estadio IVB o recurrente (con o sin enfermedad mensurable). Fueron elegibles las pacientes que no habían recibido terapia sistémica previa o que habían recibido quimioterapia previa en el entorno adyuvante. Las pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa solo fueron elegibles si su intervalo sin quimioterapia era de un mínimo de 12 meses. No fueron elegibles las pacientes con sarcoma de endometrio, incluido el carcinosarcoma, o pacientes con una enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR, ECOG PS (0 o 1 versus 2) y quimioterapia adyuvante previa.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Seis ciclos de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² y AUC de carboplatino 5 mg/ml/min, seguidos de KEYTRUDA 400 mg cada 6 semanas durante hasta 14 ciclos.
- Placebo cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m² y AUC de carboplatino 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de placebo cada 6 semanas durante hasta 14 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (aproximadamente, 24 meses). A las pacientes con enfermedad mensurable que tenían enfermedad estable definida por 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. La principal medición del resultado de eficacia fue la supervivencia sin progresión evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1. Una medición adicional del resultado de eficacia fue la supervivencia general.

Las características de la población con dMMR fueron las siguientes: edad media de 66 años (rango: 37 a 86), el 55 % tenía 65 años o más; el 79 % eran blancas, el 9 % eran negras y el 3 % eran asiáticas; el 5 % era de origen hispano o latino; el 64 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0, el 33 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1 y el 3 % tenía un PS según la escala 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 de endometrio (81 %), adenocarcinoma NOS (11 %), carcinoma seroso (2 %) y otros (6%).

Las características de la población con pMMR fueron las siguientes: edad media de 66 años (rango: 29 a 94), el 54 % tenía 65 años o más; el 72 % eran blancas, el 16 % eran negras y el 5 % eran asiáticas; el 6 % era de origen hispano o latino; el 67 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0, el 30 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1 y el 3 % tenía un PS según la escala 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 de endometrio (52 %), carcinoma seroso (26 %), adenocarcinoma NOS (10 %), carcinoma de células claras (7 %) y otros (5 %).

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS en las pacientes aleatorizadas para recibir KEYTRUDA en combinación con paclitaxel y carboplatino en comparación con placebo en combinación con paclitaxel y carboplatino, en las poblaciones con dMMR y pMMR. En la Tabla 97 y en las Figuras 33 y 34, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE868 según estado de MMR. En el momento del análisis de PFS, los datos de OS no estaban maduros; había un 12 % de muertes en la población con dMMR y un 17 % de muertes en la población con pMMR.

Tabla 97: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-868

Criterio de valoración	Población con dMMR		Población con pMMR	
	KEYTRUDA con paclitaxel y carboplatino n=110	Placebo con paclitaxel y carboplatino n=112	KEYTRUDA con paclitaxel y carboplatino n=294	Placebo con paclitaxel y carboplatino n=294
PFS[†]				
Cantidad (%) de pacientes con el evento	26 (24%)	57 (51%)	91 (31%)	124 (42%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (30.7, NA)	6.5 (6.4, 8.7)	11.1 (8.7, 13.5)	8.5 (7.2, 8.8)
Índice de riesgos [‡] (IC del 95 %)	0.30 (0.19, 0.48)		0.60 (0.46, 0.78)	
Valor de p [‡]	<0.0001		<0.0001	

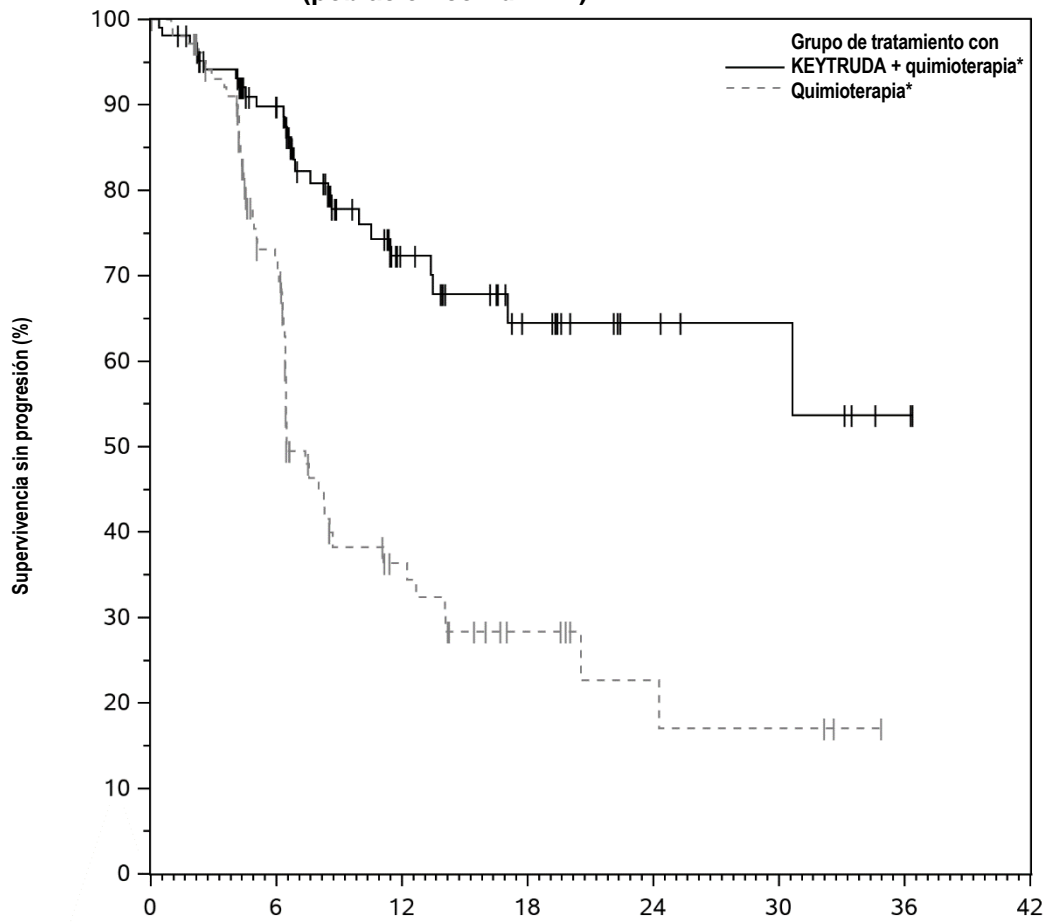
* Basado en un análisis provisorio de PFS; las fracciones de información para los análisis provisorios fueron del 49 % para dMMR y del 55 % para pMMR.

† En función del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

NA = no se alcanzó

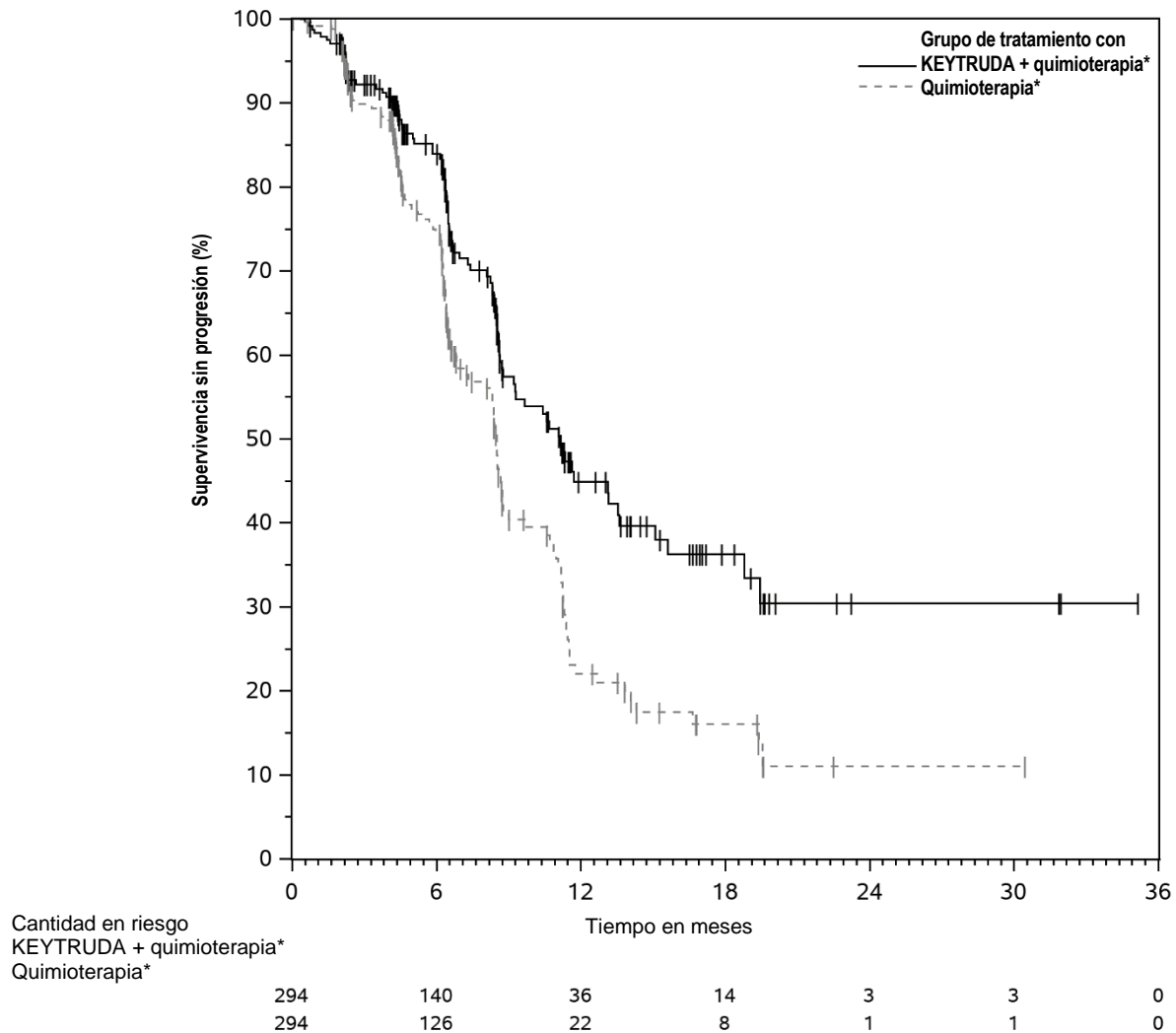
Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-868 (población con dMMR)



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

*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE868 (población con pMMR)



*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)

En Combinación con Lenvatinib para el Tratamiento del Carcinoma de Endometrio Avanzado Que No Es MSI-H o Es pMMR

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775 (NCT03517449), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, con control activo que inscribió a 827 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado previamente tratadas con al menos un régimen de quimioterapia previa basada en platino en cualquier contexto, incluidos los entornos neoadyuvantes y adyuvantes. Las pacientes con sarcoma endometrial, incluido el carcinosarcoma, o las pacientes que tenían una enfermedad autoinmunitaria activa o una afección médica que requería inmunosupresión no eran elegibles. Las pacientes con carcinoma endometrial con pMMR (con el uso de la prueba de panel VENTANA MMR Rx Dx) o sin MSI-H se estratificaron por estado funcional según el ECOG, la región geográfica y los antecedentes de radiación pélvica. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral, una vez al día.
- Elección del investigador, que consiste en doxorrubicina 60 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel 80 mg/m² administrados semanalmente, 3 semanas con tratamiento/1 semana sin tratamiento.

El tratamiento con KEYTRUDA y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1, verificada por BICR, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, un máximo de 24 meses. El tratamiento se permitió después de la progresión de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1 si el investigador tratante consideró que la paciente obtenía un beneficio clínico y el tratamiento fue tolerado. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por BICR conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la ORR y la DoR, según lo evaluado por BICR.

Entre las 697 pacientes con pMMR, 346 pacientes fueron aleatorizadas para recibir KEYTRUDA en combinación con lenvatinib y 351 pacientes fueron aleatorizadas para recibir doxorubicina (n = 254) o paclitaxel (n = 97) a elección del investigador. Las características de la población con pMMR fueron las siguientes: la mediana de edad era de 65 años (rango: de 30 a 86), el 52 % tenía 65 años o más; el 62 % eran Blancos, el 22 % eran Asiáticos y el 3 % eran Negros, el 60 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 40 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (55 %), seroso (30 %), carcinoma de células claras (7 %), mixto (4 %) y otro (3 %). Todas las 697 pacientes recibieron terapia sistémica previa para el carcinoma de endometrio: el 67 % tenía una, el 30 % tenía dos y el 3 % tenía tres o más terapias sistémicas previas. El 37 % de las pacientes recibió solo terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

Los resultados de eficacia para los pacientes sin MSI-H o con pMMR se resumen en la Tabla 98 y las Figuras 35 y 36.

Tabla 98: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-775

Criterio de valoración	Carcinoma de Endometrio (sin MSI-H o con pMMR)	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n = 346	Doxorrubicina o Paclitaxel n = 351
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	165 (48 %)	203 (58 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.68 (0.56, 0.84)	
Valor de p [†]	0.0001	
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	247 (71 %)	238 (68 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
Razón de riesgos* (CI del 95 %)	0.60 (0.50, 0.72)	
Valor de p [†]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR [‡] (CI del 95 %)	30 % (26, 36)	15 % (12, 19)
Tasa de respuesta completa	5 %	3 %
Tasa de respuesta parcial	25 %	13 %
Valor de p [§]	<0.0001	
Duración de la Respuesta	n = 105	N = 53
Mediana en meses (rango)	9.2 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

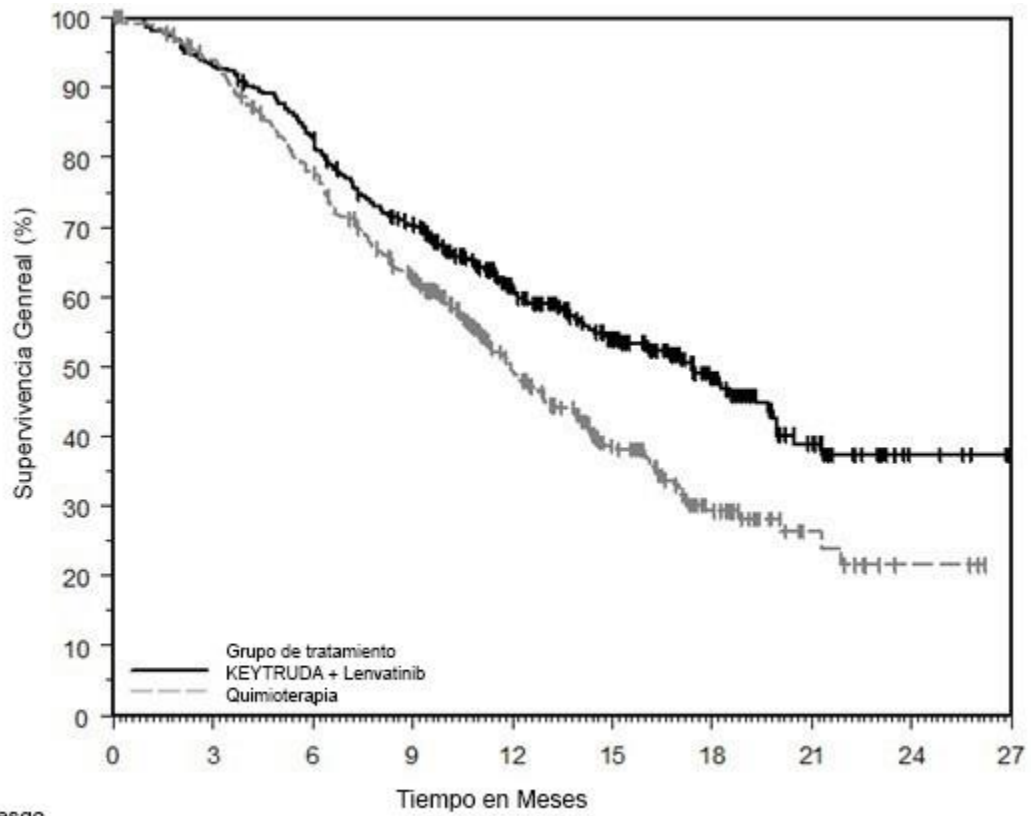
* En función del modelo de regresión de Cox estratificado.

† En función de la prueba del orden logarítmico estratificada.

‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

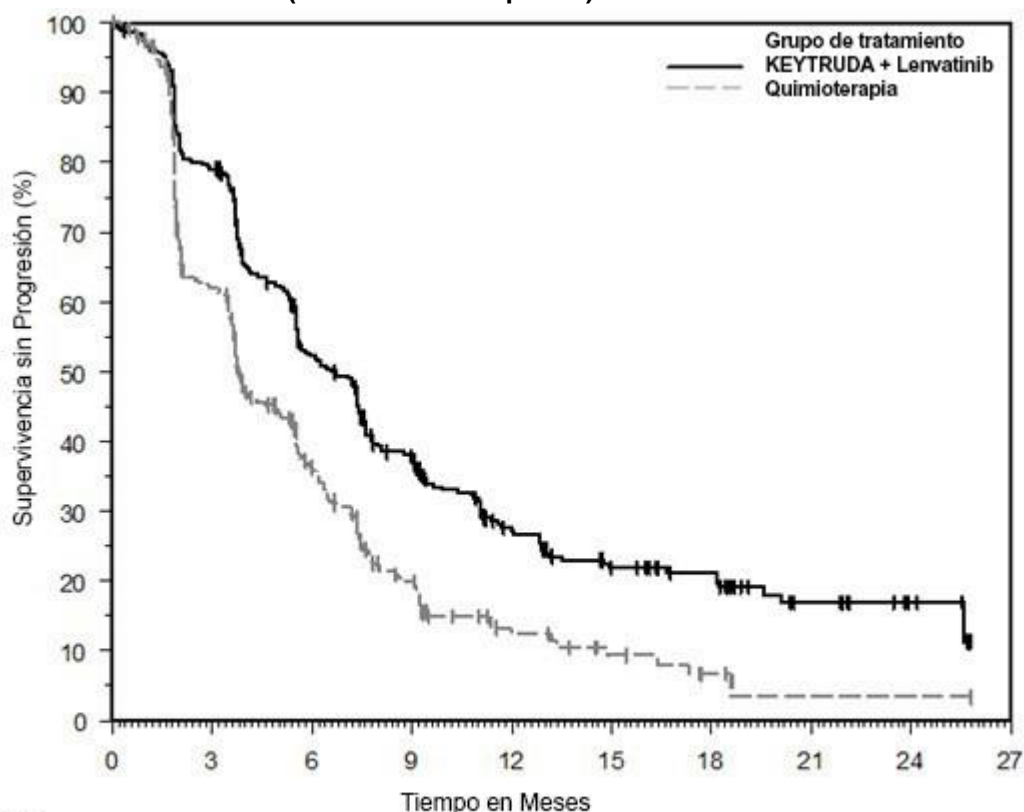
§ En función del método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional según el ECOG, la región geográfica y los antecedentes de radiación pélvica.

Figura 35: Curva de Supervivencia General de Kaplan-Meier en KEYNOTE-775 (Sin MSI-H o con pMMR)



Cantidad en Riesgo	Tiempo en Meses									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
KEYTRUDA + Lenvatinib	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
Quimioterapia	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-775 (Sin MSI-H o con pMMR)



Cantidad en Riesgo	Tiempo en Meses									
KEYTRUDA + Lenvatinib:	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
Quimioterapia:	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

Como Agente Único para el Tratamiento del Carcinoma de Endometrio Avanzado con MSI-H o dMMR

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-158 (NCT02628067), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples. En el ensayo, se inscribieron 90 pacientes con carcinoma de endometrio con MSI-H o dMMR no resecable o metastásico en las Cohortes D y K que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA. Se determinó el estado de MSI o MMR del tumor mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o inmunohistoquímica (IHC), respectivamente. No eran elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión. Las pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad documentada. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin evolución de la enfermedad podían ser tratados durante un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre las 90 pacientes evaluadas, las características iniciales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 42 a 86); 83 % Blancas, 8 % Asiáticas y 3 % Afroamericanas; 12 % Hispanas o Latinas; 39 % PS según el ECOG de 0 y 61 % PS según el ECOG de 1; 96 % tenía enfermedad M1 y 4 % tenía enfermedad M0 al ingresar en el estudio; y 51 % tenía una y 48 % tenía dos o más líneas de terapia previas. Nueve pacientes recibieron solo terapia adyuvante y un paciente recibió solo terapia neoadyuvante y adyuvante antes de participar en el estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 99.

Tabla 99: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma de Endometrio Avanzado con MSI-H o dMMR en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA n = 90*
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (CI del 95 %)	46 % (35, 56)
Tasa de respuesta completa	12 %
Tasa de respuesta parcial	33 %
Duración de la Respuesta	n = 41
Mediana en meses (rango)	NA (2.9+, 55.7+)
% con duración ≥12 meses	68 %
% con duración ≥24 meses	44 %

* Mediana del tiempo de seguimiento de 16.0 meses (rango: 0.5 a 62.1 meses).

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

14.18 Cáncer que Tiene una Alta Carga de Mutación Tumoral

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en un análisis retrospectivo planificado prospectivamente de 10 cohortes (A a J) de pacientes con diversos tumores sólidos previamente tratados, no resecables o metastásicos, o con una alta carga mutacional del tumor (TMB-H), que estaban inscritos en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado y abierto, KEYNOTE-158 (NCT02628067). Se excluyeron del ensayo los pacientes que previamente habían recibido un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 u otro anticuerpo monoclonal inmunomodulador, o que tenían una enfermedad autoinmunitaria o una afección médica debido a la cual era necesaria la inmunosupresión. Las pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta toxicidad inaceptable o evolución de la enfermedad documentada. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses y cada 12 semanas a partir de entonces.

El plan de análisis estadístico especificó previamente ≥ 10 y ≥ 13 mutaciones por megabase mediante el ensayo de CDxFoundationOne como puntos de corte para evaluar TMB. Las pruebas de TMB se hicieron a ciego con respecto a los resultados clínicos. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la ORR y la DoR en los pacientes que recibieron al menos una dosis de KEYTRUDA, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

En KEYNOTE-158, se incluyó a 1050 pacientes en la población de análisis de eficacia. La TMB se analizó en el subgrupo de 790 pacientes con una cantidad suficiente de tejido para las pruebas en función de los requisitos de pruebas especificados en el protocolo. De los 790 pacientes, 102 (13 %) tenían tumores identificados como TMB-H, definida como mutaciones TMB ≥ 10 por megabase. Entre los 102 pacientes con tumores sólidos avanzados con TMB-H, las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 61 años (rango: 27 a 80), el 34 % tenía 65 años o más; el 34 % era de sexo masculino; el 81 % eran Blancos, y el 41 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 58 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 56 % de los pacientes recibió al menos dos líneas anteriores de terapia.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 100 y 101.

Tabla 100: Resultados de Eficacia para Pacientes con cáncer TMB-H en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	TMB ≥10 mut/Mb n = 102*	TMB ≥13 mut/Mb n = 70
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (CI del 95 %)	29 % (21, 39)	37 % (26, 50)
Tasa de respuesta completa	4 %	3 %
Tasa de respuesta parcial	25 %	34 %
Duración de la Respuesta	n = 30	n = 26
Mediana en meses (rango) [†]	NA (2.2+, 34.8+)	NA (2.2+, 34.8+)
% con duración ≥12 meses	57 %	58 %
% con duración ≥24 meses	50 %	50 %

* Mediana del tiempo de seguimiento de 11.1 meses.

[†] Método para los datos censurados a partir de límite del medicamento (Kaplan-Meier).

+ Denota respuesta continua.

NA = no se alcanzó.

Tabla 101: Respuesta por Tipo de Tumor (TMB ≥10 mut/Mb)

	N	Tasa de Respuesta Objetiva		Rango de Duración de la Respuesta (meses)
		n (%)	CI del 95 %	
Total*	102	30 (29 %)	(21 %, 39 %)	(2.2+, 34.8+)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	34	10 (29 %)	(15 %, 47 %)	(4.1, 32.5+)
Cáncer de cuello uterino	16	5 (31 %)	(11 %, 59 %)	(3.7+, 34.8+)
Cáncer de endometrio	15	7 (47 %)	(21 %, 73 %)	(8.4+, 33.9+)
Cáncer de ano	14	1 (7 %)	(0.2 %, 34 %)	18.8+
Cáncer vulvar	12	2 (17 %)	(2 %, 48 %)	(8.8, 11.0)
Cáncer neuroendocrino	5	2 (40 %)	(5 %, 85 %)	(2.2+, 32.6+)
Cáncer de las glándulas salivales	3	PR, SD, PD		31.3+
Cáncer de tiroides	2	CR, CR		(8.2, 33.2+)
Mesotelioma maligno	1	PD		

* Ningún paciente con TMB-H fue identificado en la cohorte de colangiocarcinoma

CR = respuesta completa

PR = respuesta parcial

SD = enfermedad estable

PD = enfermedad progresiva

En un análisis exploratorio en 32 pacientes inscritos en KEYNOTE-158 cuyo cáncer tuvo TMB ≥10 mut/Mb y <13 mut/Mb, la ORR fue del 13 % (CI del 95 %: 4 %, 29 %), incluidas dos respuestas completas y dos respuestas parciales.

14.19 Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado inscritos en KEYNOTE-629 (NCT03284424), un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples, no aleatorizado y abierto. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta evolución de la enfermedad documentada, toxicidad inaceptable o durante un máximo de 24 meses. Los pacientes con evolución de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de KEYTRUDA durante la confirmación del progreso, a menos que la evolución de la enfermedad fuera sintomática, fuera de evolución rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas durante el primer año y cada 9 semanas durante el segundo año. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre los 105 pacientes con cSCC recurrente o metastásico tratado, las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 72 años (rango: de 29 a 95), el 71 % tenía 65 años o más; el 76 % era de sexo masculino; el 71 % eran Blancos, el 25 % era de raza desconocida; el 34 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 66 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 45 % de los pacientes tenían cSCC recurrente a nivel local únicamente, el 24 % tenía cSCC metastásico únicamente y el 31 % tenía tanto cSCC localmente recurrente como metastásico. El 87 % recibió una o más líneas de terapia previas; el 74 % recibió radioterapia anterior.

Entre los 54 pacientes con cSCC localmente avanzado tratado, las características de la población del estudio fueron las siguientes: la mediana de la edad era de 76 años (rango: de 35 a 95), el 80 % tenía 65 años o más; el 72 % era de sexo masculino; el 83 % eran Blancos, el 13 % era de raza desconocida; el 41 % tenía un PS según la escala del ECOG de 0 y el 59 % tenía un PS según la escala del ECOG de 1. El 22 % recibió una o más líneas de terapia previas; el 63 % recibió radioterapia anterior.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 102.

Tabla 102: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-629

Criterio de valoración	KEYTRUDA cSCC Recurrente o Metastásico n = 105	KEYTRUDA cSCC localmente avanzado n = 54
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (CI del 95 %)	35 % (26, 45)	50 % (36, 64)
Tasa de respuesta completa	11 %	17 %
Tasa de respuesta parcial	25 %	33 %
Duración de la Respuesta*	n = 37	n = 27
Mediana en meses (rango)	NA (2.7, 30.4+)	NA (1.0+, 17.2+)
% con duración ≥6 meses	76 %	81 %
% con duración ≥12 meses	68 %	37 %

* Mediana del tiempo de seguimiento: cSCC recurrente o metastásico: 23.8 meses; cSCC localmente avanzado: 13.4 meses

+ Denota respuesta continua.

14.20 Cáncer de Mama Triple Negativo

Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante del TNBC de Alto Riesgo en Etapa Inicial

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-522 (NCT03036488), un ensayo aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 1174 pacientes con TNBC de alto riesgo en etapa inicial recién diagnosticado y no tratado (tamaño del tumor >1 cm pero ≤2 cm de diámetro con afectación ganglionar o tamaño del tumor >2 cm de diámetro independientemente de la afectación ganglionar). Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requería terapia sistémica en el plazo de los dos años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por estado ganglionar (positivo frente a negativo), tamaño del tumor (T1/T2 frente a T3/T4) y elección de carboplatino (administrado cada 3 semanas frente a semanalmente).

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

- **Grupo 1:**

- Cuatro ciclos de KEYTRUDA 200 mg preoperatorios cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento

-o-

- AUC 1.5 mg/ml/min todas las semanas los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - y-
 - Paclitaxel 80 mg/m² todas las semanas, los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - Cuatro ciclos de KEYTRUDA 200 mg preoperatorios cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorubicina 60 mg/m²-o-epirrubicina 90 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento
 - Después de la cirugía, se administraron nueve ciclos de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas.
- **Grupo 2:**
 - Cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - o-
 - AUC 1.5 mg/ml/min todas las semanas los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - y-
 - Paclitaxel 80 mg/m² todas las semanas, los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - Seguimiento de cuatro ciclos de placebo preoperatorio cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorubicina 60 mg/m²-o-epirrubicina 90 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas el Día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento
 - Después de la cirugía, se administraron nueve ciclos de placebo cada 3 semanas.

Los principales resultados de eficacia fueron la tasa de pCR y la EFS. La pCR se definió como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) y fue evaluada por el patólogo local ciego en el momento de la cirugía definitiva. La EFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, recurrencia local o a distancia, segunda neoplasia maligna primaria o muerte por cualquier causa. Un resultado de eficacia adicional fue la supervivencia general (OS).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 49 años (rango: de 22 a 80), 11 % de 65 años o más; 99.9 % de sexo femenino; 64 % eran Blancas, 20 % eran Asiáticas, 4.5 % eran Negras y 1.8 % eran Indias Americanas o Nativas de Alaska; 87 % PS según el ECOG de 0 y 13 % PS según el ECOG de 1; el 56 % eran premenopáusicas y el 44 % posmenopáusicas; el 7 % tenía tumor primario 1 (T1), el 68 % T2, 19 % T3 y 7 % T4; el 49 % tenía compromiso ganglionar 0 (N0), el 40 % N1, el 11 % N2 y el 0.2 % N3; el 75 % de los pacientes estaba en etapa general II y el 25 % en etapa III.

En la Tabla 103 y en la Figura 37, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-522. En el análisis provisorio de la OS del IA4 especificado previamente en el protocolo, los datos de la OS no estaban maduros con el 45 % de los eventos requeridos para el análisis final.

Tabla 103: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-522

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia/KEYTRUDA n = 784	Placebo con quimioterapia/Placebo n = 390
pCR (ypT0/Tis ypN0)*		
Cantidad de pacientes con pCR	494	217
Tasa de pCR (%), (CI del 95 %)	63.0 (59.5, 66.4)	55.6 (50.6, 60.6)
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)†,‡	7.5 (1.6, 13.4)	
EFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	123 (16 %)	93 (24 %)
Razón de riesgos (IC del 95 %)§	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor de p¶, #	0.00031	

* En función de toda la población con intención de tratar en n = 1174 pacientes.

† En función de un análisis provisional de pCR preespecificado en n = 602 pacientes, la diferencia en la tasa de pCR fue estadísticamente significativa ($p = 0.00055$ en comparación con un nivel de significancia de 0.003).

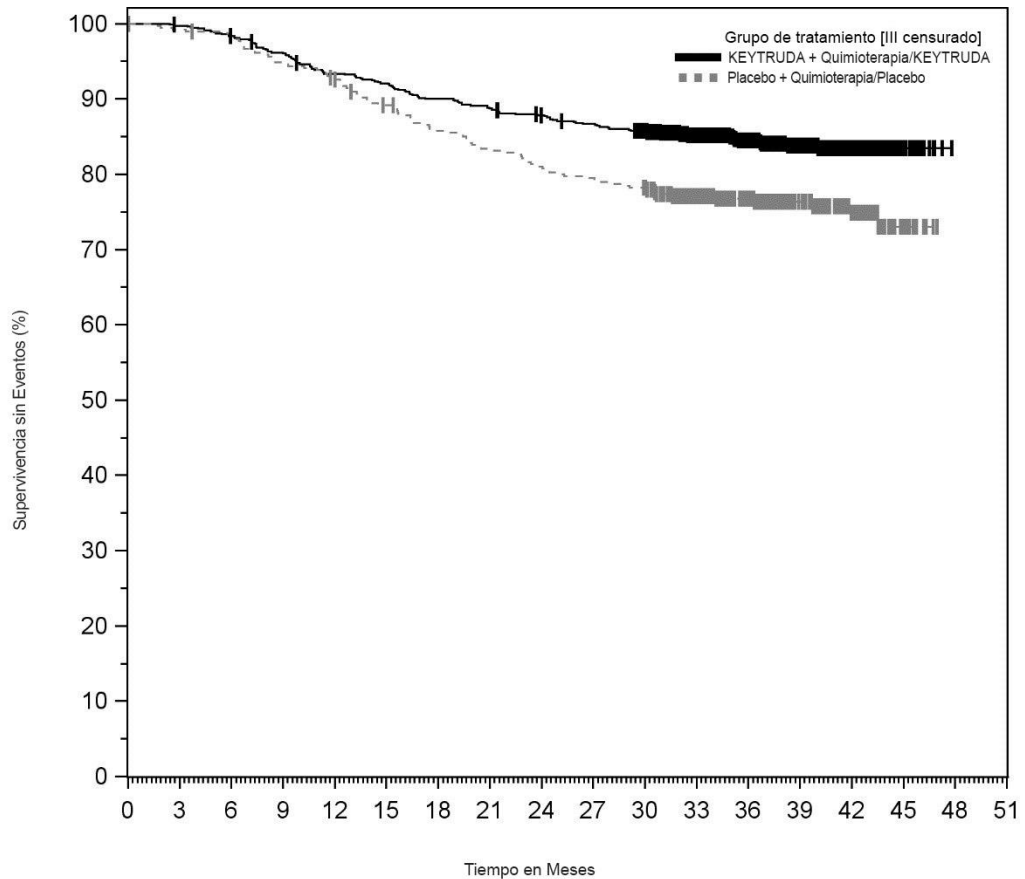
‡ En función del método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino.

§ En función del modelo de regresión de Cox estratificado.

¶ En función de un análisis provisorio de EFS preespecificado (en comparación con un nivel de significancia de 0.0052).

En función de la prueba del orden logarítmico estratificada por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino.

Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Eventos en KEYNOTE-522



Cantidad en Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
KEYTRUDA + Quimioterapia/KEYTRUDA:	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo + Quimioterapia/Placebo:	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

TNBC Metastásico o No Resecable Localmente Recurrente

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino se investigó en KEYNOTE-355 (NCT02819518), un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo llevado a cabo en 847 pacientes con TNBC no resecable localmente recurrente o metastásico, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia en el contexto metastásico. No eran elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa que requería terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requería inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas frente a gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 del tumor (CPS ≥ 1 frente a CPS < 1) de acuerdo con el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí frente a no).

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

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

La evaluación del estado del tumor se realizó en las Semanas 8, 16 y 24, luego cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. La medición de resultados de eficacia principal fueron la OS y la PFS, según lo evaluado por una BICR conforme a RECIST v1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano analizado en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 10 . Las mediciones del resultado de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR según lo evaluado por una BICR.

Las características de la población del estudio para los pacientes fueron las siguientes: mediana de edad de 53 años (rango: de 22 a 85), 21 % de 65 años o más; 100 % mujeres; 68 % eran Blancos, 21 % eran Asiáticos y 4 % eran Negros; 60 % PS según la escala del ECOG de 0 y 40 % PS según la escala del ECOG de 1; y 68 % se encontraban en estado posmenopáusico. El 75 % de los pacientes tuvieron CPS ≥ 1 en la expresión de PD-L1 del tumor y el 38 % tuvo CPS ≥ 10 en la expresión de PD-L1 del tumor.

En la Tabla 104 y en las Figuras 38 y 39, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-355.

Tabla 104: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia n = 220	Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n = 103
OS*		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	155 (70 %)	84 (82 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	23 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	0.73 (0.55, 0.95)	
Valor de p [‡]	0.0093	
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	136 (62 %)	79 (77 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Razón de riesgos [†] (CI del 95 %)	0.65 (0.49, 0.86)	
Valor de p	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)		
ORR(CI del 95 %)	53 % (46, 59)	41 % (31, 51)
Tasa de respuesta completa	17 %	14 %
Tasa de respuesta parcial	35 %	27 %
Duración de la respuesta*		
Mediana en meses (CI del 95 %)	12.8 (9.9, 25.9)	7.3 (5.5, 15.4)

* En función del análisis final previamente especificado

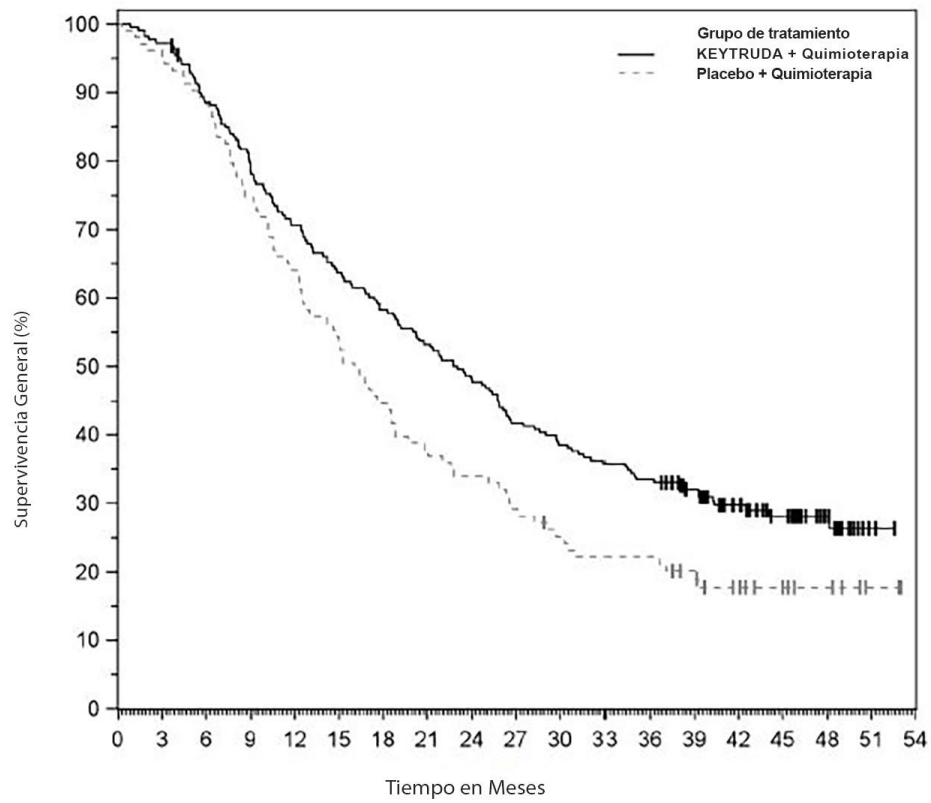
† En función del modelo de regresión de Cox estratificado.

‡ Valor de p unilateral en función de la prueba del orden logarítmico estratificada (en comparación con un nivel de significancia de 0.0113)

§ En función de un análisis interino previamente especificado

¶ Valor de p unilateral en función de una prueba del orden logarítmico estratificada (en comparación con un nivel de significancia de 0.00411)

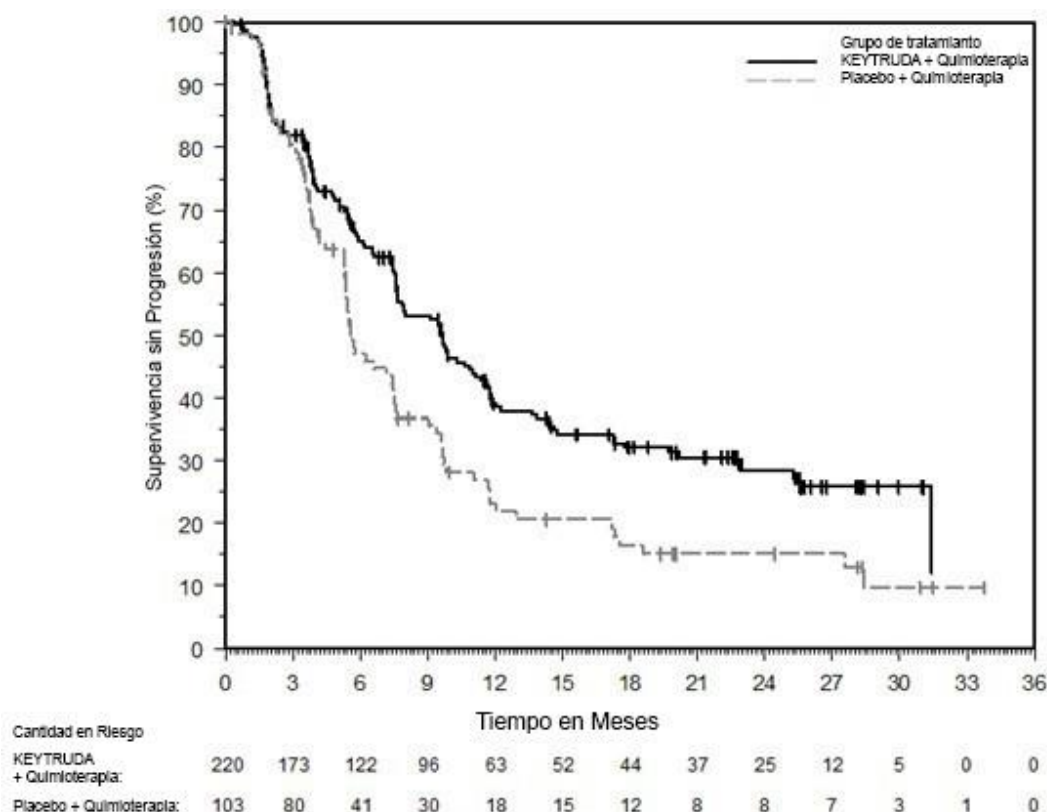
Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



Cantidad en Riesgo
 KEYTRUDA
 + Quimioterapia
 Placebo + Quimioterapia

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

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Progresión en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



14.21 Linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes en adultos: Régimen de Administración de Dosis Adicional de 400 mg Cada 6 Semanas

La eficacia y la seguridad de KEYTRUDA usando una dosis de 400 mg cada 6 semanas para todas las indicaciones de linfoma de Hodgkin clásico y linfoma mediastínico primario de células B grandes para adultos se basó principalmente en las relaciones entre la eficacia y la seguridad de la exposición a la dosis y en los datos farmacocinéticos observados en pacientes con melanoma [consulte *Farmacología Clínica* (12.2)].

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

KEYTRUDA para inyección (solución transparente a levemente opalescente, entre incolora y amarilla pálida):

- Envase que contiene un vial de dosis única de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) (NDC 0006-3026-02)
- Envase que contiene dos viales de dosis única de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) (NDC 0006-3026-04)
- Conserve los viales refrigerados a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Reacciones Adversas Inmunomediadas

- Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden ser graves o mortales, pueden presentarse después de la discontinuación del tratamiento y pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la interrupción o discontinuación de KEYTRUDA. Estas reacciones pueden incluir las siguientes:
 - Neumonitis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tos nueva o empeoramiento de la tos, dolor de pecho o falta de aire [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

- Colitis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal intenso [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos intensos, o fácil formación de moretones o sangrado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Endocrinopatías: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes mellitus Tipo 1 [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Nefritis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas de nefritis [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Reacciones graves en la piel: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante cualquier signo o síntoma de reacciones graves en la piel, SSJ o NET [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Otras reacciones adversas inmunomediadas:
 - Aconseje a los pacientes que pueden producirse reacciones adversas inmunomediadas que pueden afectar cualquier sistema de órganos y recomiéndeles que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas nuevos o empeoramiento de estos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].
 - Informe a los pacientes sobre el riesgo de rechazo de un trasplante de órgano sólido y otros tipos de rechazo de trasplante (incluido el rechazo del injerto de córnea). Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas de rechazo del trasplante de órgano y otros tipos de rechazo de trasplante (incluido el rechazo del injerto de córnea) [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Reacciones Relacionadas con la Infusión

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Complicaciones del HSCT Alogénico

- Informe a los pacientes sobre el riesgo de complicaciones luego del trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Toxicidad Embriofetal

- Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del riesgo potencial para el feto y recomiéndeles que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].
- Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

Lactancia

- Aconseje a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

Pruebas de Laboratorio

- Aconseje a los pacientes sobre la importancia de cumplir con las citas programadas para los análisis de sangre u otros análisis de laboratorio [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.
Licencia de los EE. UU. n.º 0002

Para obtener información de patentes: www.msd.com/research/patent

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivas compañías.

Copyright © 2014-2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU., y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk3475-iv-2409r080

US-KEY-08988