

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

KEYTRUDA QLEX™ (pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph) injection, for subcutaneous use
Aprobación inicial en los E.E. U.U.: 2025

-----CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1) 02/2026
Posología y administración (2) 02/2026

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

KEYTRUDA QLEX es una combinación de pembrolizumab, un anticuerpo bloqueador del receptor de muerte programada-1 (PD-1), y berahyaluronidasa alfa, una endoglicosidasa, indicada para el tratamiento de lo siguiente:

Melanoma

- Para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico. (1.1)
- Para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos de 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 adultos con NSCLC no escamoso metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. (1.2)
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC escamoso metastásico. (1.2)
- Como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC que expresa PD-L1 [proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 1\%$], según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK; y:
 - está en estadio III, en el que los pacientes no son candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, o
 - es metastásico. (1.2, 2.1)
- Como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC metastásico con tumores de expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) de acuerdo con la prueba autorizada por la FDA, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes con mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK deben presentar progresión de la enfermedad durante la terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA QLEX. (1.2, 2.1)
- Para el tratamiento de pacientes adultos 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. (1.2)
- 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. (1.2)

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 resecable. (1.3)

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con HNSCC localmente avanzado resecable cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA, como agente único en tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia (RT) con o sin cisplatino y luego como agente único. (1.4)
- En combinación con FU (fluorouracilo) y con platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con HNSCC no resecable o metastásico, recurrente. (1.4)

- Como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con HNSCC no resecable o metastásico, recurrente, cuyos tumores expresan PD L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1], según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.4, 2.1)
- Como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con HNSCC recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. (1.4)

Cáncer urotelial

- En combinación con enfortumab vedotin para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico. (1.5)
- Como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico:
 - que no son elegibles para ninguna quimioterapia basada en platino, o
 - que presentan progresión 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. (1.5)
- En combinación con enfortumab vedotin, como tratamiento neoadyuvante y luego continuado después de la cistectomía como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de vejiga invasivo de músculo (MIBC) que no son elegibles para quimioterapia que contenga cisplatino. (1.5)
- Como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC) de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no responden a la terapia con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y que no son elegibles o no han elegido someterse a una cistectomía. (1.5)

Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

- Para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos no resecables o metastásicos, con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o alteración del sistema de reparación de errores de replicación (dMMR), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias. (1.6, 2.1)

Cáncer colorrectal (CRC) con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

- Para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CRC) no resecable o metastásico con MSI-H o dMMR, según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.7, 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 (GEJ) localmente avanzado, no resecable o metastásico positivo para HER2 con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.8)
- En combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado, no resecable o metastásico negativo para HER2 con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.8)

Cáncer esofágico

- Para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado o metastásico (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no es susceptible a resección quirúrgica ni a quimiorradioterapia definitiva:
 - en combinación con quimioterapia con platino y fluoropirimidina para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1], 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 autorizada por la FDA. (1.9, 2.1)

Cáncer de cuello uterino

- En combinación con quimiorradioterapia, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que afecta el tercio inferior de la vagina, con o sin

extensión a la pared lateral pélvica, o hidronefrosis/riñón no funcional, o propagación a los órganos pélvicos adyacentes (estadio III-IVA FIGO 2014). (1.10)

- En combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.10, 2.1)
- Como un agente único para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.10, 2.1)

Carcinoma hepatocelular (HCC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) secundario a hepatitis B que han recibido terapia sistémica previa distinta de un régimen que contiene PD-1/PD-L1. (1.11)

Cáncer de las vías biliares (BTC)

- En combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de las vías biliares localmente avanzado no resecable o metastásico. (1.12)

Carcinoma de células de merkel (MCC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con carcinoma de células de Merkel recurrente localmente avanzado o metastásico. (1.13)

Carcinoma de células renales (RCC)

- En combinación con axitinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado. (1.14)
- En combinación con lenvatinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado. (1.14)
- Para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de la nefrectomía, o después de la nefrectomía y resección de lesiones metastásicas. (1.14)

Carcinoma endometrial

- En combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de KEYTRUDA QLEX como agente único, para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio primario avanzado o recurrente. (1.15)
- En combinación con lenvatinib, para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma de endometrio avanzado con reparación competente de errores del emparejamiento (pMMR) o no MSI-H, según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA, que presentan progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación. (1.15, 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 autorizada por la FDA, que presentan progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación. (1.15, 2.1)

Cáncer con una alta carga mutacional tumoral (TMB-H)

- Para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más 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 autorizada por la FDA, que han progresado después de tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias.¹ (1.16, 2.1)
- **Limitaciones de uso:** no se estableció la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA QLEX en pacientes pediátricos de 12 años o más con cánceres del sistema nervioso central TMB-H.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con cSCC recurrente o metastásico o cSCC localmente avanzado que no es curable con cirugía ni con radiación. (1.17)

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos 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. (1.18)

- En combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente con tumores con expresión de PD L1 (CPS ≥ 10), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA. (1.18, 2.1)

¹ Esta indicación se aprueba de manera acelerada según la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta. La aprobación continuada para esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

Cáncer ovárico

- En combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino, con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA, y que hayan recibido uno o dos regímenes previos de tratamiento sistémico. (1.19, 2.1)

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

KEYTRUDA QLEX tiene una dosis y vía de administración

recomendadas diferentes a las del pembrolizumab intravenoso. (2.2)

- KEYTRUDA QLEX solo se administra por vía subcutánea en el muslo o el abdomen. (2.2)
- No se debe administrar KEYTRUDA QLEX por vía intravenosa. (2.2)
- Un proveedor de atención médica debe administrar KEYTRUDA QLEX. (2.2)

Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más que pesan más de 40 kg:

- **Dosificación cada 3 semanas (395 mg/4,800 unidades):** inyectar 2.4 ml por vía subcutánea en el abdomen o el muslo durante 1 minuto. (2.3)
- **Dosificación cada 6 semanas (790 mg/9,600 unidades):** inyectar 4.8 ml por vía subcutánea en el abdomen o el muslo durante 2 minutos. (2.3)
- Para el RCC, administre KEYTRUDA QLEX como agente único en el entorno adyuvante o en el entorno 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. (2.3)
- Para el carcinoma endometrial, administre KEYTRUDA QLEX:
 - en combinación con carboplatino y paclitaxel, independientemente del estado de MMR o MSI, o
 - en combinación con 20 mg de lenvatinib 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. (2.3)
- Consulte la Información de prescripción completa para conocer las modificaciones de dosis, las reacciones adversas y las instrucciones de preparación y administración. (2.4, 2.5)

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

Inyección: (3)

- 395 mg de pembrolizumab y 4,800 unidades de berahialuronidasa alfa por 2.4 ml (165 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única
- 790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahialuronidasa alfa por 4.8 ml (165 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única

----- CONTRAINDICACIONES -----

KEYTRUDA QLEX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la berahialuronidasa alfa, la hialuronidasa o a alguno de sus excipientes. (4)

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

- **Reacciones adversas inmunomediadas (5.1)**
 - Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser severas o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido, incluidos los siguientes: neumonitis inmunomediada, colitis inmunomediada, hepatitis inmunomediada, endocrinopatías inmunomediadas, nefritis inmunomediada con disfunción renal, reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas y rechazo de trasplantes 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 de hipersensibilidad y relacionadas con la administración: interrumpa la inyección y reanude la administración

cuando se resuelvan los síntomas o suspenda la administración de KEYTRUDA QLEX de forma permanente, según la gravedad de la reacción. (5.2)

- Complicaciones del 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)
- 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. (5.4)
- 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 comunes (≥20%) en pacientes tratados con KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia fueron náuseas, fatiga y dolor musculoesquelético. (6.1)

La seguridad de KEYTRUDA QLEX para las indicaciones aprobadas también se basa en la seguridad del pembrolizumab intravenoso administrado como agente único o en combinación con otros medicamentos antitumorales.

Las reacciones adversas más comunes (notificadas en ≥20% de los pacientes) con pembrolizumab intravenoso fueron las siguientes:

- Como agente único: fatiga, dolor musculoesquelético, sarpullido, diarrea, pirexia, tos, apetito disminuido, prurito, disnea, estreñimiento, dolor, dolor abdominal, náuseas e hipotiroidismo. (6.1)
- En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia: fatiga/astenia, náuseas, estreñimiento, diarrea, apetito disminuido, sarpullido, vómitos, tos, disnea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, inflamación de la mucosa, estomatitis, cefalea, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgia, mialgia, insomnio, eritrodisestesia palmoplantar, infección del tracto urinario, hipotiroidismo, lesión

cutánea por radiación, disfagia, boca seca y dolor musculoesquelético. (6.1)

- En combinación con quimioterapia y bevacizumab: neuropatía periférica, alopecia, anemia, fatiga/astenia, náuseas, neutropenia, diarrea, hipertensión, trombocitopenia, estreñimiento, artralgia, vómitos, infección del tracto urinario, sarpullido, leucopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, pirexia, epistaxis, disminución del recuento de glóbulos blancos y estomatitis. (6.1)
- En combinación con axitinib: diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, apetito disminuido, eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de las mucosas, disfonía, sarpullido, tos y estreñimiento. (6.1)
- En combinación con lenvatinib: hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, diarrea, trastornos musculoesqueléticos, náuseas, apetito disminuido, vómitos, estomatitis, pérdida de peso, dolor abdominal, infección del tracto urinario, proteinuria, estreñimiento, dolor de cabeza, eventos hemorrágicos, eritrodisestesia palmoplantar, disfonía, sarpullido, hepatotoxicidad y lesión renal aguda. (6.1)
- En combinación con enfortumab vedotin: sarpullido, neuropatía periférica, fatiga, prurito, diarrea, alopecia, pérdida de peso, apetito disminuido, ojo seco, náuseas, constipación, disgeusia e infección del tracto urinario. (6.1)

Para informar PRESUNTAS 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: 02/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

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 Cáncer urotelial
- 1.6 Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación
- 1.7 Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación
- 1.8 Cáncer gástrico
- 1.9 Cáncer esofágico
- 1.10 Cáncer de cuello uterino
- 1.11 Carcinoma hepatocelular
- 1.12 Cáncer de las vías biliares
- 1.13 Carcinoma de células de Merkel
- 1.14 Carcinoma de células renales
- 1.15 Carcinoma endometrial
- 1.16 Cáncer con una alta carga mutacional tumoral
- 1.17 Carcinoma cutáneo de células escamosas
- 1.18 Cáncer de mama triple negativo
- 1.19 Cáncer ovárico

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Información importante sobre posología y administración
- 2.3 Posología recomendada
- 2.4 Modificación de la dosis
- 2.5 Preparación

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones adversas inmunomediadas severas y mortales
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la administración
- 5.3 Complicaciones del HSCT alogénico

- 5.4 Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

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 en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 KEYTRUDA QLEX
- 14.2 Melanoma
- 14.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- 14.4 Mesotelioma pleural maligno
- 14.5 Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
- 14.6 Cáncer urotelial
- 14.7 Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación
- 14.8 Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación
- 14.9 Cáncer gástrico
- 14.10 Cáncer esofágico
- 14.11 Cáncer de cuello uterino
- 14.12 Carcinoma hepatocelular
- 14.13 Cáncer de las vías biliares
- 14.14 Carcinoma de células de Merkel

14.15 Carcinoma de células renales
14.16 Carcinoma endometrial
14.17 Cáncer con una alta carga mutacional tumoral
14.18 Carcinoma cutáneo de células escamosas
14.19 Cáncer de mama triple negativo
14.20 Cáncer ovárico

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 QLEX™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico.

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

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

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC que expresa PD-L1 [proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 1\%$], según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)], sin mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK; y:

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

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)], con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino. Los pacientes con mutaciones tumorales genéticas en EGFR o ALK deben presentar progresión de la enfermedad durante la terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA QLEX.

KEYTRUDA QLEX se indica para el tratamiento de pacientes adultos 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 QLEX, 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 QLEX, 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 QLEX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HNSCC localmente avanzado resecable cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)], como agente único como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con RT con o sin cisplatino y luego como agente único.

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

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con HNSCC no resecable o metastásico, recurrente, cuyos tumores expresan PD L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1], según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

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

1.5 Cáncer urotelial

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

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico:

- que no sean elegibles para ninguna quimioterapia basada en platino, o
- que presentan progresión 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 QLEX, en combinación con enfortumab vedotin, como tratamiento neoadyuvante y luego continuado después de la cistectomía como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga invasivo de músculo (MIBC) que no son elegibles para quimioterapia que contenga cisplatino.

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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.

1.6 Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

KEYTRUDA QLEX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos no resecables o metastásicos, con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o alteración del sistema de reparación de errores de replicación (dMMR), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento satisfactorias [ver *Posología y administración* (2.1)].

1.7 Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

KEYTRUDA QLEX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) MSI-H o dMMR no resecable o metastásico, según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

1.8 Cáncer gástrico

KEYTRUDA QLEX, en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado, no resecable o metastásico positivo para HER2 cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

KEYTRUDA QLEX, en combinación con fluoropirimidina y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) localmente avanzado, no resecable o metastásico negativo para HER2 cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

1.9 Cáncer esofágico

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

- en combinación con quimioterapia con platino y fluoropirimidina para pacientes con tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) [ver *Posología y administración* (2.1)], 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 autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

1.10 Cáncer de cuello uterino

KEYTRUDA QLEX, en combinación con quimiorradioterapia (CRT), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que afecta el tercio inferior de la vagina, con o sin extensión a la pared pélvica lateral, hidronefrosis/riñón no funcional o propagación a los órganos pélvicos adyacentes (estadio III-IVA FIGO 2014).

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

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia, cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver *Posología y administración* (2.1)].

1.11 Carcinoma hepatocelular

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

1.12 Cáncer de las vías biliares

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

1.13 Carcinoma de células de Merkel

KEYTRUDA QLEX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con carcinoma de células de Merkel (MCC) recurrente localmente avanzado o metastásico.

1.14 Carcinoma de células renales

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

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

KEYTRUDA QLEX está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de la nefrectomía, o después de la nefrectomía y resección de lesiones metastásicas [ver *Estudios clínicos* (14.15)].

1.15 Carcinoma endometrial

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

KEYTRUDA QLEX, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma endometrial avanzado que es eficiente en la reparación de errores de replicación (pMMR) o no MSI-H, según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA, que presenta progresión de la enfermedad después de tratamiento sistémico previo en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación [ver Posología y administración (2.1)].

KEYTRUDA QLEX, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma endometrial avanzado que es MSI-H o dMMR, según lo determinado por una prueba autorizada de la FDA, que presentan progresión de la enfermedad después de tratamiento sistémico previo en cualquier contexto y que no son candidatas para cirugía curativa ni radiación [ver Posología y administración (2.1)].

1.16 Cáncer con una alta carga mutacional tumoral

KEYTRUDA QLEX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con tumores sólidos con una alta carga mutacional tumoral (TMB-H) no resecables o metastásicos [≥ 10 mutaciones/megabase (mut/Mb)], según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver Posología y administración (2.1)], que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias.

Esta indicación se aprueba de manera acelerada, según la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta [ver Estudios clínicos (14.17)]. La aprobación continuada para esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso: no se estableció la seguridad ni la eficacia de KEYTRUDA QLEX en pacientes pediátricos de 12 años o más con cánceres del sistema nervioso central TMB-H.

1.17 Carcinoma cutáneo de células escamosas

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

1.18 Cáncer de mama triple negativo

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

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

1.19 Cáncer ovárico

KEYTRUDA QLEX, en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino, con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1), según lo determinado por una prueba autorizada por la FDA [ver Posología y administración (2.1)], y que hayan recibido uno o dos regímenes previos de tratamiento sistémico.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Consulte la información sobre las pruebas autorizadas por la FDA para pembrolizumab por vía intravenosa. La información sobre las pruebas autorizadas por la FDA para la selección de pacientes está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Selección de pacientes para tratamiento como agente único

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

- NSCLC de estadio III que no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva [ver Estudios clínicos (14.3)],
- NSCLC metastásico [ver Estudios clínicos (14.3)],
- tratamiento de primera línea de HNSCC metastásico o no resecable, recurrente [ver Estudios clínicos (14.5)],
- cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico recurrente tratado previamente [ver Estudios clínicos (14.10)], o
- cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia [ver Estudios clínicos (14.11)].

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA QLEX como agente único en función del estado MSI-H/dMMR en las muestras de tumor [ver Estudios clínicos (14.7, 14.8)].

Para la indicación de TMB-H, seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA QLEX como agente único en función del estado TMB-H en las muestras de tumor [ver Estudios clínicos (14.17)].

Debido a que pueden surgir mutaciones de dMMR subclonales e inestabilidad de microsatélites en gliomas de alto grado durante la terapia con temozolomida, se recomienda realizar pruebas de TMB-H, MSI-H y dMMR en las muestras de tumores primarios obtenidas antes del inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Información adicional sobre 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 autorizadas por la FDA, se recomienda confirmar el estado de MSI-H o dMMR mediante una prueba autorizada por la FDA en los pacientes con tumores sólidos con MSI-H o dMMR, siempre que sea 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 autorizada por la FDA, en la selección de pacientes para el tratamiento [ver Estudios clínicos (14.7)].

Selección de pacientes para el tratamiento combinado

Para el uso de KEYTRUDA QLEX como agente único como tratamiento neoadyuvante, luego en combinación con RT con o sin quimioterapia y luego continuado como agente único como tratamiento adyuvante, seleccione a los pacientes según la presencia de expresión positiva de PD-L1 (CPS ≥ 1) en HNSCC localmente avanzado resecable [ver Estudios clínicos (14.5)].

Para el uso de KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, seleccione a los pacientes, según la presencia de expresión positiva de PD-L1 (CPS ≥ 1) en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UEG) localmente avanzado, no resecable o metastásico, y carcinoma esofágico o de la unión gastroesofágica (UEG) [ver Estudios clínicos (14.9, 14.10)].

- No hay una prueba autorizada por la FDA para la detección de PD-L1 para la selección de pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) en carcinoma esofágico en combinación con quimioterapia con platino y fluoropirimidina.

Para el uso de KEYTRUDA QLEX 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 [ver Estudios clínicos (14.11)].

Para la indicación de carcinoma endometrial avanzado pMMR/sin MSI-H, seleccione pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA QLEX en combinación con lenvatinib en función del estado de MMR o MSI en las muestras de tumor [ver Estudios clínicos (14.16)].

Para el uso de KEYTRUDA QLEX 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 [ver Estudios clínicos (14.19)].

Para el uso de KEYTRUDA QLEX, en combinación con paclitaxel con o sin bevacizumab, seleccione pacientes en función de la presencia de expresión de PD-L1 positiva en con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino [ver Estudios clínicos (14.20)].

2.2 Información importante sobre posología y administración

- KEYTRUDA QLEX tiene una dosis e instrucciones de administración recomendadas diferentes a las del pembrolizumab intravenoso.
 - Para reducir el riesgo de errores de medicación, revise las etiquetas de los viales y asegúrese de que el medicamento que se está preparando y administrando sea KEYTRUDA QLEX para administración por vía subcutánea y no pembrolizumab intravenoso.
 - No sustituya KEYTRUDA QLEX por el pembrolizumab intravenoso porque tienen dosis recomendadas y vías de administración diferentes.
 - Los pacientes que reciben pembrolizumab intravenoso pueden cambiar a KEYTRUDA QLEX subcutáneo en la próxima dosis programada.
 - Los pacientes que reciben KEYTRUDA QLEX subcutáneo pueden cambiar a pembrolizumab intravenoso en la próxima dosis programada.
 - Administre KEYTRUDA QLEX como inyección subcutánea en el muslo o el abdomen; evite el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- **Dosificación cada 3 semanas (395 mg/4,800 unidades):** inyecte 2,4 ml por vía subcutánea durante 1 minuto. La duración del tratamiento se indica en Posología recomendada (Tabla 1).
- **Dosificación cada 6 semanas (790 mg/9600 unidades):** inyecte 4,8 ml por vía subcutánea durante 2 minutos. La duración del tratamiento se indica en Posología recomendada (Tabla 1).
- La inyección debe realizarse en piel sana, nunca en zonas donde la piel esté roja, amoratada, sensible o endurecida.
- Asegúrese de que la zona de inyección esté a una distancia mínima de 2,5 cm de la zona de inyección anterior.
- Durante el tratamiento con KEYTRUDA QLEX, no administre otros medicamentos por vía subcutánea en la misma zona que KEYTRUDA QLEX.
- No se debe administrar KEYTRUDA QLEX por vía intravenosa.
- Un proveedor de atención médica debe administrar KEYTRUDA QLEX.

2.3 Posología recomendada

En la Tabla 1, se indican las dosis recomendadas de KEYTRUDA QLEX.

- Dosificación cada 3 semanas (395 mg de pembrolizumab y 4,800 unidades de berahialuronidasa alfa): inyecte 2,4 ml por vía subcutánea durante 1 minuto.
- Dosificación cada 6 semanas (790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahialuronidasa alfa): inyecte 4,8 ml por vía subcutánea durante 2 minutos.

Tabla 1: Posología recomendada

Indicación	Posología recomendada de KEYTRUDA QLEX	Duración del tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma, NSCLC o RCC	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 12 meses
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, cáncer MSI-H o dMMR, CRC MSI-H o dMMR, carcinoma endometrial MSI-H o dMMR, cáncer de esófago, cáncer de cuello uterino, HCC, MCC, cáncer TMB-H o cSCC	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses

Indicación	Posología recomendada de KEYTRUDA QLEX	Duración del tratamiento
Pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo que no responde al BCG	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo persistente o recurrente, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes pediátricos* (12 años o más que pesen más de 40 kg) con cáncer MSI-H o dMMR, MCC o cáncer TMB-H	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes pediátricos* (12 años y más que pesen más de 40 kg) para el tratamiento adyuvante de melanoma	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 12 meses
Terapia combinada[†]		
Pacientes adultos con NSCLC resecable	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA QLEX como agente único después de la cirugía durante 39 semanas o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Pacientes adultos con NSCLC, MPM, HNSCC, cáncer gástrico negativo para HER2, cáncer esofágico o BTC	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX después de enfortumab vedotin cuando se administre el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes adultos con HNSCC localmente avanzado	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes del cisplatino cuando se recibe el mismo día.	Neoadyuvante: - Administre KEYTRUDA QLEX durante 6 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable. Aduvante: - Administre KEYTRUDA QLEX en combinación con RT con o sin cisplatino. - Continúe con KEYTRUDA QLEX como agente único. Continúe con KEYTRUDA QLEX hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un año.

Indicación	Posología recomendada de KEYTRUDA QLEX	Duración del tratamiento
Pacientes adultos con MIBC	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX después de enfortumab vedotin cuando se administre el mismo día.	Neoadyuvante: Administre KEYTRUDA QLEX 395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas durante 3 dosis en combinación con enfortumab vedotin o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cistectomía con intención curativa o toxicidad inaceptable. Adyuvante: Administrar KEYTRUDA QLEX 395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas durante 14 dosis o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas durante 7 dosis en combinación con enfortumab vedotin o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Pacientes adultos con cáncer gástrico positivo para HER2	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de trastuzumab y de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes adultas con cáncer de cuello uterino	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de la quimiorradioterapia o antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administra el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA QLEX, por un máximo de 24 meses
Pacientes adultos con RCC	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día[†] o Administre KEYTRUDA QLEX en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral, una vez al día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA QLEX, por un máximo de 24 meses
Pacientes adultas con carcinoma endometrial	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes del carboplatino y paclitaxel cuando se administran en el mismo día. o Administre KEYTRUDA QLEX en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral, una vez al día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o, para KEYTRUDA QLEX, por un máximo de 24 meses

Indicación	Posología recomendada de KEYTRUDA QLEX	Duración del tratamiento
Pacientes adultos con TNBC de estadio inicial y riesgo alto	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 24 semanas (8 dosis de 395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 4 dosis de 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas) o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA QLEX como agente único durante un máximo de 27 semanas (9 dosis de 395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 5 dosis de 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas) o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable [§]
Pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes de la quimioterapia cuando se administra en el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses
Pacientes adultas con cáncer ovárico	395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas Administre KEYTRUDA QLEX antes del paclitaxel con o sin bevacizumab cuando se administren el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

* No se ha establecido la posología recomendada para el melanoma, el cáncer MSI-H o dMMR, MCC y el cáncer TMB-H en pacientes pediátricos de 12 años y más que pesen 40 kg o menos [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

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

‡ Cuando axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA QLEX, 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 QLEX con tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir KEYTRUDA QLEX como agente único adyuvante.

2.4 Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de KEYTRUDA QLEX. En líneas generales, suspenda KEYTRUDA QLEX si se presentan reacciones adversas inmunomediadas severas (grado 3). Discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA QLEX en caso de reacciones adversas inmunomediadas potencialmente mortales (grado 4); de reacciones adversas inmunomediadas, recurrentes y severas (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 QLEX 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 [ver <i>Advertencias y precauciones</i> (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspenda [†]
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspenda [†]

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
	Grado 4	Interrumpa de forma permanente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado	La AST o ALT aumenta hasta más del triple y hasta más de 8 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta hasta más de 1,5 veces y hasta el triple el ULN	Suspenda [†]
Para conocer las elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben terapia combinada con axitinib, consulte la Tabla 3.	La AST o ALT aumenta hasta más de 8 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta hasta más del triple el ULN	Interrumpa de forma permanente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado [‡]	La AST o ALT basal es superior a 1 y hasta tres veces el ULN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o La AST o ALT basal es superior a 3 y hasta 5 veces el ULN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspenda [†]
	La ALT o AST aumenta hasta más de 10 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta hasta más del triple el ULN	Interrumpa 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	Creatinina en sangre elevada de grado 2 o 3	Suspenda [†]
	Creatinina en sangre elevada de grado 4	Interrumpa de forma permanente
Afecciones Dermatológicas Exfoliativas	Sospecha de SSJ, NET o DRESS	Suspenda [†]
	SJS, NET o DRESS confirmados	Interrumpa de forma permanente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Interrumpa de forma permanente
Toxicidades Neurológicas	Grado 2	Suspenda [†]
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente
Otras reacciones adversas		
Reacciones de hipersensibilidad y sistémicas relacionadas con la administración	Grado 1 o 2	Interrumpa la inyección (si aún no se administró por completo). Si los síntomas desaparecen, reanude la inyección.
[ver Advertencias y precauciones (5.2)]	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente

* De acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0

[†] Reanude en pacientes con resolución completa o parcial (grados 0 a 1) después de disminuir los corticosteroides de a poco. Discontinúe de forma permanente si no hay resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas de iniciar los corticosteroides o ante la imposibilidad de reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas del inicio de los corticosteroides.

[‡] Si AST y ALT son menores o iguales al ULN basal, suspenda o discontinúe de forma permanente KEYTRUDA QLEX, según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior de la normalidad

En la siguiente tabla, se representan las modificaciones de dosis que difieren de las descritas antes para KEYTRUDA QLEX o en la Información de prescripción completa para el fármaco que se administró en combinación.

Tabla 3: Modificaciones de las dosis específicas recomendadas para reacciones adversas a KEYTRUDA QLEX en combinación con axitinib

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
KEYTRUDA QLEX en combinación con axitinib	Elevaciones de 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 QLEX 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 ≥ 10 veces el ULN	Discontinúe de forma permanente la administración tanto de KEYTRUDA QLEX como de axitinib

* Considere la posibilidad de administrar terapia con corticoesteroides

† De acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0. Se debe considerar la reexposición con un único 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 QLEX en combinación con lenvatinib

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

2.5 Preparación

KEYTRUDA QLEX es una solución lista para usar. KEYTRUDA QLEX no requiere dilución.

No se debe agitar.

Preparación de la jeringa

- Retire el vial de KEYTRUDA QLEX del almacenamiento refrigerado [de 2°C a 8°C (de 36°F a 46°F)] y deje que se equilibre a temperatura ambiente [de 20°C a 25°C (de 68°F a 77°F)] durante, al menos, 30 minutos.
- Antes de la preparación para la administración, si es necesario, se puede almacenar el vial sin perforar a temperatura ambiente hasta por 24 horas.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución es transparente a levemente opalescente, entre incolora y amarilla pálida. Deseche el vial si se observan partículas visibles.
- Utilice una jeringa estéril de polipropileno o policarbonato y una aguja de transferencia de acero inoxidable (calibre 18 a 21) para extraer el KEYTRUDA QLEX del vial.
 - Dosificación cada 3 semanas (395 mg de pembrolizumab/4,800 unidades de behialuronidasa alfa): extraiga 2,4 ml en la jeringa.
 - Dosificación cada 6 semanas (790 mg de pembrolizumab/9,600 unidades de behialuronidasa alfa): extraiga 4,8 ml en la jeringa.
- Para evitar la obstrucción de la aguja, cámbiela por una aguja para inyección hipodérmica de acero inoxidable de calibre 25 a 30 y ½ pulgada inmediatamente antes de hacer la inyección subcutánea.
- Deseche la porción sin usar que quede en el vial.

Almacenamiento de la jeringa preparada

El producto no contiene conservantes y debe utilizarse de inmediato una vez que se extrae del vial. Si no se utiliza de inmediato, guarde la jeringa que contiene KEYTRUDA QLEX con la aguja de transferencia y capsula de cierre colocada:

- A temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F) durante un máximo de 8 horas, o

- en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 24 horas. El período de 24 horas puede incluir hasta 8 horas a temperatura ambiente.

Se debe desechar si el tiempo de almacenamiento supera estos límites.

Si se refrigera, deje que la jeringa llena alcance la temperatura ambiente durante unos 30 minutos antes de su administración.

No lo congele.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

KEYTRUDA QLEX es una solución transparente a levemente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se presenta como:

- Inyección: 395 mg de pembrolizumab y 4,800 unidades de berahialuronidasa alfa por 2.4 ml (165 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única
- Inyección: 790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahialuronidasa alfa por 4.8 ml (165 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

KEYTRUDA QLEX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la berahialuronidasa alfa, la hialuronidasa o a alguno de sus excipientes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones adversas inmunomediadas severas y mortales

KEYTRUDA QLEX 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 severas 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 QLEX 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 QLEX, según la gravedad [ver *Posología y administración* (2.4)]. En general, si la aplicación de KEYTRUDA QLEX 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 un 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 QLEX puede causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación en la región torácica anterior. Se produjo neumonitis inmunomediada en el 5% (13/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluidas reacciones adversas fatales (0.4%), de grado 3 (2%) y de grado 2 (1.2%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

La neumonitis inmunomediada se produjo en el 3.4% (94/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 del pembrolizumab intravenoso en el 1.3% (36) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.9% (26) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de pembrolizumab intravenoso 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 un estudio clínico que incluyó a 580 pacientes adultos con NSCLC reseccado (KEYNOTE-091) que recibieron pembrolizumab intravenoso como agente único para el tratamiento adyuvante, se presentaron casos de neumonitis en 41 pacientes (7%), incluidas también reacciones adversas fatales (0.2%), de grado 4 (0.3%) y de grado 3 (1%). Los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides en una mediana de duración de 10 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis derivó en la discontinuación de la administración de pembrolizumab intravenoso en 26 (4.5%) pacientes. Del total de pacientes que desarrollaron neumonitis, el 54% interrumpió el pembrolizumab intravenoso, el 63% suspendió el pembrolizumab intravenoso y el 71% tuvo resolución.

Colitis Inmunomediada

KEYTRUDA QLEX puede causar colitis inmunomediada, que 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. Se produjo colitis inmunomediada en el 1.2% (3/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.8%) y grado 2 (0.4%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

La colitis inmunomediada se produjo en el 1.7% (48/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 del pembrolizumab intravenoso en el 0.5% (15) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.5% (13) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de pembrolizumab intravenoso 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 QLEX puede causar hepatitis inmunomediada. Se produjo hepatitis inmunomediada en el 0.4% (1/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluidas reacciones adversas de grado 2 (0.4%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

La hepatitis inmunomediada se produjo en el 0.7% (19/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 del pembrolizumab intravenoso en el 0.2% (6) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.3% (9) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración del pembrolizumab intravenoso la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; ninguno de ellos presentó recurrencia de la hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 79% de los 19 pacientes.

En combinación con axitinib

KEYTRUDA QLEX en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de lo esperado de elevaciones de ALT y AST de grados 3 y 4 en comparación con KEYTRUDA QLEX como agente único. 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 QLEX y axitinib, y considere la posibilidad de administrar corticosteroides, según sea necesario [ver Posología y administración (2.4)].

Pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib

Con la combinación de pembrolizumab intravenoso y axitinib, se observaron ALT elevada (20%) y AST elevada (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 pembrolizumab intravenoso (n = 3) o axitinib (n = 34) administrado como agente único o con ambos (n = 55), la recurrencia de la ALT ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) se observó en 1 paciente que recibió pembrolizumab intravenoso, en 16 pacientes que recibieron axitinib y en 24 pacientes que recibieron ambos. Todos los pacientes con una recurrencia de la ALT ≥ 3 veces el ULN posteriormente se recuperaron del evento.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia suprarrenal

KEYTRUDA QLEX 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 QLEX según la gravedad [ver Posología y administración (2.4)].

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 2% (5/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.4%) y grado 2 (0.8%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0.8% (22/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 del pembrolizumab intravenoso en <0.1% (1) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.3% (8) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de pembrolizumab intravenoso la reanudaron después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

KEYTRUDA QLEX puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con el efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Inicie un reemplazo hormonal según las indicaciones. Suspenda o discontinúe de forma permanente la administración de KEYTRUDA QLEX, según la gravedad [ver Posología y administración (2.4)].

Pembrolizumab intravenoso como agente único

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (17/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 hipofisitis; de estos, la mayoría

mantuvo el tratamiento con corticosteroides sistémicos. La hipofisitis provocó la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso en el 0.1% (4) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.3% (7) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de pembrolizumab intravenoso la reanudaron después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos de la Tiroides

KEYTRUDA QLEX 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 QLEX, según la gravedad [ver Posología y administración (2.4)].

Se presentó tiroiditis en el 0.4% (1/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluido el grado 2 (0.4%). Se presentó hipertiroidismo en el 8% (20/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluido el grado 2 (3.2%). Se presentó hipotiroidismo en el 14% (35/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluido el grado 2 (11%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

Se presentó tiroiditis en el 0.6% (16/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, incluido el grado 2 (0.3%). Ningún paciente discontinuó el pembrolizumab intravenoso debido a la tiroiditis. Se suspendió el pembrolizumab intravenoso en <0.1% (1) de los pacientes.

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

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

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (237/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, incluidos los de grado 3 (0.1%) y de grado 2 (6.2%). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso en <0.1% (1) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.5% (14) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso como agente único o en combinación con platino y FU, incluido hipotiroidismo de grado 3 (0.3%).

La incidencia de hipotiroidismo nuevo o que empeora fue mayor en 580 pacientes con NSCLC reseccionado, el cual se produjo en el 22% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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

Controle 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 QLEX según la gravedad [ver Posología y administración (2.4)].

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 en el 0.4% (1/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia.

Pembrolizumab intravenoso como agente único

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

Nefritis inmunomediada con insuficiencia renal

KEYTRUDA QLEX puede causar nefritis inmunomediada.

Pembrolizumab intravenoso como agente único

La nefritis inmunomediada se produjo en el 0.3% (9/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 del pembrolizumab intravenoso en el 0.1% (3) de los pacientes y la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.1% (3) de los pacientes. Todos los pacientes que habían suspendido la administración del pembrolizumab intravenoso la reanudaron después de la mejoría de los síntomas; ninguno de ellos presentó recurrencia de la nefritis. La nefritis se resolvió en el 56% de los 9 pacientes.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

KEYTRUDA QLEX puede provocar sarpullido 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 tópicos 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 QLEX, según la gravedad [ver Posología y administración (2.4)].

Se produjeron reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas en el 1.6% (4/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, incluidas reacciones adversas de grado 4 (0.8%) y grado 3 (0.8%).

Pembrolizumab intravenoso como agente único

Las reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas ocurrieron en el 1.4% (38/2799) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, 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 causaron la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso en el 0.1% (2) de los pacientes y a la suspensión del pembrolizumab intravenoso en el 0.6% (16) de los pacientes. Todos los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento reiniciaron el pembrolizumab intravenoso después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 6% presentó recurrencia de reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas. Las reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas ocurrieron en el 79% de los 38 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica ocurrieron con una incidencia <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX, pembrolizumab intravenoso, 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: Puede 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.

Gastrointestinal: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles de amilasa y lipasa séricas, gastritis (2.8%), duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluso insuficiencia renal), artritis (1,5 %), polimialgia reumática.

Endocrino: 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 de hipersensibilidad y relacionadas con la administración

KEYTRUDA QLEX puede provocar reacciones severas relacionadas con la administración o que ponen en peligro la vida, incluidas la hipersensibilidad y la anafilaxia. En el estudio MK-3475A-D77, se produjeron reacciones de hipersensibilidad y sistémicas relacionadas con la administración en el 3.2% (8/251) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX, incluido el grado 2 (2.8%). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración, incluidos tiritera, escalofríos, sibilancia, prurito, rubefacción, sarpullido, hipotensión, hipoxemia y fiebre. Interrumpir la inyección (si aún no se ha administrado por completo) y reanudarla si los síntomas de hipersensibilidad leve o moderada y las reacciones sistémicas relacionadas con la administración se resuelven. En caso de hipersensibilidad grave o potencialmente mortal y reacciones sistémicas relacionadas con la administración, detenga la inyección y discontinúe KEYTRUDA QLEX de forma permanente [ver Posología y administración (2.4)].

5.3 Complicaciones del HSCT alogénico

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT) 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 se agrega pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab intravenoso 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 QLEX puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía de PD-L1/PD-1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo, lo que

resulta en muerte fetal. Advierta a las mujeres embarazadas y con capacidad reproductiva 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 QLEX y durante 4 meses después de la última dosis [ver *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 [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la administración [ver *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 pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a pembrolizumab intravenoso como agente único en 2799 pacientes en tres ensayos clínicos abiertos, aleatorizados, con control activo (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se inscribió a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC, y un ensayo de un solo grupo (KEYNOTE-001) en el que se inscribió a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además de los 2799 pacientes, en determinadas subsecciones de las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se describen las reacciones adversas observadas a la exposición a KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia doble con platino en un ensayo abierto, aleatorizado, con control activo (estudio MK-3475A-D77), en el que se inscribió a 251 pacientes con NSCLC; pembrolizumab intravenoso como agente único en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (KEYNOTE-091), en el que se inscribió a 580 pacientes con NSCLC reseca; un ensayo abierto, no aleatorizado y de múltiples cohortes (KEYNOTE-012), un ensayo abierto, no aleatorizado y de cohorte única (KEYNOTE-055) y dos ensayos abiertos, aleatorizados y con control activo (grupos de KEYNOTE-040 y KEYNOTE-048 como agente único), en los que se inscribió a 909 pacientes con HNSCC; un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo (grupo de KEYNOTE-048 en combinación), en el que se inscribieron 276 pacientes con HNSCC; en combinación con axitinib en un ensayo aleatorizado y con control activo (KEYNOTE-426), en el que se inscribió a 429 pacientes con RCC; y en uso poscomercialización. En todos los ensayos, los pacientes recibieron KEYTRUDA QLEX en dosis de 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas o pembrolizumab intravenoso en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 2 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, el 41% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia fueron náuseas (25%), fatiga (25%) y dolor musculoesquelético (21%).

La seguridad de KEYTRUDA QLEX para las indicaciones aprobadas también se basa en la seguridad del pembrolizumab intravenoso administrado como agente único o en combinación con otros medicamentos antitumorales.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fueron las siguientes:

- Como agente único: fatiga, dolor musculoesquelético, sarpullido, diarrea, pirexia, tos, apetito disminuido, prurito, disnea, estreñimiento, dolor, dolor abdominal, náuseas e hipotiroidismo.
- En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia: fatiga/astenia, náuseas, estreñimiento, diarrea, apetito disminuido, sarpullido, vómitos, tos, disnea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, inflamación de la mucosa, estomatitis, cefalea, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgia, mialgia, insomnio, eritrodisestesia palmoplantar, infección del tracto urinario, hipotiroidismo, lesión cutánea por radiación, disfgia, boca seca y dolor musculoesquelético.
- En combinación con quimioterapia y bevacizumab: neuropatía periférica, alopecia, anemia, fatiga/astenia, náuseas, neutropenia, diarrea, hipertensión, trombocitopenia, estreñimiento, artralgia,

vómitos, infección del tracto urinario, sarpullido, leucopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, pirexia, epistaxis, disminución del recuento de glóbulos blancos y estomatitis.

- En combinación con axitinib: diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, apetito disminuido, eritrodismetasia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de las mucosas, disfonía, sarpullido, tos y estreñimiento.
- En combinación con lenvatinib: hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, diarrea, trastornos musculoesqueléticos, náuseas, apetito disminuido, vómitos, estomatitis, pérdida de peso, dolor abdominal, infección del tracto urinario, proteinuria, estreñimiento, dolor de cabeza, eventos hemorrágicos, eritrodismetasia palmoplantar, disfonía, sarpullido, hepatotoxicidad y lesión renal aguda.
- 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 del tracto urinario.

Reacciones adversas en pacientes con NSCLC que recibieron tratamiento con KEYTRUDA QLEX

La seguridad de KEYTRUDA QLEX en comparación con pembrolizumab intravenoso en pacientes con NSCLC metastásico no tratado previamente sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR, ALK o ROS1 se evaluó en el estudio MK-3475A-D77 [ver Estudios clínicos (14.1)]. Un total de 377 pacientes recibieron KEYTRUDA QLEX en dosis de 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas en combinación con quimioterapia doble con platino (n = 251) o pembrolizumab intravenoso en dosis de 400 mg cada 6 semanas en combinación con quimioterapia doble con platino (n = 126).

Entre los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX, el 58% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 3.2% estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX fue de 65 años (rango: 39 a 87); 73% hombres, 63% blancos; 29% asiáticos, 4.8% de múltiples razas, 2% negros o afroamericanos, 0.8% nativos de Alaska o nativos americanos; y 29% hispanos o latinos.

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 39% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX fueron neumonía (10%), trombocitopenia (4%), neutropenia febril (4%), neutropenia (2.8%), dolor musculoesquelético (2%), neumonitis (2%), diarrea (1.6%), sarpullido (1.2%), fallo respiratorio (1.2%) y anemia (1.2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia, entre las que se observaron neumonía (3.2%), sepsis neutropénica (2%), muerte no especificada de otro modo (1.6%), fallo respiratorio (1.2%), parotiditis (0.4%), neumonitis (0.4%), neumotórax (0.4%), embolia pulmonar (0.4%), colitis neutropénica (0.4%) y convulsiones (0.4%).

Se produjo la discontinuación permanente de KEYTRUDA QLEX debido a reacciones adversas en el 16% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA QLEX en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neumonía y neumonitis.

Las interrupciones de la dosis de KEYTRUDA QLEX debido a una reacción adversa se produjeron en el 45% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, sarpullido y aumento de la aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron tratamiento con KEYTRUDA QLEX en el estudio MK-3475A-D77 se resumen en la Tabla 4, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 5.

Tabla 4: Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC metastásico que recibieron KEYTRUDA QLEX en el estudio MK-3475A-D77

Reacción adversa	KEYTRUDA QLEX y quimioterapia doble de platino (n = 251)		Pembrolizumab intravenoso y quimioterapia doble de platino (n = 126)	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	25	1.2	25	0.8
Diarrea [†]	16	2	14	0.8
Estreñimiento	14	0	18	1.6
Generales				
Fatiga [‡]	25	3.6	26	3.2
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético [§]	21	2.4	30	2.4
Piel y Tejido Subcutáneo				
Sarpullido [¶]	18	2	19	0.8
Prurito	12	0	13	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	14	0	12	0
Infecciones				
Neumonía [#]	17	10	16	7
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica [Ⓟ]	11	0.4	14	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	11	0.8	21	2.4
Hiper glucemia	11	0.8	11	0.8
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^β	10	0	11	0.8

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, versión 5.0

[†] Incluye diarrea, colitis y enterocolitis.

[‡] Incluye fatiga, astenia.

[§] Incluye dolor musculoesquelético, artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

[¶] Incluye sarpullido, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa, eczema, eritema multiforme, dermatitis inmunomediada, sarpullido eritematoso, sarpullido folicular, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico y exfoliación de la piel.

[#] Incluye neumonía, neumonía por COVID-19, infección del tracto respiratorio inferior, absceso pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía bacteriana y neumonía micoplásmica.

[Ⓟ] Incluye neuropatía periférica, hipoestesia, neuralgia, parestesia y neuropatía sensitiva periférica.

^β Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX incluyeron reacciones en la zona de inyección (2.4%).

Tabla 5: Las anomalías de laboratorio empeoraron con respecto al valor inicial y se presentaron en ≥20% de los pacientes con NSCLC metastásico que recibieron KEYTRUDA QLEX en el estudio MK-3475A-D77

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA QLEX y quimioterapia doble de platino		Pembrolizumab intravenoso y quimioterapia doble de platino	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	80	22	86	26
Leucopenia	61	13	52	10
Neutropenia	58	28	49	19
Linfopenia	55	22	54	18
Trombocitopenia	43	11	41	6
Química				
Aumento de la AST	43	2.5	38	3.2
Hipoalbuminemia	38	0.4	39	0
Aumento de la ALT	37	2.1	36	0.8
Hiponatremia	35	4.1	42	7
Creatinina elevada	33	4.5	38	6
Hipocalcemia	31	2.1	31	2.4
Fosfatasa alcalina elevada	29	0.4	34	0
Hipopotasemia	21	5	24	6

* La incidencia de cada análisis 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 QLEX más quimioterapia doble con platino (rango: 240 a 246 pacientes) y pembrolizumab intravenoso más quimioterapia doble de platino (rango: de 124 a 125 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI, versión 5.0

Reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos tratados con pembrolizumab intravenoso

Se estableció la seguridad de KEYTRUDA QLEX para sus indicaciones aprobadas [ver *Indicaciones y uso (1)*] en estudios adecuados y bien controlados de KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia doble con platino (estudio MK-3475A-D77) y pembrolizumab intravenoso, como agente único o en terapia combinada, en distintos tipos de tumores.

A continuación, se describen las reacciones adversas del pembrolizumab intravenoso en estos estudios adecuados y bien controlados.

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con ipilimumab

En el estudio KEYNOTE-006, se investigó la seguridad de pembrolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico que no habían recibido tratamiento previo con ipilimumab y que habían recibido no más de una terapia sistémica previa. KEYNOTE-006 fue un ensayo abierto, multicéntrico, con control activo, en el cual los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) y recibieron pembrolizumab intravenoso en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 278) o pembrolizumab intravenoso en una dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas (n = 277) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o 4 dosis de 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas, a menos que se suspendiera de forma anticipada por la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (n = 256) [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. No fueron elegibles los pacientes que tenían una enfermedad autoinmune, una afección médica que requiriera corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o infección activa que requiriera tratamiento, incluida infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C.

La mediana de duración de la exposición fue 5.6 meses (rango: de 1 día a 11.0 meses) para pembrolizumab intravenoso y fue similar en ambos grupos de tratamiento. El 51% y el 46% de los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 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: edad media de 62 años (rango: de 18 a 89); 60% hombres; 98% blancos; 32% tenía un valor elevado de lactatodeshidrogenasa (LDH) al inicio; 65% tenía enfermedad en estadio M1c; 9% con antecedentes de metástasis cerebral; y aproximadamente 36% había recibido terapia sistémica previa 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, se proporcionan los resultados de seguridad resumidos en un análisis combinado (n = 555) de ambos grupos con pembrolizumab intravenoso. En el 9% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente de pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación de pembrolizumab intravenoso en más de un paciente fueron colitis (1.4%), hepatitis autoinmune (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 pembrolizumab intravenoso; la más frecuente ($\geq 1\%$) fue diarrea (2.5%). Las reacciones adversas seleccionadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-006 se resumen en la Tabla 6, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 7.

Tabla 6: Reacciones adversas seleccionadas* que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-006

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab n=256	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	28	0.9	28	3.1
Piel y tejido subcutáneo				
Sarpullido [‡]	24	0.2	23	1.2
Vitíligo [§]	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				
Cefalea	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 sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido folicular, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico y sarpullido exfoliativo.

§ Incluye hipopigmentación de la piel.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fueron diarrea (26%), náuseas (21%) y prurito (17%).

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-006

Prueba de laboratorio [†]	Pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso (de 520 a 546 pacientes) e ipilimumab (de 237 a 247 pacientes); hipertrigliceridemia: pembrolizumab intravenoso (n = 429) e ipilimumab (n = 183); hipercolesterolemia: pembrolizumab intravenoso (n = 484) e ipilimumab (n = 205).

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

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fueron aumento de la hipoalbuminemia (27% todos los grados; 2.4% grados 3 a 4), aumento de ALT (23% todos los grados; 3.1% grados 3 a 4) y aumento de la alcalina fosfatasa (21% todos los grados, 2% grados 3 a 4).

Melanoma resistente a ipilimumab

En el estudio KEYNOTE-002, se investigó la seguridad del pembrolizumab intravenoso en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con progresión de la enfermedad tras el tratamiento con ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF. KEYNOTE-002 fue un ensayo multicéntrico, parcialmente ciego (dosis de pembrolizumab intravenoso), aleatorizado (1:1:1), con control activo, en el que 528 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en una dosis de 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 dacarbazine (26%), temozolomide (25%), paclitaxel y carboplatino (25%), paclitaxel (16%) o carboplatino (8%) [ver Estudios clínicos (14.2)]. Pacientes con enfermedad inmunitaria, toxicidad inmunorrelacionada grave vinculada con ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de grado 4 o grado 3 que requiriera 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 requiriera tratamiento, incluidos VIH o hepatitis B o C.

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

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: de 15 a 89); 61% hombres; 98% blancos; 41% tenía un valor elevado de LDH al inicio; 83% tenía enfermedad en estadio M1c; 73% recibió dos o más terapias previas para enfermedad avanzada o metastásica (100% recibió ipilimumab y 25% un inhibidor de BRAF) y 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, se proporcionan los resultados de seguridad resumidos en un análisis combinado (n = 357) de ambos grupos con pembrolizumab intravenoso. En el 12% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso se presentaron reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente; las más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron deterioro general del estado físico (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 pembrolizumab intravenoso; las más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron disnea (1%), diarrea (1%) y sarpullido maculopapular (1%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-002 se resumen en la Tabla 8, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 9.

Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas* que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-002

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas n=357		Quimioterapia† n=171	
	Todos los grados‡ (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	28	0	8	0
Sarpullido§	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 con quimioterapia

† Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, carboplatino más paclitaxel, paclitaxel o carboplatino

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

§ Incluye sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular y sarpullido prurítico.

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

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-002

Prueba de laboratorio [†]	Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
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
Fosfatasa alcalina elevada	26	3.1	18	1.9
Aumento de la AST	24	2.2	16	0.6
Bicarbonato disminuido	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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 320 a 325 pacientes) y quimioterapia (rango: de 154 a 161 pacientes); hipertrigliceridemia: pembrolizumab intravenoso n = 247 y quimioterapia n = 116; bicarbonato disminuido: pembrolizumab intravenoso n = 263 y quimioterapia n = 123.

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

Otras anormalidades de laboratorio que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fueron anemia (44% todos los grados; 10% grados 3 a 4) y linfopenia (40% todos los grados; 9% grados 3 a 4).

Tratamiento adyuvante del melanoma en estadio IIB o IIC resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC inscritos en KEYNOTE-716 [ver Estudios clínicos (14.2)] que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso, la mediana de duración de exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 9.9 meses (rango: de 0 a 15.4 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión, melanoma de mucosa u ocular. Las reacciones adversas que ocurrieron 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 que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso como agente único.

Tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III resecado

Se investigó la seguridad del pembrolizumab intravenoso como agente único en KEYNOTE-054, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, en el que 1019 pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis en ganglios linfáticos de >1 mm), IIIB o IIIC completamente resecado recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso mediante infusión intravenosa cada 3 semanas (n = 509) o placebo (n = 502) durante hasta un año [ver Estudios clínicos (14.2)]. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión, melanoma de mucosa u ocular. El 76% de los pacientes recibió pembrolizumab intravenoso durante 6 meses o más.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 54 años (rango: de 19 a 88), 25% de 65 años o más; 62% hombres; y 94% ECOG PS de 0 y 6% ECOG PS de 1. El 16% tenía estadio IIIA, el 46% tenía estadio IIIB, el 18% tenía estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% tenía estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos).

Dos pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso murieron por causas distintas de la progresión de la enfermedad; las causas de muerte fueron miositis autoinmune con fallo respiratorio y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos. El 25% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso presentaron reacciones adversas graves. Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento en el 14% de los pacientes que recibieron pembrolizumab

intravenoso; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron neumonitis (1.4%), colitis (1.2%) y diarrea (1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 19% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron diarrea (2.4%), neumonitis (2%), ALT elevada (1.4%), artralgia (1.4%), AST elevada (1.4%), disnea (1%) y fatiga (1%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-054 se resumen en la Tabla 10, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 11.

Tabla 10: Reacciones adversas seleccionadas* que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-054

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=509		Placebo n=502	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	28	1.2	26	1.2
Náuseas	17	0.2	15	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	19	0	12	0
Erupción	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 de tipo gripal	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 versión 4.03

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-054

Prueba de laboratorio [†]	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento de la ALT	25	2.4	15	0.2
Aumento de la AST	22	1.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	22	1	15	1.2

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

† La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 502 a 505 pacientes) y placebo (rango: de 491 a 497 pacientes).

‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

NSCLC

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

La seguridad del pembrolizumab intravenoso en combinación con pemetrexed y la elección del investigador del platino (carboplatino o cisplatino) se investigó en KEYNOTE-189, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1) y con control activo en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK [ver Estudios clínicos (14.3)]. Un total de 607 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de pembrolizumab y pemetrexed intravenosos (n = 405) o placebo, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de placebo y pemetrexed (n = 202). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera 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 pembrolizumab intravenoso en una dosis de 200 mg cada 3 semanas fue de 7.2 meses (rango: 1 día a 20.1 meses). El 60% de los pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso estuvieron expuestos al fármaco durante ≥ 6 meses. El 72% de los pacientes recibieron carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 64 años (rango: de 34 a 84), 49% de 65 años o más; 59% hombres; 94% blancos y 3% asiáticos; y 18% con antecedentes de metástasis cerebral al inicio del estudio.

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 53% de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (13%), astenia/fatiga (7%), anemia (7%), trombocitopenia (5%), diarrea (4%), neumonía (4%), creatinina en sangre elevada (3%), disnea (2%), neutropenia febril (2%), infección de las vías respiratorias inferiores (2%), ALT elevada (2%) y pirexia (2%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-189 se resumen en la Tabla 12, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 13.

Tabla 12: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia con platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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				
Sarpullido‡	25	2.0	17	2.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

† Incluye astenia y fatiga.

‡ Incluye sarpullido genital, sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico y sarpullido pustular.

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia con platino		Placebo Pemetrexed Quimioterapia con platino	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	65	22	64	25
Neutropenia	50	21	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8
Química				
Hiper glucemia	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
Creatinina elevada	37	4.2	25	1.0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Fosfatasa alcalina elevada	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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso /pemetrexed/quimioterapia con platino (rango: de 381 a 401 pacientes) y placebo/pemetrexed/quimioterapia con platino (rango: de 184 a 197 pacientes).

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

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

La seguridad del pembrolizumab intravenoso en combinación con carboplatino y la elección por parte del investigador de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas se investigó en KEYNOTE-407, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1) y controlado con placebo en 558 pacientes con NSCLC escamoso metastásico no tratado previamente [ver Estudios clínicos (14.3)]. Hay datos de seguridad disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y quimioterapia (n = 101) o placebo y quimioterapia (n = 102). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera 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 al pembrolizumab intravenoso fue de 7 meses (rango: 1 día a 12 meses). El 61% de los pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso estuvieron expuestos al fármaco 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: edad media de 65 años (rango: de 40 a 83), 52% de 65 años o más; 78% hombres; 83% blancos; y 9% con antecedentes de metástasis cerebral.

El pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes, y ningún tipo de reacción adversa representó la mayoría. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 43% de los pacientes; las más comunes ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (20%), neutropenia (11%), anemia (6%), astenia (2%) y diarrea (2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia febril (6%), neumonía (6%) e infección de las vías urinarias (3%).

Las reacciones adversas observadas en el estudio KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en el estudio 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 pembrolizumab intravenoso y quimioterapia, en comparación con el grupo de placebo y quimioterapia en el estudio KEYNOTE-407.

NSCLC no tratado previamente

La seguridad del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1) y con control activo en 1251 pacientes con NSCLC en estadio III que expresaban PD-L1 y no había recibido tratamiento previo, que no eran candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradioterapia definitiva o NSCLC metastásico [ver Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas (n = 636) o la quimioterapia elegida por el investigador (n = 615), que consistía en pemetrexed y carboplatino seguido de pemetrexed opcional (n = 312) o paclitaxel y carboplatino seguido de pemetrexed opcional (n = 303) cada 3 semanas. No fueron elegibles los pacientes con alteraciones tumorales genéticas en EGFR o ALK, enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica en el plazo de los 2 años del tratamiento, con una afección médica que requiriera 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 duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 5.6 meses (rango: 1 día a 27.3 meses). El 48% de los pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso estuvieron expuestos a 200 mg de pembrolizumab intravenoso durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 63 años (rango: de 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% hombres; y 64% blancos, 30% asiáticos y 2% 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 del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron neumonitis (3.0%), muerte por causa desconocida (1.6%) y neumonía (1.4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 33% de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neumonitis (3.1%), neumonía (3.0%), hipotiroidismo (2.2%) y ALT elevada (2.0%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (7%), neumonitis (3.9%), embolia pulmonar (2.4%) y derrame pleural (2.2%).

Las reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-042 se resumen en la Tabla 14, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 15.

Tabla 14: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes en KEYNOTE-042

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-5 (%)
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				
Sarpullido‡	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 de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

† Incluye fatiga y astenia.

‡ Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico y sarpullido pustular.

Tabla 15: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-042

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados† %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
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
Fosfatasa alcalina elevada	29	2.3	29	0.3
Hipocalcemia	25	2.5	19	0.7
Hiperpotasemia	23	3.0	20	2.2
Aumento del INR de protrombina	21	2.0	15	2.9
Hipofosfatemia	20	4.7	17	4.3
Hematología				
Anemia	43	4.4	79	19
Linfopenia	30	7	42	13

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 598 a 610 pacientes) y quimioterapia (rango: de 585 a 598 pacientes); aumento del INR de la protrombina: pembrolizumab intravenoso n = 203 y quimioterapia n = 173.

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

NSCLC tratado previamente

La seguridad del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1) y con control activo, en pacientes con NSCLC avanzado que tenían progresión documentada de la enfermedad después del tratamiento con quimioterapia basada en platino y, si eran positivos para aberraciones genéticas de EGFR o ALK, terapia apropiada para estas aberraciones [ver Estudios clínicos (14.3)]. Un total de 991 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 2 mg/kg (n = 339) o 10 mg/kg (n = 343) cada 3 semanas o docetaxel (n = 309) a 75 mg/m² cada 3 semanas. No fueron elegibles los pacientes que tenían una enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran 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 duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas fue de 3.5 meses (rango: de 1 día a 22.4 meses) y a pembrolizumab intravenoso en dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas fue de 3.5 meses (rango de 1 día a 20.8 meses). Los datos que se mencionan a continuación reflejan la exposición a pembrolizumab intravenoso en dosis de 2 mg/kg en el 31% de los pacientes expuestos a pembrolizumab intravenoso durante ≥6 meses. En el grupo de pembrolizumab intravenoso con dosis de 10 mg/kg, el 34% de los pacientes estuvieron expuestos a pembrolizumab intravenoso durante ≥6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 63 años (rango: de 20 a 88), 42% de 65 años o más; 61% hombres; 72% blancos y 21% asiáticos; y 8% con enfermedad localizada avanzada, 91% con enfermedad metastásica y 15% con 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 discontinuó por las reacciones adversas en el 8% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso. Los eventos adversos más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fue neumonitis (1.8%). En el 23% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la suspensión del pembrolizumab intravenoso; las más frecuentes (≥1%) fueron diarrea (1%), fatiga (1.3%), neumonía (1%), elevación de las enzimas hepáticas (1.2%), apetito disminuido (1.3%) y neumonitis (1%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-010 se resumen en la Tabla 16, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 17.

Tabla 16: Reacciones adversas seleccionadas* que se presentaron en ≥10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-010

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
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				
Sarpullido [†]	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 sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular y sarpullido prurítico.

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

Tabla 17: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en ≥20% de los pacientes con NSCLC que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-010

Prueba de laboratorio [‡]	Pembrolizumab intravenoso 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %
Química				
Hiponatremia	32	8	27	2.9
Fosfatasa alcalina elevada	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
Hipocalcemia	20	0.9	20	1.8

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

† La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 631 a 638 pacientes) y docetaxel (rango: de 271 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 pembrolizumab intravenoso fueron hiperglucemia (44% todos los grados; 4.1% grados 3 a 4), anemia (37% todos los grados; 3.8% grados 3 a 4), hipertrigliceridemia (36% todos los grados; 1.8% grados 3 a 4), linfopenia (32% todos los grados; 9% grados 3 a 4), hipoalbuminemia (34% todos los grados; 1.6% grados 3 a 4) e hipercolesterolemia (20% todos los grados; 0.7% grados 3 a 4).

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del NSCLC resecable

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia neoadyuvante que contiene platino seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con pembrolizumab intravenoso 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 resecable en estadio II, IIIA o IIIB (N2) y no tratado previamente, según la octava edición del AJCC [ver Estudios clínicos (14.3)]. 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 mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso en una dosis de 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 pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia.

Fase neoadyuvante de KEYNOTE-671

Un total de 396 pacientes recibieron al menos 1 dosis de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (4.8%), tromboembolia venosa (3.3%) y anemia (2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.3% de los pacientes, incluidas muerte por causa desconocida (0.8%), sepsis (0.3%) y enfermedad pulmonar inmunomediada (0.3%).

La discontinuación permanente de cualquier fármaco del estudio debido a una reacción adversa se produjo en el 18% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia que contiene platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la discontinuación 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 pembrolizumab intravenoso y los 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 ($\geq 1\%$) que llevó a la cancelación de la cirugía en el grupo de pembrolizumab intravenoso fue la enfermedad pulmonar intersticial (1%).

De los 325 pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso y 267 pacientes en el grupo de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 discontinuación permanente del tratamiento adyuvante con pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 12% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento adyuvante con pembrolizumab intravenoso fueron diarrea (1.7%), enfermedad pulmonar intersticial (1.4%), AST elevada (1%) y dolor musculoesquelético (1%).

Tratamiento adyuvante del NSCLC reseado

La seguridad del pembrolizumab intravenoso como agente único se investigó en KEYNOTE-091, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), triple ciego, controlado con placebo en pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA completamente reseado; la quimioterapia adyuvante hasta 4 ciclos fue opcional [ver Estudios clínicos (14.3)]. Un total de 1161 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg (n = 580) o placebo (n = 581) cada 3 semanas. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa, que estaban tomando agentes inmunosupresores crónicos o que tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 11.7 meses (rango: 1 día a 18.9 meses). El 68% de los pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso estuvieron expuestos al fármaco durante ≥ 6 meses.

Las reacciones adversas observadas en el estudio KEYNOTE-091 fueron en general similares a las que se produjeron en otros pacientes con NSCLC que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino (carboplatino o cisplatino) se investigó en KEYNOTE-483, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en pacientes con MPM avanzado o metastásico no resecable no tratado previamente [ver Estudios clínicos (14.4)]. Un total de 473 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, luego continuaron con pembrolizumab intravenoso (n = 241) o pemetrexed y quimioterapia con platino cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos (n = 232). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 3 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión.

La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso en una dosis de 200 mg cada 3 semanas fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.2 meses). El 61% de los pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso estuvieron expuestos al fármaco durante ≥ 6 meses.

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

HNSCC

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del HNSCC localmente avanzado

La seguridad del pembrolizumab intravenoso como tratamiento neoadyuvante y adyuvante añadido a la terapia estándar de atención (*standard of care*, SOC) se evaluó en KEYNOTE-689, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, con control activo en pacientes con HNSCC localmente avanzado resecable (estadio III-IVA de la octava edición del AJCC) [consulte Estudios clínicos (14.5)]. El pembrolizumab intravenoso se administró como terapia neoadyuvante de agente único antes de la cirugía definitiva, durante la RT adyuvante con o sin cisplatino concurrente y luego como terapia adyuvante de agente único. Se agregó cisplatino concurrente al pembrolizumab intravenoso y a la radioterapia adyuvante para la patología de enfermedad de alto riesgo. Un total de 361 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de pembrolizumab intravenoso y 315 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de terapia SOC.

La duración media de la exposición al pembrolizumab intravenoso en la fase neoadyuvante fue de 3.1 semanas (rango: 1 día a 4.9 semanas). La duración media de la exposición al pembrolizumab intravenoso en la fase adyuvante fue de 42 semanas (rango: 1 día a 82 semanas).

La edad media de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fue de 60 años (rango: 29 a 82), 32% de 65 años o más, 6% de 75 años o más; 79% hombres; 78% blancos, 14% asiáticos, 2.2% negros o afroamericanos, 2% de otras razas, 2.7% de raza desconocida; y 15% hispanos o latinos.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en el grupo del pembrolizumab intravenoso fueron estomatitis (48%), lesión cutánea por radiación (40%), pérdida de peso (36%), fatiga (33%), disfagia (29%), estreñimiento (27%), hipotiroidismo (26%), náuseas (24%), sarpullido (22%), boca seca (22%), diarrea (22%) y dolor musculoesquelético (22%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-689 se resumen en la Tabla 18, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 19.

Tabla 18: Reacciones adversas en $\geq 20\%$ de los pacientes con carcinoma espinocelular de cabeza y cuello que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-689

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso Neoadyuvante y luego adyuvante comenzando con RT con o sin cisplatino n=361		Estándar de atención RT adyuvante con o sin cisplatino n=315	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
Estomatitis [†]	48	14	60	13
Disfagia	29	12	32	11
Estreñimiento	27	0.3	22	0.3
Náuseas	24	1.9	28	2.9
Boca seca	22	1.4	26	1.6
Diarrea [‡]	22	4.2	11	0.6
Complicaciones por procedimientos, intoxicación y lesiones				
Lesión cutánea por radiación	40	4.2	48	5.7
Investigaciones				
Pérdida de peso	36	14	27	10
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo [§]	26	0	6	0
Generales				
Fatiga [¶]	33	2.2	27	1.6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Sarpullido [#]	22	1.9	10	1.9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético [Ⓟ]	22	1.9	16	0.6

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye inflamación faríngea, queilitis, eritema de la mucosa oral, inflamación de la mucosa, glositis, ulceración de la boca, ulceración de la lengua.

[‡] Incluye colitis, enteritis, diarrea hemorrágica.

[§] Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre.

[¶] Incluye astenia.

[#] Incluye dermatitis, exfoliación de la piel, dermatitis acneiforme, eccema, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis urticarial, eccema asteatósico, sarpullido exfoliativo, sarpullido prurítico, sarpullido pustular.

[Ⓟ] Incluye dolor de cuello, artralgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, artritis, dolor torácico no cardíaco, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor vertebral.

Tabla 19: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al valor inicial en pacientes con HNSCC que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-689

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso Neoadyuvante seguido de adyuvante comenzando con radiación con o sin cisplatino		Radiación con o sin cisplatino	
	Todos los grados [†] (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grado 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	76	50	86	55
Anemia	75	12	74	12
Neutropenia	32	13	35	19
Trombocitopenia	22	1.7	29	1.9
Química				
Hiperglucemia	57	5.7	47	2.7
Hiponatremia	47	16	36	11
Aumento de la ALT	42	6.2	37	2.0
Hipoalbuminemia	40	1.4	38	1.0
Aumento de la AST	38	4.8	23	2.0
Hipomagnesemia	34	1.2	22	1.3
Hipopotasemia	29	6.8	20	7.4
Hiperpotasemia	29	3.4	24	2.3
Aumento de la fosfatasa alcalina	27	2.5	19	0.0
Hipocalcemia	27	2.6	26	3.3
Hipofosfatemia	23	6.1	15	7.0
Aumento de creatinina	22	2.0	27	2.9
Hipercalcemia	21	2.0	14	1.3

* La incidencia de cada análisis 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: Pembrolizumab intravenoso + CRT/RT (rango: 342 a 357 pacientes) y CRT/RT (rango: de 300 a 309 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Fase neoadyuvante de KEYNOTE-689

De los 361 pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab intravenoso como agente único como tratamiento neoadyuvante, el 11% de los pacientes experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en más de un paciente fueron neumonía (1.4%), hemorragia tumoral (0.8%), disfagia (0.6%), hepatitis inmunomediada (0.6%), celulitis (0.6%) y disnea (0.6%). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.1% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso neoadyuvante, incluidas insuficiencia respiratoria, infección por clostridium, choque séptico e infarto de miocardio (un paciente cada uno).

La interrupción permanente del pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 2.8% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso como tratamiento neoadyuvante. La reacción adversa más frecuente que resultó en la interrupción permanente del tratamiento con pembrolizumab intravenoso neoadyuvante en más de un paciente fue la artralgia (0.6%).

De los 361 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso como tratamiento neoadyuvante, el 11% (n=38) no recibió cirugía. La cancelación quirúrgica en el grupo pembrolizumab intravenoso se debió a progresión de la enfermedad en el 4% (n = 15), decisión del paciente en el 3% (n = 10), reacciones adversas en el 1.4% (n = 5), decisión del médico en el 1.1% (n = 4), tumor irreseccable en el 0.6% (n = 2), pérdida de seguimiento en el 0.3% (n = 1) y uso de terapia contra el cáncer no perteneciente al estudio en el 0.3% (n = 1).

De los 351 pacientes asignados aleatoriamente a SOC, el 12% (n = 43) no recibió cirugía. La cancelación quirúrgica en el grupo SOC se debió a decisión del paciente en el 7% (n = 24), decisión del médico en el 2.3% (n = 8), progresión de la enfermedad en el 1.7% (n = 6) y reacciones adversas en el 1.4% (n = 5).

De los 323 pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso que recibieron cirugía, el 1.2% (n = 4) experimentó un retraso en la cirugía (definida como una cirugía en estudio que ocurrió ≥ 9 semanas después del inicio del tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab intravenoso) debido a reacciones adversas. De los 307 pacientes asignados aleatoriamente a SOC que recibieron cirugía en el estudio, el 0.3% (n = 1) experimentó un retraso en la cirugía (definida como cirugía que ocurrió ≥ 6 semanas después de la aleatorización) debido a reacciones adversas.

Entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso que recibieron cirugía, el 2.8% (n = 9) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. Entre los pacientes tratados con SOC que recibieron cirugía, el 3.6% (n = 11) no recibió RT adyuvante ni quimiorradiación debido a reacciones adversas.

Fase adyuvante de KEYNOTE-689

Un total de 275 pacientes en el grupo de pembrolizumab intravenoso y 275 pacientes en el grupo de tratamiento estándar comenzaron la fase adyuvante del tratamiento. En el grupo de pembrolizumab intravenoso, 100 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso y cisplatino con RT concurrente, 154 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso solo con RT concurrente, 7 pacientes recibieron cisplatino solo con RT concurrente y 13 pacientes recibieron RT sola. Un paciente recibió solo pembrolizumab intravenoso. En el grupo SOC, 139 pacientes recibieron cisplatino con RT concurrente, mientras que 136 pacientes recibieron RT sola. En el grupo de pembrolizumab intravenoso, un total de 222 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso como agente único después de la RT.

De los 255 pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab intravenoso en la fase adyuvante, el 38% experimentó reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso fueron neumonía (2.7%), pirexia (2.4%), estomatitis (2.4%), lesión renal aguda (2.0%), neumonitis (1.6%), COVID-19 (1.2%), muerte no especificada de otro modo (1.2%), diarrea (1.2%), disfagia (1.2%), complicación en la zona de inserción del tubo para gastrostomía (1.2%) y hepatitis inmunomediada (1.2%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5%, incluida muerte no especificada de otro modo (1.2%), insuficiencia renal aguda (0.4%), hipercalcemia (0.4%), hemorragia pulmonar (0.4%), disfagia o desnutrición (0.4%), trombosis mesentérica (0.4%), sepsis (0.4%), neumonía (0.4%), COVID-19 (0.4%), insuficiencia respiratoria (0.4%), trastorno cardiovascular (0.4%) y hemorragia gastrointestinal (0.4%).

En el 17% de los pacientes, se dio la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso adyuvante debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento adyuvante con pembrolizumab intravenoso fueron neumonitis, colitis, hepatitis inmunomediada y muerte no especificada de otro modo.

De los 275 pacientes que recibieron SOC en la fase adyuvante, el 23% experimentó reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en $>1\%$ de los pacientes tratados con SOC fueron neumonía (3.6%) y lesión renal aguda (3.3%). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4.7% de los casos, incluidas neumonía (0.7%), choque séptico (0.4%), muerte no especificada de otro modo (0.4%), muerte súbita (0.4%), infarto de miocardio (0.4%), neoplasia pancreática (0.4%) y otras infecciones (2.9%).

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

La seguridad de pembrolizumab intravenoso, 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), con control activo en pacientes con HNSCC metastásico, no tratado previamente, recurrente [*consulte Estudios clínicos (14.5)*]. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una

afección médica que requiriera inmunosupresión. Un total de 576 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 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 pembrolizumab intravenoso, 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 duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 3.5 meses (rango: de 1 día a 24.2 meses) en el grupo pembrolizumab intravenoso como agente único y fue de 5.8 meses (rango: de 3 días a 24.2 meses) en el grupo combinado. El 17% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab intravenoso como agente único y el 18% de los pacientes en el grupo de combinación estuvieron expuestos a pembrolizumab intravenoso durante ≥ 12 meses. El 57% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia comenzaron el tratamiento con carboplatino.

El pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 12% de los pacientes del grupo que recibió pembrolizumab intravenoso como agente único. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron sepsis (1.7%) y neumonía (1.3%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 31% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neumonía (2.3%), neumonitis (2.3%) e hiponatremia (2%).

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a la aparición de reacciones adversas en el 16% de los pacientes del grupo de combinación. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron neumonía (2.5%), neumonitis (1.8%) y shock séptico (1.4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 45% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (14%), trombocitopenia (10%), anemia (6%), neumonía (4.7%) y neutropenia febril (2.9%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-048 se resumen en la Tabla 20, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 21.

Tabla 20: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-048

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=300		Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=276		Cetuximab Platino FU n=287	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga [†]	33	4	49	11	48	8
Pirexia	13	0.7	16	0.7	12	0
Inflamación de 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						
Sarpullido [§]	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						
Cefalea	12	0.3	11	0.7	8	0.3
Mareos	5	0.3	10	0.4	13	0.3
Neuropatía sensorial periférica [Ⓡ]	1	0	14	1.1	7	1
Musculoesqueléticas						
Mialgia [Ⓢ]	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 de acuerdo con los CTCAE del NCI, v4.0.

[†] Incluye fatiga, astenia.

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

[§] Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollar, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, sarpullido medicamentoso, eritema, eritema multiforme, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido prurítico, dermatitis seborreica.

[¶] Incluye tos, tos productiva.

[#] Incluye disnea, disnea por esfuerzo.

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

[Ⓡ] Incluye neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica, hipoestesia, disestesia.

[Ⓢ] Incluye dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia.

Tabla 21: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-048

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas		Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Platino FU		Cetuximab Platino FU	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Linfopenia	54	25	70	35	75	46
Anemia	52	7	89	29	79	20
Trombocitopenia	12	3.8	73	18	76	18
Neutropenia	8	1.4	68	37	73	43
Química						
Hiperglucemia	47	3.8	54	6	65	4.7
Hiponatremia	46	18	55	20	59	20
Hipoalbuminemia	44	3.5	46	3.9	49	1.1
Aumento de la AST	28	3.1	25	1.9	37	3.6
Aumento de la ALT	25	2.1	22	1.5	38	1.8
Fosfatasa alcalina elevada	25	2.1	26	1.1	33	1.1
Hipercalcemia	22	4.5	16	4.2	13	2.5
Hipocalcemia	22	1.0	32	3.8	58	6
Hiperpotasemia	21	2.8	28	4.2	29	4.6
Hipofosfatemia	20	5	34	12	49	20
Hipopotasemia	19	5	33	12	47	15
Aumento de creatinina	17	1.0	36	2.3	27	2.1
Hipomagnesemia	15	0.4	40	1.7	76	9

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso/quimioterapia (rango: de 240 a 267 pacientes), pembrolizumab intravenoso (rango: de 245 a 292 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

Entre los 192 pacientes con HNSCC inscritos en KEYNOTE-012 [ver Estudios clínicos (14.5)], la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 27.9 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión para KEYNOTE-012.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 60 años (rango: de 20 a 84), 35% de 65 años o más; 83% hombres; y 77% blancos, 15% asiáticos y 5% negros. El 61% de los pacientes había recibido dos o más líneas de terapia en el contexto recurrente o metastásico y el 95% había recibido radioterapia previa. El estado funcional al inicio, según la escala ECOG, fue de 0 (30%) o 1 (70%), y el 86% tenía enfermedad en estadio M1.

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 17% de los pacientes debido a reacciones adversas. El 45% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 dosificación (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 $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con HNSCC fueron generalmente similares a las que ocurrieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con pembrolizumab intravenoso como agente único, con la excepción de mayores

incidencias de edema facial (10% todos los grados; 2.1% grados 3-4) e hipotiroidismo nuevo o empeoramiento que empeora [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Cáncer urotelial

Pacientes con cáncer urotelial en combinación con enfortumab vedotin

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin se investigó en KEYNOTE-A39 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico [consulte Estudios clínicos (14.6)]. Un total de 440 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso y enfortumab vedotin, la mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 8.5 meses (rango: de 9 días a 28.5 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.9% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin, incluidas 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 pembrolizumab intravenoso con enfortumab vedotin. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ocurrió en el 27% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que condujeron a la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron neumonitis/EPI (4.8%) y sarpullido (3.4%).

La dosis de pembrolizumab intravenoso se interrumpió en el 61% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que condujeron a la interrupción de pembrolizumab intravenoso fueron sarpullido (17%), neuropatía periférica (7%), COVID-19 (5%), diarrea (4.3%), neumonitis/EPI (3.6%), neutropenia (3.4%), fatiga (3%), elevación de la alanina aminotransferasa (2.7%), hiperglucemia (2.5%), neumonía (2%) y prurito (2%).

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-A39 se resumen en la Tabla 22, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 23.

Tabla 22: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-A39

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 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
Estreñimiento	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

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] 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 la localización de una infusión (2%) y miositis (0.5%).

Tabla 23: 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*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y enfortumab vedotin		Quimioterapia	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento del aspartato aminotransferasa	75	4.6	39	3.3
Aumento de creatinina	71	3.2	68	2.6
Hiper glucemia	66	14	54	4.7
Aumento de la 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

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 407 a 439 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

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

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin se investigó en KEYNOTE-869 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico y que no son elegibles para quimioterapia basada en cisplatino [consulte Estudios clínicos (14.6)]. Un total de 121 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso fue de 6.9 meses (rango de 1 día a 29.6 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin, incluidas sepsis (1.6%), dermatitis ampollosa (0.8%), miastenia grave (0.8%) y neumonitis (0.8%).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y enfortumab vedotin. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin fueron lesión renal aguda (7%), infección del tracto urinario (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 grave (2.5%), miositis (2.5%) y retención urinaria (2.5%).

La discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ocurrió en el 32% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que condujeron a interrupción de pembrolizumab intravenoso fueron neumonitis (5%), neuropatía periférica (5%), sarpullido (3.3%) y miastenia grave (2.5%).

La dosis de pembrolizumab intravenoso se interrumpió en el 69% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que provocaron la interrupción del pembrolizumab intravenoso fueron neuropatía periférica (22%), sarpullido (17%), neutropenia (7%), fatiga (6%), diarrea (5%), lipasa elevada (5%), lesión renal aguda (3.3%), ALT elevada (2.5%) y COVID-19 (2.5%).

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-869 se resumen en la Tabla 24, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 25.

Tabla 24: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-869

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 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
Estreñimiento	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 conjuntivo		
Artralgia	23	1.7

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, eritema multiforme, sarpullido exfoliativo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, reacción penfigoide, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, exfoliación cutánea y estomatitis

[‡] Incluye: disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica y alteración de la marcha

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

Tabla 25: anomalías en los análisis de laboratorio seleccionados que empeoraron con respecto a Inicio en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-869

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y enfortumab vedotin	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química		
Hiperglucemia	74	13
Aumento del aspartato aminotransferasa	73	9
Creatinina elevada	69	3.3
Hiponatremia	60	19
Aumento de la alanina aminotransferasa	60	7
Lipasa elevada	59	32
Hipoalbuminemia	59	4.2
Hipofosfatemia	51	15
Hipopotasemia	35	8
Aumento del potasio	27	1.7
Calcio elevado	27	4.2
Hematología		
Anemia	69	15
Linfopenia	64	17
Neutropenia	32	12

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 114 a 121 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Pacientes con carcinoma urotelial no elegibles para platino

La seguridad de pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-052, un ensayo de un solo grupo en el que se inscribieron 370 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tenían una o más comorbilidades. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieron corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores [ver Estudios clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad radiológica o clínica.

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

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 11% de los pacientes debido a reacciones adversas. Dieciocho pacientes (5%) murieron por causas distintas de la progresión de la enfermedad. Cinco pacientes (1.4%) que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso 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 interrupción del pembrolizumab intravenoso; las más frecuentes ($\geq 1\%$) 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 que recibieron KEYTRUDA se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) 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 requirió al menos una dosis de esteroides ≥ 40 mg oral de un equivalente de la prednisona.

En la Tabla 26, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-052.

Tabla 26: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-052

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas N = 370	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
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		
Sarpullido ^p	21	0.5
Prurito	19	0.3
Edema periférico ^β	14	1.1
Infecciones		
Infección urinaria	19	9
Sanguíneas y del sistema linfático		
Anemia	17	7
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Tos	14	0
Disnea	11	0.5
Renales y urinarias		
Creatinina en sangre elevada	11	1.1
Hematuria	13	3.0

* Clasificadas de acuerdo con 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 una extremidad, dolor vertebral.

§ Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, defecación frecuente.

¶ Incluye dolor abdominal, dolor pélvico, dolor en flanco, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en el tumor, dolor en la vejiga, dolor hepático, dolor suprapúbico, molestias abdominales, dolor en la zona superior del abdomen.

Incluye hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis tóxica, daño hepático, transaminasas elevadas, hiperbilirrubinemia, bilirrubina en sangre elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzimas hepáticas elevadas, pruebas de la función hepática elevada.

^p Incluye dermatitis, dermatitis ampollar, eccema, eritema, sarpullido, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido prurítico, sarpullido pustular, reacción cutánea, dermatitis acneiforme, dermatitis seborreica, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, sarpullido generalizado.

^β Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

Carcinoma urotelial previamente tratado

En el estudio KEYNOTE-045, se investigó la seguridad de pembrolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia basada en platino. KEYNOTE-045 fue un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo, en el cual 266 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 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) [ver Estudios clínicos (14.6)]. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores.

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

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 8% de los pacientes debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fue neumonitis (1.9%). En el 20% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso; la más frecuente ($\geq 1\%$) fue infección del tracto urinario (1.5%), diarrea (1.5%) y colitis (1.1%). El 39% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso fueron infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis. Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-045 se resumen en la Tabla 27, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 28.

Tabla 27: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-045

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=266		Quimioterapia* n=255	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
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
Sarpullido [¶]	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 urinaria	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 una extremidad, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello.

[¶] Incluye sarpullido maculopapular, sarpullido, sarpullido genital, sarpullido eritematoso, sarpullido papular, sarpullido prurítico, sarpullido pustular, eritema, sarpullido medicamentoso, eccema, eccema asteatótico, 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 28: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-045

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Hiper glucemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	55	26
Hipoalbuminemia	43	1.7	50	3.8
Hiponatremia	37	9	47	13
Fosfatasa alcalina elevada	37	7	33	4.9
Creatinina elevada	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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 240 a 248 pacientes) y quimioterapia (rango: de 238 a 244 pacientes); fosfato disminuido: pembrolizumab intravenoso n = 232 y quimioterapia n = 222.

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

Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante de Pacientes con MIBC No Elegibles para Recibir Cisplatino en Combinación con Enfortumab Vedotin

La seguridad del pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin como tratamiento neoadyuvante y continuado después de una cistectomía radical (RC) como tratamiento adyuvante se investigó en KEYNOTE-905, un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con MIBC no tratado previamente que no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino o la rechazaron. Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin (n = 167) antes y después de la RC con disección de ganglios linfáticos pélvicos (PLND) o la RC con PLND sola (n = 159) [consulte Estudios clínicos (14.7)].

Para los 167 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en la fase neoadyuvante, la duración media de la exposición al pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas fue de 1.4 meses (rango: 1 día a 2.7 meses) y la mediana del número de ciclos de pembrolizumab intravenoso fue 3 (rango: 1 a 3) de los 3 ciclos planificados en la fase neoadyuvante. Para los 96 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en la fase adyuvante, la duración media de la exposición al pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas fue de 8.5 meses (rango: 1 día a 12.9 meses) y la mediana del número de ciclos de pembrolizumab intravenoso fue 12 (rango: 1 a 14) de los 14 ciclos planificados en la fase adyuvante. En las fases combinadas neoadyuvante y adyuvante (n = 167), la mediana del número de ciclos de pembrolizumab intravenoso fue 5 (rango: 1 a 17) de los 17 ciclos previstos.

En las Tablas 29 y 30, se resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-905.

Tabla 29: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-905

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas en combinación con enfortumab vedotin antes y después de la RC con PLND n = 167		RC con PLND sola n = 159	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Sarpullido*†	54	7	1.3	0
Prurito	47	3	0	0
Alopecia	35	0.6	0	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración				
Fatiga*	47	4.2	6	0.6
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica*	39	3	1.9	0
Disgeusia*	35	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea*	34	5	3.1	1.3
Estreñimiento	28	1.8	8	0
Náuseas	26	1.2	8	0.6
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	28	0.6	1.9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria	24	12	13	11
Trastornos oculares				
Ojo seco*	21	0	0	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	20	0	3.1	0

*Incluye varios términos.

†Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, conjuntivitis, eritema, eczema, exfoliación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, ampolla, dermatitis, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción exfoliativa, erupción cutánea, erupción pruriginosa, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, penfigoide, erupción vesicular y dermatitis de contacto.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20%) incluyen piel seca (15%), hipotiroidismo (14%), vómitos (9%), neumonitis/ILD (4.2%), hiperpigmentación de la piel (3.0%), extravasación en el lugar de la infusión (1.2%) y miastenia grave y miositis (0.6% cada una).

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron con respecto al valor inicial y se presentaron en ≥20% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin en KEYNOTE-905

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas en combinación con enfortumab vedotin antes y después de la RC con PLND n = 167		RC con PLND sola n = 159	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento de la glucosa	72	12	24	1.7
Aumento de la AST	55	6	11	1.8
Aumento de la ALT	53	4.8	13	0.9
Aumento de creatinina	47	8	31	2.5
Disminución del sodio	44	13	18	7
Aumento del potasio	39	7	20	6
Disminución del fosfato	26	6	1.8	0
Hematología				
Disminución de la hemoglobina	60	13	48	8
Disminución de los linfocitos	40	8	17	1.7

* La incidencia en cada una de 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: Pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin (167 pacientes), y RC y PLND sola (rango: de 110 a 121 pacientes).

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

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

Fase Neoadyuvante de KEYNOTE-905

Un total de 167 pacientes recibieron al menos 1 dosis de pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin como tratamiento neoadyuvante antes de recibir la RC.

En la fase neoadyuvante, ocurrieron reacciones adversas graves en el 27% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con enfortumab vedotin. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥2%) fueron infección del tracto urinario (3.6%) y hematuria (2.4%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.2% de los pacientes, incluidas miastenia grave y necrólisis epidérmica tóxica (0.6% cada una). Se informaron reacciones adversas fatales adicionales en el 2.7% de los pacientes en la fase posoperatoria antes de comenzar el tratamiento adyuvante, incluidas sepsis y obstrucción intestinal (1.4% cada una).

La interrupción permanente del pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (>1%) que dieron lugar a la discontinuación permanente de pembrolizumab intravenoso fueron erupción cutánea (2.4%, incluida dermatitis exfoliativa generalizada), aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, diarrea, disgeusia y necrólisis epidérmica tóxica (1.2% cada una).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis de pembrolizumab intravenoso en la fase neoadyuvante ocurrieron en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (≥2%) que llevaron a la interrupción de la dosis de pembrolizumab intravenosos fueron erupción cutánea (4.8%) y neutropenia (2.4%). De los 167 pacientes del grupo de pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin que recibieron tratamiento neoadyuvante, 7 (4.2%) pacientes no recibieron cirugía debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la cancelación de la cirugía fueron infarto agudo de miocardio, cáncer de conductos biliares, cáncer de colon, dificultad respiratoria, infección del tracto urinario y las dos muertes por miastenia grave y necrólisis epidérmica tóxica (0.6% cada una).

De los 146 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin y se sometieron a cistectomía radical, 6 (4.1%) pacientes experimentaron un retraso en la cirugía (definido como el tiempo desde el último tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía superior a 8 semanas) debido a reacciones adversas.

Fase Adyuvante de KEYNOTE-905

Los pacientes que no se sometieron a cirugía no fueron elegibles para recibir el tratamiento adyuvante. De los 149 pacientes que se sometieron a cirugía, 100 pacientes recibieron tratamiento adyuvante con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin. De los 49 pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante, la discontinuación del tratamiento antes de la fase adyuvante se debió a un evento adverso en 21 pacientes.

En la fase adyuvante, se produjeron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes; las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección del tracto urinario (8%), lesión renal aguda y pielonefritis (5% cada una), urosepsis (4%) e hipocalcemia, obstrucción intestinal y sepsis (2% cada una). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 7% de los pacientes, incluidas urosepsis, hemorragia intracraneal, muerte, infarto de miocardio, síndrome de disfunción multiorgánica y neumonía por pseudomonas (1% cada uno).

La interrupción permanente del pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 28% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($>1\%$) que dieron lugar a la discontinuación permanente de pembrolizumab intravenoso fueron diarrea (5%) y neuropatía periférica, lesión renal aguda y neumonitis (2% cada una).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis de pembrolizumab intravenoso en la fase adyuvante ocurrieron en el 38% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que llevaron a la interrupción de la dosis de pembrolizumab intravenoso fueron erupción cutánea (7%), infección del tracto urinario (6%), diarrea (4%) y dolor abdominal, COVID-19, fatiga, prurito y pielonefritis (2% cada uno).

Cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo que no responde a la terapia con BCG

La seguridad del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo que incluyó a 148 pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) de alto riesgo, 96 de los cuales tenían carcinoma in situ (CIS) sin respuesta a BCG con o sin tumores papilares. Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, NMIBC persistente o recurrente de alto riesgo o progresión de la enfermedad, o por un período máximo de 24 meses de tratamiento sin progresión de la enfermedad.

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

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 11% de los pacientes debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente ($>1\%$) que derivó en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fue neumonitis (1.4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 22% de los pacientes; las más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea (4%) e infección del tracto urinario (2%). El 28% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso fueron neumonía (3%), isquemia cardíaca (2%), colitis (2%), embolia pulmonar (2%), sepsis (2%) e infección del tracto urinario (2%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-057 se resumen en la Tabla 31, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 32.

Tabla 31: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-057

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas N = 148	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Generales		
Fatiga [†]	29	0.7
Edema periférico [‡]	11	0
Gastrointestinales		
Diarrea [§]	24	2.0
Náuseas	13	0
Estreñimiento	12	0
Piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido [¶]	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 urinaria	12	2.0
Nasofaringitis	10	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	11	0

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye astenia, fatiga, malestar general.

[‡] Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

[§] Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis.

[¶] Incluye sarpullido maculopapular, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido prurítico, sarpullido pustular, eritema, eccema, eczema asteatósico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis.

[#] Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad, 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 $\geq 20\%$ de los pacientes con NMIBC que no responde a la terapia con BCG que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-057

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	59	7
Aumento de la ALT	25	2.7
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	1.4
Hiperpotasemia	23	1.4
Hipocalcemia	22	0.7
Aumento de la AST	20	2.7
Aumento de creatinina	20	0.7
Hematología		
Anemia	35	1.4
Linfopenia	29	1.6

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 124 a 147 pacientes)

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

Se investigó la seguridad del pembrolizumab intravenoso en 504 pacientes con cáncer con MSI H o dMMR inscritos en KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 y KEYNOTE-051 [ver Estudios clínicos (14.7)]. La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso como agente único.

Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

Entre los 153 pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR inscritos en KEYNOTE-177 [ver Estudios clínicos (14.8)] tratados con pembrolizumab intravenoso, la mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 11.1 meses (rango: 1 día a 30.6 meses). No fueron elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con pembrolizumab intravenoso como agente único.

Cáncer gástrico

Tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica positivo para HER2 localmente avanzado, no resecable o metastásico

La seguridad del pembrolizumab intravenoso se evaluó en 696 pacientes con cáncer gástrico o de la GEJ positivo para HER2 inscritos en KEYNOTE-811, de los cuales 350 pacientes se trataron con 200 mg de pembrolizumab intravenoso, trastuzumab y CAPOX (n = 297) o FP (n = 53) cada 3 semanas, en comparación con 346 pacientes que se trataron con placebo, trastuzumab y CAPOX (n = 298) o FP (n = 48) cada 3 semanas [ver Estudios clínicos (14.10)].

La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 9.2 meses (rango: 1 día a 33.6 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 3 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con trastuzumab y CAPOX o FP e incluyeron neumonitis en 2 pacientes y hepatitis en 1 paciente.

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 13% de los pacientes debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente del pembrolizumab intravenoso en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonitis (2.0%) y neumonía (1.1%).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 71% de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (21%), trombocitopenia (13%), diarrea 7%), neumonía (5%), anemia (4.9%), COVID-19 (3.1%), hipocalcemia (3.1%), fatiga/astenia (4.9%), disminución del apetito (4%), AST elevada (3.7%), bilirrubina en sangre elevada (4.6%), ALT elevada (2.9%), vómitos (2.6%), neumonitis (2.3%), pirexia (2.3%), creatinina en sangre elevada (2%) y colitis (2%).

En el grupo de pembrolizumab intravenoso frente a placebo, hubo una diferencia de $\geq 5\%$ de incidencia entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en comparación con el estándar de atención para diarrea (53% frente al 47%), sarpullido (35% frente al 28%), hipotiroidismo (11% frente al 5%) y neumonía (11% frente al 5%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de grado 3 y 4 entre los grupos.

Hubo una diferencia de $\geq 5\%$ de incidencia entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso frente al estándar de atención para leucocitos disminuidos (60% frente al 54%), calcio disminuido (56% frente al 46%), linfocitos disminuidos (59% frente al 51%), potasio disminuido (41% frente al 36%), bilirrubina elevada (33% frente al 25%), creatinina elevada (28% frente al 18%) y glucosa disminuida (17% frente al 11%). 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 resecable o metastásico

La seguridad de pembrolizumab intravenoso se evaluó en 1572 pacientes con cáncer gástrico o de la GEJ negativo para HER2 inscritos en KEYNOTE-859, de los cuales 785 pacientes se trataron con 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 [ver Estudios clínicos (14.9)].

La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 6.2 meses (rango: 1 día a 33.7 meses).

El 45% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso, las cuales incluyeron infección (2.3%) y tromboembolia (1.3%).

En el 15% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente de pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente de pembrolizumab intravenoso en ≥1% fueron infecciones (1.8%) y diarrea (1.0%).

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

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-859 se resumen en la Tabla 33, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 34.

Tabla 33: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-859

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=785		Placebo y FP o CAPOX n=787	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
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 de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

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

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

[§] Incluye astenia, fatiga.

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-859

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX		Placebo y FP o CAPOX	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
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
Hiper glucemia	53	6	52	4.6
Hipocalcemia	49	3.6	45	3.3
Fosfatasa alcalina elevada	48	6	41	5
Hiponatremia	40	13	40	12
Aumento de la ALT	40	4.2	29	2.9
Hipopotasemia	35	10	27	9
Bilirrubina elevada	32	5	30	5
Hipofosfatemia	30	10	27	8
Hipomagnesemia	29	0.3	22	0.7
Aumento de creatinina	21	3.5	18	1.7
Hiperpotasemia	20	3.7	18	2.9
Aumento de la INR	20	1.4	22	0

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso/FP o CAPOX (rango: de 210 a 766 pacientes) y placebo/FP o CAPOX (rango: de 190 a 762 pacientes)

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Cáncer esofágico

Tratamiento de primera línea para el cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico

La seguridad del pembrolizumab intravenoso, 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 GEJ) que no eran candidatos para resección quirúrgica ni para quimiorradioterapia definitiva [ver Estudios clínicos (14.10)]. Un total de 740 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso (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 duración de la exposición fue 5.7 meses (rango: de 1 día a 26 meses) en el grupo de combinación de pembrolizumab intravenoso y 5.1 meses (rango: de 3 días a 27 meses) en el grupo de quimioterapia.

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) 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 del pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (19%), fatiga/astenia (8%), recuento de glóbulos blancos disminuido (5%), neumonía (5%), apetito disminuido (4.3%), anemia (3.2%), creatinina en sangre elevada (3.2%), estomatitis (3.2%), malestar (3.0%), trombocitopenia (3%), neumonitis (2.7%), diarrea (2.4%), disfagia (2.2%) y náuseas (2.2%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-590 se resumen en la Tabla 35, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 36.

Tabla 35: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-590

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n=370		Placebo Cisplatino FU n=370	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4† (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4† (%)
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 de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

† 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 $\geq 20\%$ de los pacientes con cáncer esofágico que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-590

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU		Quimioterapia (Cisplatino y FU)	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	84	21	87	25
Neutropenia	77	44	73	41
Leucopenia	73	21	73	17
Linfopenia	57	23	53	18
Trombocitopenia	43	5	46	8
Química				
Hiperglucemia	56	7	55	6
Hiponatremia	53	19	53	19
Hipoalbuminemia	53	2.8	52	2.3
Aumento de creatinina	45	2.5	42	2.5
Hipocalcemia	44	3.9	37	2
Hipofosfatemia	37	9	31	10
Hipopotasemia	30	12	34	15
Fosfatasa alcalina elevada	29	1.9	29	1.7
Hiperpotasemia	28	3.6	28	2.5
Aumento de la AST	25	4.4	22	2.8
Aumento de la ALT	23	3.6	18	1.7

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso/ cisplatino/FU (rango: de 353 a 365 pacientes) y placebo/cisplatino/FU (rango: de 347 a 359 pacientes)

† Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico recurrente tratado previamente

Entre los 314 pacientes con cáncer esofágico inscritos en KEYNOTE-181 [ver Estudios clínicos (14.10)] que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso, la mediana de duración de exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 2.1 meses (rango: 1 día a 24.4 meses). No fueron elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera 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 pembrolizumab intravenoso como agente único.

Cáncer de cuello uterino

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

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con CRT (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 597 pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 [ver Estudios clínicos (14.11)]. Doscientos noventa y cuatro pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimiorradioterapia y 303 pacientes recibieron placebo en combinación con quimiorradioterapia.

La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 20 meses (rango: 1 día a 32 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.4% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 34% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con quimiorradioterapia. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron infección del tracto urinario (3.1%), urosepsis (1.4%) y sepsis (1%).

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 9% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente ($\geq 1\%$) que derivó en la discontinuación permanente fue diarrea (1%).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 47% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron anemia (7%), COVID-19 (7%), prueba positiva de SARS-CoV-2 (4.8%), diarrea (4.1%), ALT elevada (4.1%), AST elevada (3.4%), recuento de neutrófilos disminuido (3.1%) e infección del tracto urinario (2.7%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-A18 se resumen en la Tabla 37, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 38.

Tabla 37: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-A18

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con quimiorradioterapia n=294		Placebo con quimiorradioterapia n=303	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
náuseas	56	0	62	2.3
Diarrea	51	4.4	50	4.3
Vómitos	34	1.0	35	1.7
Estreñimiento	20	0	19	0.7
Dolor abdominal	13	1.0	14	1.7
Infecciones				
Infección del tracto urinario†	35	4.8	34	5
DE COVID-19	10	0	7	1.0
Generales				
Fatiga‡	28	1.0	28	1.3
Pirexia	14	0.7	15	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo§	23	0.7	8	0
Hipertiroidismo	13	0.3	3.3	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	19	2.4	19	1.0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	18	0.7	17	0.3
Renales y urinarias				
Disuria	12	0.3	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido¶	12	1.0	8	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
dolor de espalda	11	0.7	11	0.7
Sistema reproductivo				
Dolor pélvico	11	1.0	14	1.7

* 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, sarpullido medicamentoso, eczema, sarpullido, exfoliación de la piel, dermatitis ampollosa, sarpullido maculopapular, liquen plano, eczema dishidrótico, dermatitis acneiforme.

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

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 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	48	94	49
Anemia	87	33	82	27
Neutropenia	76	33	76	33
Trombocitopenia	64	9	62	7
Química				
Hipomagnesemia	61	4.2	63	3.7
Hiponatremia	56	4.8	50	4.7
Aumento de la AST	50	1.7	44	2.3
Aumento de la ALT	49	3.1	46	1
Hipocalcemia	45	5	43	5
Hipopotasemia	44	15	41	11
Aumento de creatinina	44	7	46	6
Hipoalbuminemia	38	2.4	37	2.3
Fosfatasa alcalina elevada	38	0.3	35	0.3
Hiperpotasemia	21	2.0	16	1

* 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: Pembrolizumab intravenoso + quimiorradioterapia (rango: de 288 a 293 pacientes) y placebo + quimiorradioterapia (rango: de 299 a 301 pacientes)

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

La seguridad de pembrolizumab intravenoso 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 [ver Estudios clínicos (14.11)]. Un total de 616 pacientes, independientemente del tumor con expresión de PD-L1, recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 9.9 meses (rango: 1 día a 26 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.6% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, incluidos 3 casos de hemorragia, 2 casos de sepsis, 2 casos por causas desconocidas y 1 caso de infarto agudo de miocardio, encefalitis autoinmune, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, fractura de fémur con émbolo pulmonar perioperatorio, perforación intestinal e infección pélvica.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 3\%$ 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 del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) fue neumonitis (1%).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ocurrieron en el 66% de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (15%), neutropenia (14%), anemia (11%), ALT elevada (6%), leucopenia (5%), fatiga/astenia (4.2%), infección del tracto urinario (3.6%), AST elevada (3.3%), pirexia (3.3%), diarrea (2.6%), lesión renal aguda (2.6%), creatinina en sangre elevada (2.6%), colitis (2.3%), apetito disminuido (2%) y tos (2%).

En los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso, quimioterapia y bevacizumab (n = 196), las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) 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 del tracto urinario (27%), sarpullido (26%), leucopenia (24%), hipotiroidismo (22%) y apetito disminuido (21%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-826 se resumen en la Tabla 39, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 40.

Tabla 39: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-826

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 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 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica [‡]	58	4.2	57	6
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	56	0	58	0
Sarpullido [§]	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				
Hipertensión	24	9	23	11
Infecciones				
Infección urinaria	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 sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido papular y sarpullido prurítico, sarpullido pustular.

[¶] Incluye fatiga, astenia.

Tabla 40: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-826

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 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 3-4 (%)	Todos los grados [‡] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	80	35	77	33
Leucopenia	76	27	69	19
Neutropenia	73	43	62	32
Linfopenia	64	35	59	35
Trombocitopenia	57	19	53	15
Química				
Hiperglucemia	51	4.7	46	2.3
Hipoalbuminemia	46	1.4	37	5
Hiponatremia	39	14	38	11
Aumento de la ALT	40	7	38	6
Aumento de la AST	40	6	36	3.0
Fosfatasa alcalina elevada	38	3.4	40	2.3
Hipocalcemia	37	4.1	31	5
Aumento de 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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso más quimioterapia (rango: de 296 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 [ver Estudios clínicos (14.11)], la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 2.9 meses (rango: 1 día a 22.1 meses). No fueron elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 8% de los pacientes debido a reacciones adversas. El 39% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 (ITU)] (4.1%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-158 se resumen en la Tabla 41, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 42.

Tabla 41: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de las pacientes con cáncer de cuello uterino en KEYNOTE-158

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas N = 98	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
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		
ITU [ⓐ]	18	6
Infección (excepto ITU) [ⓔ]	16	4.1
Piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido [ⓞ]	17	2.0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	11	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	2.0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Disnea	10	1.0

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

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

[‡] Incluye dolor de mama, dolor por cáncer, disestesia, disuria, dolor de oídos, dolor gingival, dolor inguinal, dolor en ganglios linfáticos, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor radicular, dolor en la zona del estoma, dolor dental.

[§] 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 una extremidad.

[#] Incluye colitis, diarrea, gastroenteritis.

[▷] Incluye molestia abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen.

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

[ⓐ] Incluye pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por Pseudomonas, urosepsis.

[ⓔ] Incluye celulitis, infección por Clostridium difficile, infección relacionada con dispositivos, empiema, erisipela, infección por virus del herpes, neoplasia infectada, infección, influenza, congestión del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, candidiasis oral, infección oral por hongos, osteomielitis, infección por Pseudomonas, infección del tracto respiratorio, absceso dental, infección de las vías respiratorias superiores, absceso uterino, candidiasis vulvovaginal.

[ⓞ] Incluye dermatitis, sarpullido medicamentoso, eccema, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido maculopapular.

Tabla 42: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de las pacientes con cáncer de cuello uterino en KEYNOTE-158

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	54	24
Linfopenia	45	9
Química		
Hipoalbuminemia	44	5
Fosfatasa alcalina elevada	40	1.3
Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1.3
Aumento de la AST	34	3.9
Creatinina elevada	32	5
Hipocalcemia	27	0
Aumento de la ALT	21	3.9
Hipopotasemia	20	6

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 76 a 79 pacientes)

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

Otras anormalidades de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso fueron hipofosfatemia (19% todos los grados; 6% grados 3-4), INR elevado (17% todos los grados; 0% grados 3-4), hipercalcemia (14% todos los grados; 2.6% grados 3-4), recuento de plaquetas disminuido (14% todos los grados; 1.3% grados 3-4), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (10% todos los grados; 0% grados 3-4), hipoglucemia (13% todos los grados; 1.3% grados 3-4), glóbulos blancos disminuidos (13% todos los grados; 2.6% grados 3-4) e hipercalemia (13% todos los grados; 1.3% grados 3-4).

HCC

HCC tratado previamente

La seguridad del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-394, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que inscribió a pacientes con HCC tratado previamente. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) y recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso (n = 299) o placebo (n = 153) por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos [ver Estudios clínicos (14.12)].

La mediana de duración de la exposición fue 3.3 meses (rango: de 1 día a 27.3 meses) en el grupo de pembrolizumab intravenoso y 2.2 meses (rango: 1 día a 15.5 meses) en el grupo de placebo. La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó en el 13% de los pacientes debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fue ascitis (2.3%). Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de pembrolizumab intravenoso en el 26% de los pacientes; las reacciones adversas o las anomalías de laboratorio más comunes que derivaron en la interrupción de pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron bilirrubina en sangre elevada (9%), AST elevada (5%) y ALT elevada (2%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-394 se resumen en la Tabla 43, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 44.

Tabla 43: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes con HCC que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-394

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 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

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido maculopapular, sarpullido pustular y ampollas.

Tabla 44: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes con HCC que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-394

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso		Placebo	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento de la AST	54	14	44	12
Bilirrubina elevada	47	11	36	7
Aumento de la ALT	47	7	32	4.6
Gamma glutamiltransferasa elevada (GGT)	40	20	39	15
Hipoalbuminemia	40	0.7	20	0.7
Fosfatasa alcalina elevada	39	4.1	34	4
Hiperglucemia	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
Plaquetas disminuidas	32	4.7	29	2
Leucopenia	30	1.3	21	0.7
Neutropenia	25	4.4	21	2

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 223 a 297 pacientes) y placebo (rango: de 144 a 151 pacientes).

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

BTC

La seguridad de pembrolizumab intravenoso 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 resecable o metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa en el contexto de enfermedad avanzada [consulte Estudios clínicos (14.13)]. Un total de

1063 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso más quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (n = 529) o placebo más quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (n = 534) cada 3 semanas.

La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 6 meses (rango: 1 día a 28 meses).

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) fue neumonitis (1.3%).

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

En los grupos de pembrolizumab intravenoso más quimioterapia respecto del grupo de placebo más quimioterapia, hubo una diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en comparación con placebo para pirexia (26% frente al 20%), sarpullido (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 $\geq 5\%$ de incidencia en anormalidades de laboratorio entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso 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

Entre los 105 pacientes con MCC inscritos en KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913 [ver Estudios clínicos (14.14)], la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 6.3 meses (rango de 1 día a 28 meses). No fueron elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera 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 pembrolizumab intravenoso como agente único. Las anomalías de laboratorio (grados 3 y 4) que ocurrieron con 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426 [ver Estudios clínicos (14.15)]. No fueron elegibles los pacientes con afecciones médicas que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o con antecedentes de enfermedad autoinmune grave diferente a diabetes tipo 1, vitíligo, síndrome de Sjögren e hipotiroidismo estable con tratamiento de reemplazo hormonal. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas y 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día, o 50 mg de sunitinib una vez al día durante 4 semanas y, luego, se les retiró el tratamiento durante 2 semanas. La mediana de duración de la exposición a la terapia de combinación de pembrolizumab intravenoso y axitinib fue de 10.4 meses (rango: de 1 día a 21.2 meses).

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: de 30 a 89), 40% de 65 años o más; 71% hombres; 80% blancos; y 80% con estado funcional de Karnofsky (KPS) de 90-100 y 20% con KPS de 70-80.

Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3.3% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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.

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 40% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib incluyeron hepatotoxicidad (7%), diarrea (4.2%), lesión renal aguda (2.3%), deshidratación (1%) y neumonitis (1%).

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa del pembrolizumab intravenoso o del axitinib ocurrió en el 31% de los pacientes: el 13% solo con pembrolizumab intravenoso, el 13% solo con axitinib y el 8% con ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes ($>1\%$) que resultaron en la discontinuación permanente del tratamiento intravenoso con pembrolizumab, axitinib o su combinación fueron hepatotoxicidad (13%), diarrea/colitis (1.9%), lesión renal aguda (1.6%) y accidente cerebrovascular (1.2%).

En el 76% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib, se produjeron interrupciones o reducciones de dosis debido a una reacción adversa, excluidas las interrupciones temporales de las infusiones intravenosas de pembrolizumab debido a reacciones relacionadas con la infusión. Esto incluye la interrupción del pembrolizumab intravenoso 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 comunes ($>10\%$) que provocaron la interrupción del pembrolizumab intravenoso fueron hepatotoxicidad (14%) y diarrea (11%), y las reacciones adversas más comunes ($>10\%$) que provocaron la interrupción o reducción del axitinib fueron hepatotoxicidad (21%), diarrea (19%) e hipertensión (18%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, apetito disminuido, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, sarpullido, tos y estreñimiento.

El 27% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg diarios para una reacción adversa inmunomediada.

Las reacciones adversas observadas en, al menos, el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso y axitinib en KEYNOTE-426 se resumen en la Tabla 45, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 46.

Tabla 45: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con axitinib en KEYNOTE-426

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y axitinib n=429		Sunitinib n=425	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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				
Hipertensión [‡]	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 eritrodismesia palmoplantar	28	5	40	3.8
Estomatitis/Inflamación de mucosa	27	1.6	41	4
Sarpullido [¶]	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 de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

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

[‡] Incluye hipertensión, presión arterial elevada, crisis hipertensiva, hipertensión lábil.

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

[¶] Incluye sarpullido, sarpullido en alas de mariposa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, sarpullido genital, sarpullido eritematoso, sarpullido generalizado, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico, dermatitis seborreica, cambio de color de la piel, exfoliación de la piel, sarpullido perineal.

Tabla 46: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con axitinib en KEYNOTE-426

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y axitinib		Sunitinib	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	62	9	54	3.2
Aumento de la ALT	60	20	44	5
Aumento de la AST	57	13	56	5
Creatinina elevada	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
Fosfatasa alcalina elevada	26	1.7	30	2.7
Hipocalcemia [‡]	22	0.2	29	0.7
Bilirrubina en sangre elevada	22	2.1	21	1.9
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado [§]	22	1.2	14	0
Hematología				
Linfopenia	33	11	47	9
Anemia	29	2.1	65	8
Trombocitopenia	27	1.4	78	14

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso/axitinib (rango: de 342 a 425 pacientes) y sunitinib (rango: de 345 a 421 pacientes).

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[‡] Corregida por albúmina

[§] Se informó que dos pacientes con un aumento a grado 3 del tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (aPTT) 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 del pembrolizumab intravenoso se evaluó en KEYNOTE-581 [ver Estudios clínicos (14.15)]. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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, se suspendió el tratamiento durante 2 semanas (n = 340). La mediana de duración de la exposición a la terapia de combinación de pembrolizumab intravenoso y axitinib fue de 17 meses (rango: de 0.1 a 39).

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

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 51% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y lenvatinib. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ 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%).

La interrupción permanente de pembrolizumab intravenoso, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa se presentó en el 37% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib; el 29% solo pembrolizumab intravenoso, el 26% solo lenvatinib y el 13% ambos. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) que dieron lugar a la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso, el lenvatinib o su combinación fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), lesión renal aguda (3%), sarpullido (3%) y diarrea (2%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de pembrolizumab intravenoso, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 78% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib. El pembrolizumab intravenoso se interrumpió en el 55% de los pacientes y ambos fármacos se interrumpieron en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 3\%$) que resultaron en la interrupción de pembrolizumab intravenoso fueron diarrea (10%), hepatotoxicidad (8%), fatiga (7%), lipasa elevada (5%), amilasa elevada (4%), dolor musculoesquelético (3%), hipertensión (3%), sarpullido (3%), lesión renal aguda (3%) y apetito disminuido (3%).

El 15% de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg diarios para una reacción adversa inmunomediada.

Las reacciones adversas que se observaron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso y lenvatinib en KEYNOTE-581 se resumen en la Tabla 47, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 48.

Tabla 47: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con lenvatinib en KEYNOTE-581

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con lenvatinib N = 352		50 mg de sunitinib N = 340	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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 [¶]	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos [§]	27	5	26	4
Metabolismo				
Apetito disminuido ^ª	41	4	31	1
Piel y tejido subcutáneo				
Sarpullido ^º	37	5	17	1
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar ^º	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 ^y	21	5	16	2
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad [£]	25	9	21	5
Sistema nervioso				
Cefalea	23	1	16	1

- * Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar general.
- † Incluye diarrea, gastroenteritis.
- ‡ Incluye úlcera aftosa, dolor gingival, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de mucosas, molestia bucal, ampollas en la mucosa bucal, dolor bucal, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea, estomatitis.
- § Incluye molestia abdominal, dolor abdominal, rigidez abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen.
- ¶ Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de mama, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en una extremidad, dolor en mandíbula.
- # Incluye hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, hipotiroidismo secundario.
- ▷ Incluye hipertensión esencial, presión arterial elevada, presión arterial diastólica elevada, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatía hipertensiva y presión arterial lábil.
- ⊗ Incluye todos los eventos de hemorragias. Los eventos de hemorragia que se produjeron en 1 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyen hemorragia anal, rotura de aneurisma, ampolla con sangre, anemia hemorrágica; presencia de sangre en orina; hematoma en la localización de un catéter, microhemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, equimosis, epistaxis, hemorragia en el ojo, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, sangrado gingival, hemorragia en el tracto urinario, hemotórax, hematemesis, hematoma, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, propensión aumentada a los moretones, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de 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 del tracto gastrointestinal superior.
- à Incluye apetito disminuido y sensación temprana de saciedad.
- é Incluye sarpullido genital, sarpullido en la localización de una infusión, sarpullido en pene, sarpullido perineal, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido prurítico, sarpullido pustular.
- ø Incluye eritema palmar, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y eritema plantar.
- ∅ Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, proteinuria.
- ∫ Incluye lesión renal aguda, azoemia, creatinina en sangre elevada, aclaramiento renal de creatinina disminuido, hipercreatininemia, insuficiencia renal, deterioro renal, oliguria, tasa de filtración glomerular disminuida y nefropatía tóxica.
- £ Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por el fármaco, enzimas hepáticas elevadas, falla hepática, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis inmunomediada, prueba de la función hepática elevada, daño hepático, transaminasas elevadas, gamma glutamiltransferasa elevada.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20%) que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso 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 $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con lenvatinib en KEYNOTE-581

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con lenvatinib		50 mg de sunitinib	
	Todos los grados %†	Grado 3-4 %†	Todos los grados %†	Grado 3-4 %†
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Lipasa elevada	61	34	59	28
Aumento de creatinina	61	5	61	2
Amilasa elevada	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
Albúmina disminuida	34	0.3	22	0
Fosfatasa alcalina elevada	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Creatinfosfoquinasa elevada	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: pembrolizumab intravenoso 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 el 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 recurrencia del aumento de ALT o AST de grado ≥ 2 durante la reexposición en 10 pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y lenvatinib ($n = 38$), pero no se observó durante la reexposición con pembrolizumab intravenoso solo ($n = 3$).

Tratamiento adyuvante del RCC

La seguridad de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso mediante infusión cada 3 semanas ($n = 488$) o placebo ($n = 496$) durante un máximo de un año [ver Estudios clínicos (14, 15)]. La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 11.1 meses (rango: 1 día a 14.3 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

El 20% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves ($\geq 1\%$) 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 pembrolizumab intravenoso, incluido un caso de neumonía.

La discontinuación del pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 21% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron ALT elevada (1.6%), colitis (1%) e insuficiencia suprarrenal (1%).

Se produjeron interrupciones de dosis de pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa en el 26% de los pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron AST elevada (2.3%), artralgia (1.6%), hipotiroidismo (1.6%), diarrea (1.4%), ALT elevada (1.4%), fatiga (1.4%), sarpullido, apetito disminuido y vómitos (1% cada uno).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-564 se resumen en la Tabla 49, mientras que las anormalidades de laboratorio se resumen en la Tabla 50.

Tabla 49: Reacciones adversas seleccionadas* que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-564

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=488		Placebo n=496	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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				
Sarpullido [¶]	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				
Cefaleas [Ⓐ]	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 sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, exfoliación de la piel, liquen plano, sarpullido eritematoso, eccema, sarpullido macular, dermatitis acneiforme, dermatitis, sarpullido prurítico, síndrome de Stevens-Johnson, eccema asteatósico, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

[#] Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, defecación frecuente, enteritis.

[▮] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, molestia abdominal, dolor gastrointestinal.

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

[Ⓐ] Incluye cefalea de tensión, cefalea, cefalea sinusal y migraña con aura.

[Ⓔ] Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por el fármaco, enzimas hepáticas elevadas, falla hepática, función hepática anormal, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, prueba de la función hepática elevada, transaminasas elevadas, gamma glutamiltransferasa elevada, bilirrubina conjugada elevada.

[ⓓ] Incluye lesión renal aguda, creatinina en sangre elevada, insuficiencia renal, deterioro renal, oliguria, tasa de filtración glomerular disminuida, nefropatía tóxica.

Tabla 50: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-564

Prueba de laboratorio [†]	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiper glucemia	48	8	45	4.5
Aumento de creatinina	39	1.1	28	0.2
Aumento de la INR	29	1.0	20	0.9
Hiponatremia	21	3.3	13	1.9
Aumento de la ALT	20	3.6	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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso (rango: de 440 a 449 pacientes) y placebo (rango: de 461 a 469 pacientes); INR elevada: pembrolizumab intravenoso n = 199 y placebo n = 224.

‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Carcinoma endometrial

Carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia (paclitaxel y carboplatino) se investigó en el estudio KEYNOTE-868, 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 [ver Estudios clínicos (14.16)]. Un total de 759 pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de 400 mg de pembrolizumab intravenoso cada 6 semanas por un máximo de 14 ciclos (n = 382) o placebo y quimioterapia durante 6 ciclos seguidos de placebo por un máximo de 14 ciclos (n = 377). La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia, en comparación con el 19% de los pacientes que recibieron placebo en combinación con quimioterapia.

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

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a 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 pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso y quimioterapia fueron, por lo general, similares a las observadas con pembrolizumab intravenoso en monoterapia o con quimioterapia sola, con la excepción de sarpullido (33% de todos los grados; 2.9% de los grados 3 y 4).

En combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado que es pMMR o no es MSI-H.

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en pacientes con carcinoma endometrial avanzado previamente tratados con al menos un régimen de quimioterapia previa basada en platino en cualquier contexto, incluidos los entornos neoadyuvantes y adyuvantes [ver Estudios clínicos

(14.16)]. Pacientes con carcinoma endometrial que es pMMR o no es MSI-H recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día (n = 342) o recibieron doxorrubicina o paclitaxel (n = 325).

Para los pacientes con estado del tumor pMMR o no MSI-H, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.2 meses (rango de 1 día a 26.8 meses) y la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 6.8 meses (rango: 1 día a 25.8 meses).

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

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y lenvatinib. Las reacciones adversas graves ($\geq 3\%$) fueron hipertensión (4.4%) e infecciones urinarias (3.2%).

Se discontinuó la administración de pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa en el 15% de estas pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a la discontinuación de pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) fue la ALT elevada (1.2%).

Se interrumpió la administración de pembrolizumab intravenoso debido a una reacción adversa en el 48% de estas pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 3\%$) fueron diarrea (8%), ALT elevada (4.4%), AST elevada (3.8%) e hipertensión (3.5%).

Las reacciones adversas observadas en las pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib en el estudio KEYNOTE-775 se resumen en la Tabla 51, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 52.

Tabla 51: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de las pacientes con carcinoma endometrial en KEYNOTE-775

Reacción adversa	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)			
	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=342		Doxorrubicina o paclitaxel n=325	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
Endocrinas				
Hipotiroidismo [†]	67	0.9	0.9	0
Vasculares				
Hipertensión [‡]	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				
Apetito disminuido [ⓔ]	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				
Cefalea	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
Sarpullido [ⓔ]	20	2.3	4.9	0

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tiroiditis e hipotiroidismo secundario.

[‡] Incluye hipertensión, presión arterial elevada, 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 en el tracto urinario, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, hemorragia de boca, petequias, hemorragia uterina, hemorragia anal, ampollas con sangre, hemorragia en el ojo, hematoma, hemorragia intracranial, accidente cerebrovascular hemorrágico, melena, hemorragia en la zona del estoma, hemorragia del tracto gastrointestinal superior, hemorragia de la herida, presencia de sangre en orina; equimosis, hematemesis, hemorragia subcutánea, hematoma hepático, moretón en la zona de inyección; hemorragia intestinal, hemorragia laríngea, hemorragia pulmonar, hematoma subdural, hemorragia umbilical, contusión en la zona de vasopunción.

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

[#] Incluye diarrea, gastroenteritis.

[▷] Incluye estomatitis, inflamación de mucosa, dolor orofaríngeo, úlcera aftosa, ulceración de la boca, queilitis, eritema de la mucosa oral y ulceración de la lengua.

[Ⓐ] Incluye dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico.

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

[ⓔ] Incluye apetito disminuido y sensación temprana de saciedad.

[ⓓ] Incluye proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria.

[ⓞ] Incluye infección de la vía urinaria, cistitis, pielonefritis.

[ⓞ] Incluye síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema palmar y eritema plantar.

[ⓔ] Incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido prurítico, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido pustular, sarpullido papular, sarpullido vesicular, sarpullido en la zona de aplicación.

Tabla 52: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del inicio* y que se presentaron en $\geq 20\%$ (todos los grados) o $\geq 3\%$ (grados 3 y 4) de las pacientes con carcinoma endometrial en KEYNOTE-775

Prueba de laboratorio [†]	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)			
	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib		Doxorrubicina o paclitaxel	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %
Química				
Hipertrigliceridemia	70	6	45	1.7
Hipoalbuminemia	60	2.7	42	1.6
Aumento del aspartato aminotransferasa	58	9	23	1.6
Hiperglucemia	58	8	45	4.4
Hipomagnesemia	46	0	27	1.3
Aumento de la alanina aminotransferasa	55	9	21	1.2
Hipercolesterolemia	53	3.2	23	0.7
Hiponatremia	46	15	28	7
Fosfatasa alcalina elevada	43	4.7	18	0.9
Hipocalcemia	40	4.7	21	1.9
Lipasa elevada	36	14	13	3.9
Aumento de creatinina	35	4.7	18	1.9
Hipopotasemia	34	10	24	5
Hipofosfatemia	26	8	17	3.2
Amilasa elevada	25	7	8	1
Hiperpotasemia	23	2.4	12	1.2
Creatina quinasa aumentada	19	3.7	7	0
Bilirrubina elevada	18	3.6	6	1.6
Hematología				
Linfopenia	51	18	66	23
Trombocitopenia	50	8	30	4.7
Anemia	49	8	84	14
Leucopenia	43	3.5	83	43
Neutropenia	34	8	80	60
* 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: pembrolizumab intravenoso y lenvatinib (rango: de 263 a 340 pacientes) y doxorrubicina o paclitaxel (rango: de 240 a 322 pacientes). ‡ Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03				

Como agente único para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado MSI-H o dMMR

Entre los 90 pacientes con carcinoma endometrial MSI-H o dMMR inscritas en KEYNOTE-158 [ver *Estudios clínicos (14.16)*] que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso como agente único, la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 8.3 meses (rango: 1 día a 26.9 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con carcinoma endometrial fueron similares a las que se presentaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con pembrolizumab intravenoso como agente único.

Cáncer con CMT alta

La seguridad de pembrolizumab intravenoso se investigó en 105 pacientes con cáncer con CMT alta inscritos en KEYNOTE-158 [ver *Estudios clínicos (14.17)*]. La mediana de duración de la exposición al pembrolizumab intravenoso fue de 4.9 meses (rango: de 0.03 a 35.2 meses). Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con cáncer con CMT alta fueron similares a las que se presentaron en pacientes con otros tumores sólidos tratados con pembrolizumab intravenoso como agente único.

cSCC

En los 159 pacientes con cSCC avanzado (recurrente o metastásico o enfermedad localmente avanzada) inscritos en KEYNOTE-629, [ver Estudios clínicos (14.18)], la mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso fue de 6.9 meses (rango: de 1 día a 28.9 meses). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera 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 pembrolizumab intravenoso como agente único. Las anomalías 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 adyuvante y neoadyuvante de TNBC de alto riesgo en etapa inicial

La seguridad del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia neoadyuvante (carboplatino y paclitaxel seguido de doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida) seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con pembrolizumab intravenoso 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, recién diagnosticado y no tratado previamente.

Un total de 778 pacientes en el grupo de pembrolizumab intravenoso recibieron al menos 1 dosis de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de pembrolizumab intravenoso 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 [ver Estudios clínicos (14.19)].

La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab intravenoso en una dosis de 200 mg cada 3 semanas fue de 13.3 meses (rango: 1 día a 21.9 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0.9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, incluidas 1 caso de crisis adrenal, 1 caso de encefalitis autoinmune, 1 caso de hepatitis, 1 caso de neumonía, 1 caso de neumonitis, 1 caso de embolia pulmonar y 1 caso de sepsis asociada con síndrome de disfunción multiorgánica e infarto de miocardio.

El 44% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso incluyeron neutropenia febril (15%), pirexia (3.7%), anemia (2.6%) y neutropenia (2.2%).

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que dieron lugar a la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso fueron ALT elevada (2.7%), AST elevada (1.5%) y sarpullido (1%). En el 57% de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (26%), trombocitopenia (6%), ALT elevada (6%), AST elevada (3.7%), anemia (3.5%), sarpullido (3.2%), neutropenia febril (2.8%), leucopenia (2.8%), infección de las vías respiratorias superior (2.6%), pirexia (2.2%) y fatiga (2.1%).

Las reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-522 se resumen en la Tabla 53, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 54.

Tabla 53: Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-522

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia*/ Pembrolizumab intravenoso n=778		Placebo con quimioterapia*/Placebo n=389	
	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados [†] (%)	Grados 3-4 (%)
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
Sarpullido [#]	52	5	41	0.5
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica [‡]	41	3.3	42	2.3
Cefalea	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 seguido de doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida

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

‡ Incluye astenia, fatiga.

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

¶ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen y sensibilidad abdominal.

Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa generalizada, sarpullido medicamentoso, eccema, sarpullido en el lugar de incisión, sarpullido en la zona de inyección, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido folicular, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido morbiliforme, sarpullido papular, sarpullido prurítico, sarpullido pustular, sarpullido rubeliforme, exfoliación de la piel, toxicidad de la piel, sarpullido cutáneo tóxico, urticaria, sarpullido vasculítico, sarpullido viral.

‡ Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva 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 con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en KEYNOTE-522

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia [†] / Pembrolizumab intravenoso		Placebo con quimioterapia [†] /Placebo	
	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [‡] %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	97	22	96	19
Leucopenia	93	41	91	32
Neutropenia	88	62	89	62
Linfopenia	79	28	74	22
Trombocitopenia	57	10	56	8
Química				
Aumento de la ALT	70	9	67	3.9
Aumento de la AST	65	6	56	1.5
Hiperglucemia	63	4.3	61	2.8
Fosfatasa alcalina elevada	37	1	35	0.5
Hiponatremia	35	9	25	4.6
Hipoalbuminemia	34	1.0	30	1.3
Hipocalcemia	31	2.2	28	3.1
Hipopotasemia	31	6	22	2.8
Hipofosfatemia	20	6	15	4.2

* La incidencia de cada análisis 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: pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia seguido de pembrolizumab intravenoso como agente único (rango: de 762 a 777 pacientes) y placebo en combinación con quimioterapia seguido de placebo (rango: de 381 a 389 pacientes).

[†] Quimioterapia: carboplatino y paclitaxel seguido de doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida

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

TNBC metastásico o no resecable localmente recurrente

La seguridad de pembrolizumab intravenoso 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 [ver Estudios clínicos (14.19)]. Un total de 596 pacientes (incluidos 34 pacientes de la preinclusión de seguridad) recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino.

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

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.5% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia, incluido paro cardiorrespiratorio (0.7%) y shock séptico (0.3%).

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

La administración del pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) fueron ALT elevada (2.2%), AST elevada (1.5%) y neumonitis (1.2%). En el 50% de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab intravenoso ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (22%), trombocitopenia (14%), anemia (7%), ALT elevada (6%), leucopenia (5%), AST elevada (5%), recuento de glóbulos blancos disminuido (3.9%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-355 se resumen en la Tabla 55, mientras que las anomalías de laboratorio se resumen en la Tabla 56.

Tabla 55: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥ 20 % de los Pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con quimioterapia en KEYNOTE-355

Reacción adversa	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia n=596		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia n=281	
	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
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
Sarpullido [‡]	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				
Cefalea [¶]	20	0.7	23	0.7

* Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

[†] Incluye fatiga y astenia.

[‡] Incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido prurítico, sarpullido pustular, sarpullido macular, sarpullido papular, sarpullido en alas de mariposa, sarpullido eritematoso, sarpullido del párpado.

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

[¶] Incluye cefalea, migraña, cefalea de tensión.

Tabla 56: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en ≥ 20 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso con quimioterapia en KEYNOTE-355

Prueba de laboratorio*	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia		Placebo cada 3 semanas con quimioterapia	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	90	20	85	19
Leucopenia	85	39	86	39
Neutropenia	78	50	79	53
Linfopenia	73	28	71	19
Trombocitopenia	54	19	53	21
Química				
Aumento de la ALT	60	11	58	8
Aumento de la AST	57	9	55	6
Hiper glucemia	52	4.4	51	2.2
Hipoalbuminemia	36	2.0	32	2.2
Fosfatasa alcalina elevada	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 análisis 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: pembrolizumab intravenoso + quimioterapia (rango: de 566 a 592 pacientes) y placebo+ quimioterapia (rango: de 269 a 280 pacientes).

[†] Clasificadas de acuerdo con los CTCAE del NCI versión 4.03

Cáncer ovárico

La seguridad del pembrolizumab intravenoso, en combinación con paclitaxel con o sin bevacizumab, se evaluó en 463 pacientes con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) inscritas en KEYNOTE-B96 [ver Estudios clínicos (14.20)]. Entre los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso, la duración media de la exposición fue de 7.4 meses (rango: 1 día a 35.9 meses).

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 54% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y paclitaxel con o sin bevacizumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron neumonía (4.3%), infección de las vías urinarias (3.9%), insuficiencia suprarrenal (3%), COVID-19 (2.6%), disminución del recuento de neutrófilos (2.6%), embolia pulmonar (2.6%), dolor abdominal (2.1%), anemia (2.1%), colitis (2.1%), diarrea (2.1%), neutropenia febril (2.1%), pirexia (2.1%) y vómitos (2.1%).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3.9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso y paclitaxel con o sin bevacizumab, incluidas suicidio asistido (0.9%), muerte (0.4%), perforación intestinal (0.4%), sepsis (0.4%), COVID-19 (0.4%), paro cardiorrespiratorio (0.4%), colitis (0.4%) y accidente cerebrovascular embólico (0.4%).

La administración de pembrolizumab intravenoso se discontinuó debido a reacciones adversas en el 16% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente del pembrolizumab intravenoso ($\geq 1\%$) fueron colitis (1.3%) y aumento de la alanina aminotransferasa (1.3%). En el 44% de los pacientes, se presentaron reacciones adversas que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la interrupción del pembrolizumab intravenoso en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron infección de las vías urinarias (3.9%), insuficiencia suprarrenal (2.6%), pirexia (2.6%), neumonitis (2.6%), infección de las vías respiratorias superiores (2.6%), neutropenia (2.1%), diarrea (2.1%) y COVID-19 (2.1%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel con o sin bevacizumab fueron las siguientes: diarrea (45%), fatiga (43%), náuseas (41%), alopecia (38%), neuropatía periférica (38%), epistaxis (31%), infección de las vías urinarias (27%), estreñimiento (25%), dolor abdominal (24%), disminución del apetito (24%), vómitos (24%), hipotiroidismo (21%), tos (20%), hipertensión (20%) y erupción cutánea (20%). Las anomalías en los análisis de laboratorio ($\geq 20\%$) más frecuentes que empeoraron con respecto a los valores de referencia fueron las siguientes: anemia (85%), leucopenia (82%), disminución del recuento de neutrófilos (71%), linfopenia (60%), hipoalbuminemia (50%), hiponatremia (53%), hipomagnesemia (45%), aumento de la aspartato aminotransferasa (43%), aumento de la alanina aminotransferasa (40%), hipocalcemia (40%), aumento de la fosfatasa alcalina (31%), aumento de la creatinina (29%), hipopotasemia (27%) y neutropenia (21%).

En los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel y bevacizumab (N = 169), también se informaron disminución del recuento de glóbulos blancos (27%), estomatitis (22%) y pirexia (21%) como reacciones adversas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de pembrolizumab intravenoso posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar, de forma confiable, su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Gastrointestinales: Insuficiencia pancreática exocrina

Hepatobiliares: colangitis esclerosante

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazadas

Resumen de Riesgos

Según su mecanismo de acción [ver *Farmacología clínica (12.1)*], KEYTRUDA QLEX puede causar daño fetal 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, las vías de señalización de PD-1/PD-L1 son importantes en el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmunitaria materna al tejido fetal (ver *Datos*). Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana atraviesa la placenta; por lo tanto, pembrolizumab puede transmitirse 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 de referencia de defectos congénitos importantes y abortos naturales de embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

KEYTRUDA QLEX para inyección subcutánea contiene pembrolizumab y berahialuronidasa alfa [ver *Descripción (11)*].

Pembrolizumab:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con pembrolizumab para evaluar su efecto sobre la reproducción y 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 pembrolizumab intravenoso durante el embarazo incluyen mayores incidencias de aborto o parto de un feto muerto. 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.

Berahialuronidasa alfa:

En un estudio de desarrollo embriofetal, se administraron inyecciones subcutáneas diarias de 138,600; 403,200 o 1,209,600 U/kg de berahialuronidasa alfa a conejas preñadas durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 19). La berahialuronidasa alfa provocó un retraso en el desarrollo fetal en la dosis de $\geq 403,200$ U/kg, lo que es $>2,500$ veces mayor que la dosis para seres humanos (base U/kg). Se observó un aumento de la pérdida posterior a la implantación y malformaciones viscerales (lóbulo pulmonar de fisura supernumeraria) con la dosis de 1,209,600 U/kg, que es $>7,500$ veces mayor que la dosis para seres humanos. En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, no se observaron hallazgos embriofetales adversos en animales preñadas a las que se les administraron inyecciones subcutáneas diarias de berahialuronidasa alfa en dosis de hasta 2,520,000 U/kg ($>15,000$ veces más altas que la dosis para seres humanos) durante el período de organogénesis (días 6 a 17 de gestación).

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administraron inyecciones subcutáneas diarias de 280,000; 840,000 o 2,520,000 U/kg de berahialuronidasa alfa a hembras preñadas desde la implantación hasta la lactancia y el destete (desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia). No se observaron efectos adversos sobre la maduración sexual, el aprendizaje y la memoria, ni sobre la fertilidad de las crías con dosis de hasta 2,520,000 U/kg, que es $>15,000$ veces superior a la dosis para seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de pembrolizumab ni berahialuronidasa alfa 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 materna.

Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a KEYTRUDA QLEX en el lactante amamantado. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los niños amamantados, recomienda a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA QLEX y durante 4 meses después de recibir la última dosis.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA QLEX puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la Detección del Embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de KEYTRUDA QLEX [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Métodos Anticonceptivos

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA QLEX y durante 4 meses desde la administración de la última dosis.

8.4 Uso Pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA QLEX para el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen más de 40 kg para lo siguiente:

- Melanoma en estadio IIB, IIC o III tras resección completa [*ver Indicaciones y uso (1.1)*]
- Tumores sólidos no resecables o metastásicos con alta inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o alteración del sistema de reparación de errores de replicación (dMMR) [*ver Indicaciones y uso (1.6)*]
- Carcinoma de células de Merkel localmente avanzado o metastásico recurrente [*ver Indicaciones y uso (1.13)*]
- Tumores sólidos con alta carga mutacional tumoral no resecable o metastásico (cáncer con CMT alta) [*ver Indicaciones y uso (1.16)*]

El uso de KEYTRUDA QLEX en pacientes pediátricos para estas indicaciones está respaldado tanto por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de pembrolizumab intravenoso en adultos como por datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales de pembrolizumab intravenoso en pacientes pediátricos de 12 años o más [*ver Reacciones adversas (6.1), Estudios clínicos (14)*]. Se prevé que las exposiciones a pembrolizumab en pacientes pediátricos de 12 años o más que pesan más de 40 kg estén dentro del rango observado en adultos con la misma dosis [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA QLEX en pacientes pediátricos menores de 12 años para el tratamiento del melanoma, MCC, cáncer MSI-H o dMMR, y cáncer con CMT alta.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA QLEX en pacientes pediátricos para otras indicaciones aprobadas [*ver Indicaciones y uso (1)*].

Pembrolizumab intravenoso

En el estudio KEYNOTE-051, se administró 2 mg/kg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas a 173 pacientes pediátricos (incluidos 108 pacientes pediátricos de 12 a 17 años) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos PD-L1 positivos o MSI-H. La mediana de duración de la exposición fue 2.1 meses (rango: de 1 día a 25 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa más alta del $\geq 10\%$ en pacientes pediátricos que en adultos incluyeron pirexia (33%), vómitos (29%), cefalea (25%), dolor abdominal (23%), recuento de linfocitos disminuido (13%) y recuento de leucocitos disminuido (11%). Las anormalidades

de laboratorio que ocurrieron con una tasa más alta del $\geq 10\%$ en pacientes pediátricos que en adultos incluyeron leucopenia (30%), neutropenia (28%), trombocitopenia (22%) y anemia de grado 3 (17%).

8.5 Uso Geriátrico

De los 251 pacientes tratados con KEYTRUDA QLEX en combinación con quimioterapia doble con platino en el estudio MK-3745A-D77, el 53% tenía 65 años o más y el 16% tenía 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia de KEYTRUDA QLEX entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Se ha establecido la seguridad de KEYTRUDA QLEX como monoterapia o en combinación con otros fármacos antineoplásicos para sus indicaciones aprobadas [ver *Indicaciones y uso (1)*] en estudios adecuados y bien controlados de pembrolizumab intravenoso como agente único y en combinación con otros fármacos antineoplásicos. A continuación, se muestra una descripción de la información sobre el uso geriátrico a partir de los estudios de pembrolizumab intravenoso.

- De 3781 pacientes con melanoma, NSCLC, HNSCC o carcinoma urotelial que fueron tratados con pembrolizumab intravenoso en estudios clínicos, el 48% era mayor de 65 años y el 17% era mayor de 75 años.
- De los 506 pacientes adultos con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA después de resección completa y quimioterapia basada en platino que fueron tratados con pembrolizumab intravenoso en el estudio KEYNOTE-091, 242 (48%) tenían 65 años o más.
- De los 596 pacientes adultos con TNBC que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino en KEYNOTE-355, 137 (23%) tenían 65 años o más.
- De las 406 pacientes adultas con carcinoma endometrial que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-775, 201 (50%) tenían 65 años o más.
- De los 564 pacientes con cáncer urotelial avanzado de forma local o metastásico que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin, el 44% (n = 247) tenían entre 65 y 74 años y el 26% (n = 144) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de 75 años o más tratados con pembrolizumab intravenoso 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 167 pacientes con MIBC tratados con pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin, el 37% (n = 61) tenían entre 65 y 74 años y el 46% (n = 77) tenían 75 años o más. Los pacientes de 75 años o más tratados con pembrolizumab intravenoso 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 12% en pacientes de 75 años o más.
- De los 432 pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib en el ensayo KEYNOTE-426, el 40% tenía 65 años o más.
- De las 294 pacientes adultas con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014 que recibieron tratamiento con pembrolizumab intravenoso en combinación con CRT en KEYNOTE-A18, 42 (14%) tenían 65 años o más.
- De las 643 pacientes adultas con cáncer ovárico que recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel con o sin bevacizumab en KEYNOTE-B96, 236 (37%) tenían 65 años o más y 58 (9%) tenían 75 años o más.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso de 65 años o más y los pacientes adultos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

KEYTRUDA QLEX es un medicamento de combinación fija compuesto por pembrolizumab y berahialuronidasa alfa.

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

La berahialuronidasa alfa es una endoglicosidasa que se utiliza para mejorar la dispersión y la permeabilidad, lo que facilita la administración de un mayor volumen de pembrolizumab, que se coadministra por vía subcutánea. Es producida en células de ovario de hámster chino (CHO) que contienen un plásmido de ADN que codifica una variante de la hialuronidasa humana PH20. Es una proteína glicosilada que tiene un peso molecular aproximado de 49 kDa en condiciones desglucosiladas y no reductoras.

La inyección de KEYTRUDA QLEX (pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a algo opalescente, entre incolora y amarilla pálida que se presenta en viales de dosis única para administración subcutánea.

KEYTRUDA QLEX se presenta en dos configuraciones diferentes:

- Cada vial de dosis única de 2.4 ml de KEYTRUDA QLEX contiene 395 mg de pembrolizumab y 4,800 unidades de berahialuronidasa alfa, además de histidina (0.7 mg), clorhidrato de histidina monohidrato (4.1 mg), metionina (3.6 mg), polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (168 mg) y agua para inyección, USP. El pH es 5.3-5.9.
- Cada vial de dosis única de 4.8 ml de KEYTRUDA QLEX contiene 790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahialuronidasa alfa, además de histidina (1.4 mg), clorhidrato de histidina monohidrato (8.2 mg), metionina (7.2 mg), polisorbato 80 (1 mg), sacarosa (336 mg) y agua para inyección, USP. El pH es 5.3-5.9.

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 los linfocitos T inhibe la proliferación de linfocitos 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 linfocitos 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.

La berahialuronidasa alfa, una endoglicosidasa, es una variante de la hialuronidasa humana PH20 que hace una descomposición temporal y local del hialuronano. El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una semivida aproximada de 0.5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronano.

En las dosis administradas, los efectos de la berahialuronidasa alfa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en 24 a 48 horas.

12.2 Farmacodinámica

No existen relaciones de exposición-respuesta clínicamente significativas para la eficacia o seguridad del pembrolizumab intravenoso en todos los regímenes de posología aprobados, al margen del tipo de cáncer. Las exposiciones de KEYTRUDA QLEX en dosis de 395 mg/4,800 unidades cada 3 semanas o 790 mg/9,600 unidades cada 6 semanas, administradas por vía subcutánea, están dentro del rango de exposiciones a dosis intravenosas de pembrolizumab.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de pembrolizumab se caracterizó en el ciclo 1 y en estado estacionario en pacientes con tumores sólidos avanzados en las dosis recomendadas aprobadas y se presenta como media (CV%), a menos que se especifique lo contrario.

En la comparación de la exposición a pembrolizumab después de la administración subcutánea cada 6 semanas con la exposición de la administración intravenosa cada 6 semanas en el estudio MK-3475A-D77 [ver Estudios clínicos (14.1)], el cociente de las medias geométricas (GMR) para el AUC_{0-6 semanas} del ciclo 1 fue de 1.14 (IC del 96%: 1.06, 1.22) y la C_{min.} del ciclo 3 (es decir, estado estacionario) fue de 1.67 (IC del 94%: 1.52, 1.84).

El estado estacionario de pembrolizumab se alcanzó a las 16 semanas. En estado estacionario después de la administración subcutánea, el AUC_{0-6 semanas} medio de pembrolizumab fue de 2,798 mcg•día/ml para la dosis cada 6 semanas y el AUC_{0-3 semanas} de pembrolizumab fue de 1,343 mcg•día/ml para la dosis cada 3 semanas. La C_{min.} de pembrolizumab fue de 39 mcg/ml para la dosis de cada 6 semanas y de 49 mcg/ml para la dosis de cada 3 semanas.

El cociente de acumulación sistémica fue de 1.6 después de la administración de 790 mg/9,600 unidades de KEYTRUDA QLEX cada 6 semanas y de 2.5 después de la administración de 395 mg/4,800 unidades de KEYTRUDA QLEX cada 3 semanas.

Absorción

La biodisponibilidad aproximada del pembrolizumab (CV%) es del 60% (14%). Las concentraciones máximas se alcanzaron aproximadamente a los 4 días.

Distribución

El volumen de distribución es de 6 l.

Eliminación

El aclaramiento del pembrolizumab disminuye con el tiempo, lo que da como resultado un aclaramiento en estado estacionario (CV%) de -195 ml/día (40%). Esta disminución del aclaramiento con el tiempo no reviste significancia clínica. La semivida terminal es de 22 días.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del pembrolizumab en función de la edad (de 37 a 87 años), la raza (63% blancos, 28% asiáticos, 3% negros), el sexo, el peso corporal (de 37 a 144 kg), el tipo de tumor, la zona de inyección (muslo o abdomen), la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 ml/min/1.73 m² y el deterioro hepático leve a moderado (bilirrubina total ≤ 3 veces el ULN y cualquier concentración de AST). Se desconoce el efecto del deterioro hepático grave (bilirrubina total ≥ 3 veces el ULN y cualquier concentración de AST) sobre la farmacocinética de pembrolizumab.

Pacientes pediátricos

Se prevé que las exposiciones a pembrolizumab en pacientes pediátricos de 12 años o más que pesan más de 40 kg estén dentro del rango observado en pacientes adultos con la misma dosis.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas (ADA) depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos en esta sección con la incidencia de ADA en otros estudios, como los estudios de KEYTRUDA QLEX, de otros productos de pembrolizumab o de productos de berahialuronidasa alfa.

Con una mediana de duración (mín., máx.) del tratamiento con KEYTRUDA QLEX de 6.9 meses (1 día, 1 año) en el estudio MK-3475A-D77, el 1.4% (3/211) de los pacientes desarrollaron anticuerpos antipembrolizumab y un paciente positivo para ADA desarrolló anticuerpos neutralizantes (NAb) contra pembrolizumab. La incidencia de anticuerpos antiberahialuronidasa alfa fue del 1.5% (3/194). No se realizó ningún análisis de anticuerpos neutralizadores para muestras de berahialuronidasa alfa positivas para ADA. Debido a la baja incidencia de anticuerpos antipembrolizumab o antiberahialuronidasa, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA QLEX.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

KEYTRUDA QLEX contiene pembrolizumab y berahialuronidasa alfa.

Pembrolizumab

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.

Berahialuronidasa alfa

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno o mutagénico de la berahialuronidasa alfa.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administraron inyecciones subcutáneas diarias de 280,000; 840,000 o 2,520,000 U/kg de berahialuronidasa alfa a ratas macho y hembra. A los machos, se les administró una dosis durante 9 semanas antes del apareamiento y durante todo el apareamiento hasta su finalización. A las hembras, se les administró una dosis durante 2 semanas antes del apareamiento, durante todo el apareamiento y hasta el día 7 de gestación. Aunque el tratamiento con $\geq 840,000$ U/kg de berahialuronidasa alfa ($>5,200$ veces más alta que la dosis para seres humanos) derivó en una mayor incidencia de morfología anormal de los espermatozoides, no se observaron efectos adversos sobre el apareamiento, la fertilidad o la embriogénesis con dosis de hasta 2,520,000 U/kg ($>15,000$ veces más alta que la dosis para seres humanos).

13.2 Toxicología o farmacología en animales

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1/PD-L1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró 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 ha demostrado que el bloqueo de PD-1 mediante un anticuerpo anti-PD-1 de primates exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout con PD-1 y PD-L1 y los ratones que recibieron 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 gamma glutamiltransferasa (GGT), que continuaron durante al menos 1 mes después de la suspensión de pembrolizumab.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 KEYTRUDA QLEX

NSCLC (estudio MK-3475A-D77)

KEYTRUDA QLEX se evaluó en el estudio MK-3475A-D77 (NCT05722015), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo realizado en pacientes con NSCLC metastásico sin tratamiento previo, en quienes no había aberraciones tumorales genómicas de EGFR, ALK o ROS1. No fueron elegibles los pacientes que tenían antecedentes de enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento, que tenían una afección médica que requiriera inmunosupresión o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores.

Un total de 377 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir KEYTRUDA QLEX (que contiene 790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahialuronidasa alfa) administrado por vía subcutánea cada 6 semanas con quimioterapia doble con platino (n = 251) o 400 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 6 semanas con quimioterapia doble con platino (n = 126).

Los regímenes de quimioterapia fueron los siguientes:

- NSCLC no escamoso: 500 mg/m² de pemetrexed y una quimioterapia con platino (75 mg/m² de cisplatino o AUC 5 mg/ml/min de carboplatino) por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de 500 mg/m² de pemetrexed por vía intravenosa cada 3 semanas.
- NSCLC escamoso: AUC 6 mg/ml/min de carboplatino y un taxano (200 mg/m² de paclitaxel el día 1 de cada ciclo de 21 días o 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días) por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos.

La aleatorización se estratificó por escala de estado funcional ECOG (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa), TPS PD-L1 (<50% frente a ≥50%) y región geográfica (Asia Oriental frente a América del Norte/Europa Occidental/Australia/Nueva Zelanda frente al resto del mundo).

El tratamiento con KEYTRUDA QLEX o pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 18 ciclos (aproximadamente 24 meses). Se permitió la administración de KEYTRUDA QLEX o pembrolizumab intravenoso más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST, según BICR o más allá de la discontinuación de pemetrexed, si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico, según lo determinado por el investigador.

La medición de resultados principal fue la exposición al pembrolizumab [AUC_{0-6 semanas} del ciclo 1 y C_{min} del ciclo 3 (es decir, estado estacionario)] de KEYTRUDA QLEX subcutáneo en comparación con el pembrolizumab intravenoso [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Las mediciones de resultados de eficacia descriptiva adicionales fueron la tasa de respuesta general (ORR) por revisión central independiente ciega (BICR), la supervivencia sin progresión (PFS) por BICR y la supervivencia general (OS).

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 65 años (rango: de 37 a 87); 71% hombres; 63% blancos, 29% asiáticos, 4% multirraciales, 3% negros o afroamericanos, 2% nativos estadounidenses o nativos de Alaska; 31% hispanos o latinos; 35% escala de estado funcional ECOG (PS) de 0 y 65% escala de estado funcional ECOG de 1. El 19% tenía TPS PD-L1 ≥50%; el 34% tenía tumores con histología escamosa, el 66% tenía tumores con histología no escamosa y el 9% tenía metástasis cerebral al inicio.

En el análisis primario, la ORR confirmada fue del 45% (CI del 95%: 39, 52) en el grupo de KEYTRUDA QLEX subcutáneo y 42% (IC del 95%: 33, 51) en el grupo de pembrolizumab intravenoso. No se observaron diferencias notables en la PFS o la OS en los pacientes que recibieron KEYTRUDA QLEX en comparación con los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso.

Pembrolizumab intravenoso

La eficacia de KEYTRUDA QLEX para sus indicaciones aprobadas [ver *Indicaciones y uso* (1)] se ha establecido con base en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con pembrolizumab intravenoso [ver *Estudios clínicos* (14.2-14.20)] y datos adicionales que demostraron

perfiles de farmacocinética, eficacia y seguridad comparables entre KEYTRUDA QLEX y pembrolizumab intravenoso en el estudio MK-3475A-D77 [ver *Reacciones adversas* (6.1), *Farmacología clínica* (12.3) y *Estudios clínicos* (14.1)].

A continuación, se describen los resultados de eficacia de estos estudios adecuados y bien controlados de pembrolizumab intravenoso en estas poblaciones de pacientes.

14.2 Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con ipilimumab

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-006 (NCT01866319), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), con control activo en 834 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o de 10 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o ipilimumab en una dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en 4 dosis, a menos que se discontinuara antes por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podían recibir dosis adicionales del tratamiento a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera de progresión 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), la escala de estado funcional ECOG (0 frente a 1) y la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ 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 fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune, una afección médica que requiriera 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: edad media 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 estado funcional según la escala 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.

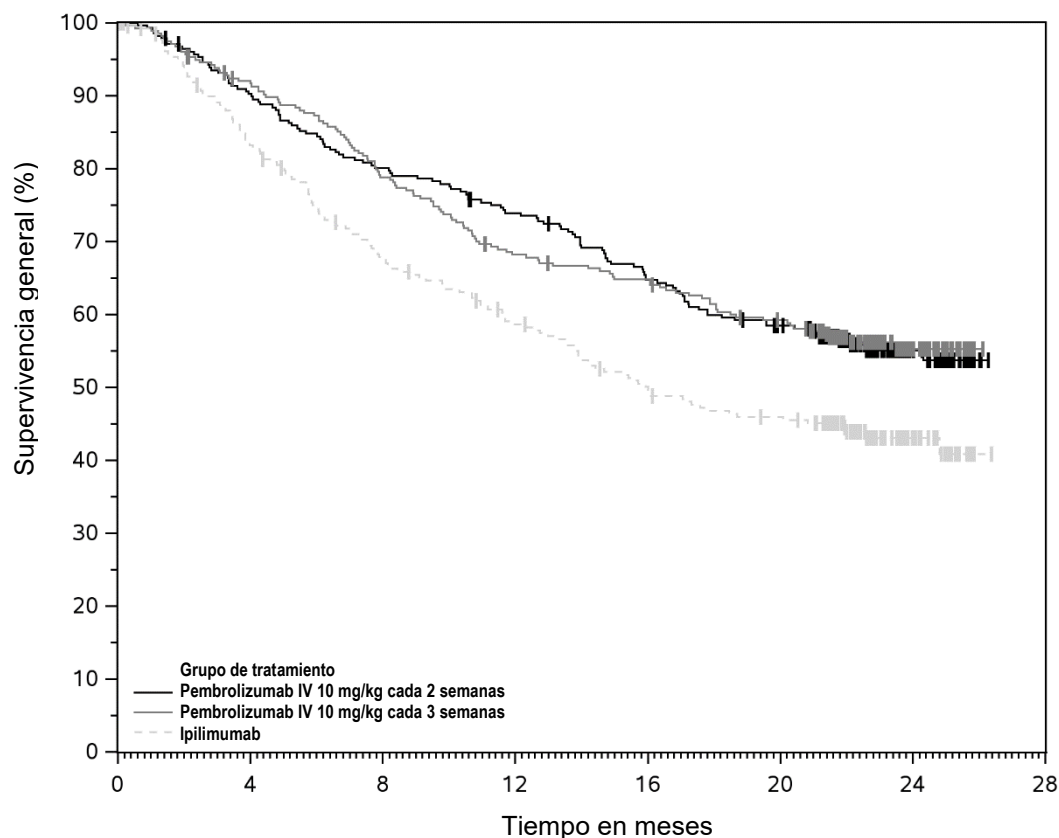
El estudio demostró mejorías estadísticamente significativas en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab intravenoso en comparación con ipilimumab. De los 91 pacientes aleatorizados a recibir 10 mg/kg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas con una respuesta objetiva, las duraciones de la respuesta variaron de 1.4+ a 8.1+ meses. De los 94 pacientes aleatorizados para recibir 10 mg/kg de pembrolizumab intravenoso 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	Pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab intravenoso 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%)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC 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%

* Índice de riesgos (pembrolizumab intravenoso comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-006*



Cantidad en riesgo								
Pembrolizumab IV 10 mg/kg cada 2 semanas	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab IV 10 mg/kg cada 3 semanas	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab	278	213	170	145	122	110	28	0

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

Melanoma resistente a ipilimumab

La eficacia de pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-002 (NCT01704287), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), con control activo en 540 pacientes aleatorizados para recibir una de dos dosis de pembrolizumab intravenoso de forma ciega o la quimioterapia de elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en pembrolizumab intravenoso en dosis de 2 mg/kg o de 10 mg/kg cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia: 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 por cuatro ciclos, luego AUC de carboplatino de 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 intravenoso cada 3 semanas (8%). La aleatorización se estratificó en función del estado general según la escala ECOG (0 frente a 1), los niveles de LDH (normal frente a elevados $\geq 110\%$ del ULN) y el estado de mutación en BRAF V600 (natural [WT] o V600E). El ensayo incluyó a los pacientes con melanoma no resecable o metastásico con progresión 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 progresión 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 pembrolizumab intravenoso hasta una toxicidad inaceptable;

progresión de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de progresión 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; se retiró el consentimiento; o el médico decidió suspender el tratamiento 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 en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad se les ofreció pembrolizumab intravenoso. Los resultados de eficacia principales fueron 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, y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron tasa de respuesta general (ORR) confirmada, 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 DoR.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: de 15 a 89), 43% de 65 años o más; 61% hombres; 98% blancos; el 55% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 45% tenía un estado funcional según la escala 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 pembrolizumab intravenoso en comparación con el grupo de control. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg y quimioterapia o entre pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso. De los 38 pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso 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

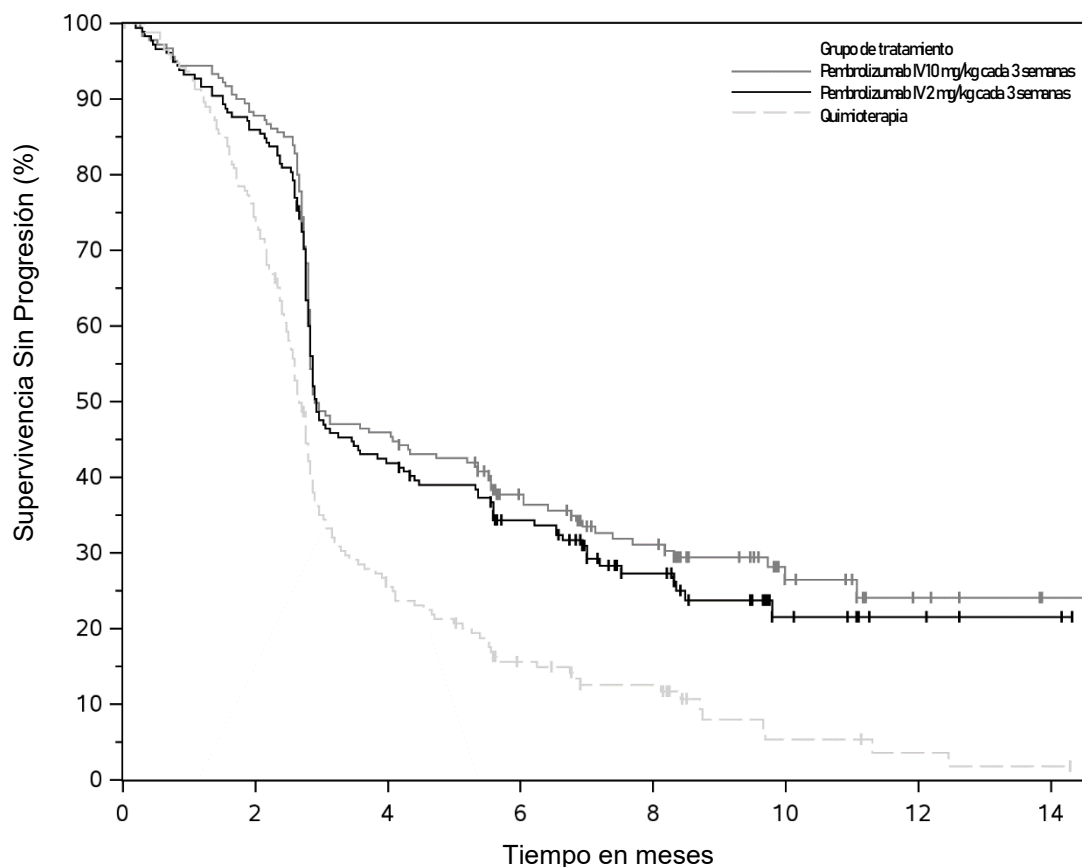
Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
PFS			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC 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	---
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
OS†			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC 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 (IC 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%

* Índice de riesgos (pembrolizumab intravenoso comparado con quimioterapia) basado en el 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 correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-002



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV 10 mg/kg	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab IV 2 mg/kg	180	153	74	53	26	9	4	2
Quimioterapia	179	128	43	22	15	4	2	1

Tratamiento adyuvante del melanoma en estadio IIB o IIC resecado

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-716 (NCT03553836), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso de 200 mg o la dosis pediátrica (≥ 12 años) de pembrolizumab intravenoso de 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg) cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año hasta la recurrencia de la enfermedad o 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 frente a >4.0 mm con ulceración). El participante no debe haber sido tratado previamente para melanoma después de la resección quirúrgica complete del melanoma antes del ingreso al estudio. La medición de resultados de eficacia principal fue la supervivencia sin enfermedad (RFS) evaluada por el investigador (definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia [ganglios linfáticos locales, en tránsito o regionales o recurrencia a distancia] o la muerte, lo que ocurriese primero). Los melanomas primarios nuevos se excluyeron de la definición de RFS. La supervivencia sin metástasis a distancia (DMFS), definida como la propagación del tumor a órganos distantes o ganglios linfáticos distantes, fue una medición de resultados 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: edad media de 61 años (rango: de 16 a 87), 39% de 65 años o más; 60% hombres; 98% blancos; el 93% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 7% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 64% estaba en estadio IIB y el 35% estaba en estadio IIC.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en RFS y DMFS para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con 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	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=487	Placebo n=489
RFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	54 (11%)	82 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (22.6, NA)	NA (NA, NA)
Índice de riesgos ^{*,†} (IC 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 (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Índice de riesgos ^{*,†} (IC del 95%)	0.64 (0.47, 0.88)	
Valor de p [†]	0.0058 [§]	

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

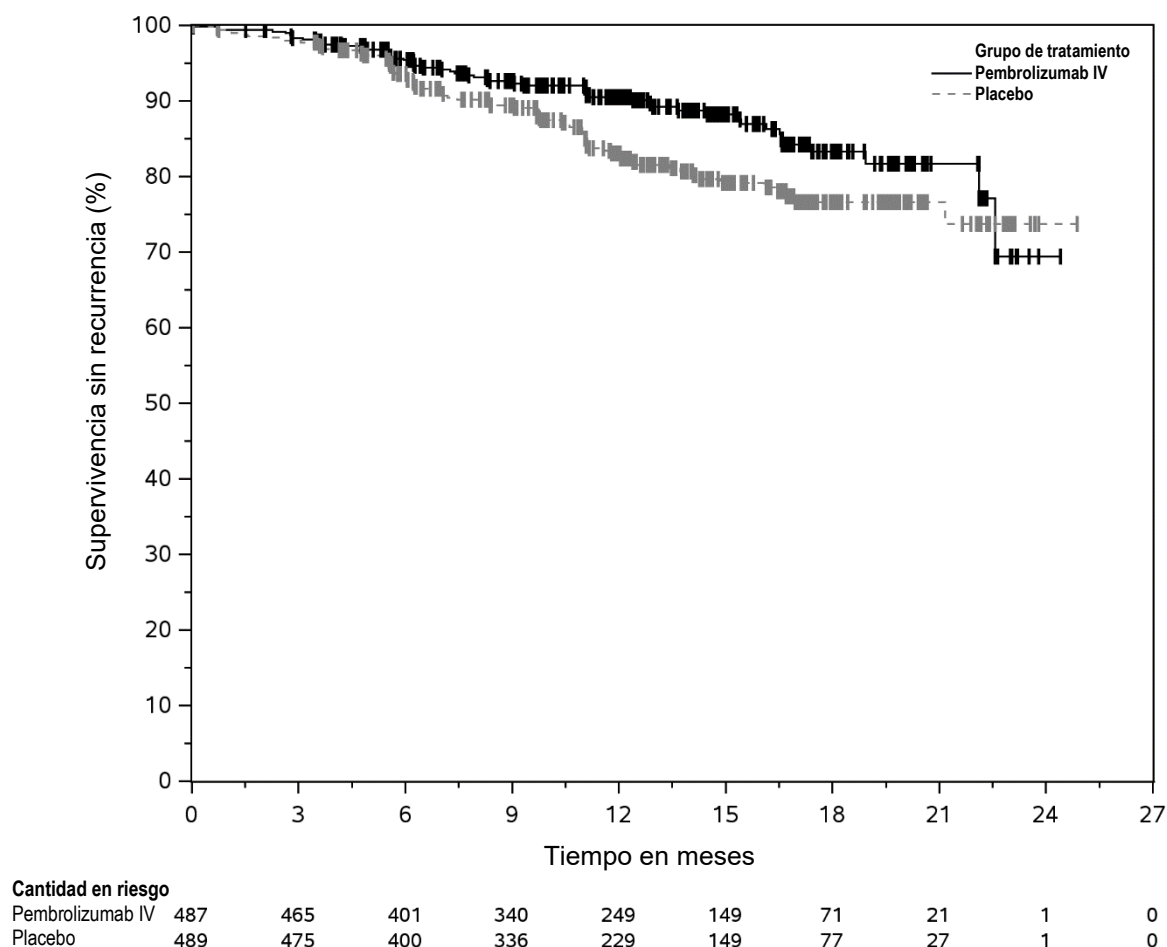
† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado por estadio según la 8.ª edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC).

‡ 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 correspondiente a la supervivencia sin recurrencia en KEYNOTE-716



Tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III resecado

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-054 (NCT02362594), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio IIIA (metástasis de ganglios linfáticos de >1mm), IIIB o IIIC completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año hasta la recurrencia de la enfermedad o 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 debían haberse sometido a disección de ganglio linfático y, si estaba indicada, radioterapia dentro de las 13 semanas previas a iniciar el tratamiento. La medición de resultados 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. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron las DMFS en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos. La DMFS se definió como una propagación del tumor a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes. Los pacientes se sometieron a estudios de diagnóstico por imágenes cada 12 semanas desde la primera dosis de pembrolizumab intravenoso durante los dos primeros años, luego cada 6 meses del año 3 al año 5 y, luego, una vez al año.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 54 años (rango: de 19 a 88), 25% de 65 años o más; 62% hombres; el 94% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 6% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 16% estaba en estadio IIIA, el 46% estaba en estadio IIIB, el 18% estaba en estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% estaba en estadio IIIC (≥4 ganglios linfáticos positivos); el 50% eran positivos para la mutación BRAF V600 y el 44% eran BRAF de tipo salvaje; el 84% tenía melanoma PD-L1 positivo con TPS ≥1%, según un ensayo IUO.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en RFS y DMFS para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con 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	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
RFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	135 (26%)	216 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA	20.4 (16.2, NA)
Índice de riesgos ^{*,†} (IC 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 (IC del 95%)	NA (49.6, NA)	40.0 (27.7, NA)
Índice de riesgos ^{*,†} (IC del 95%)	0.60 (0.49, 0.73)	
Valor de p [†] (orden logarítmico)	<0.0001 [§]	

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Estratificado por estadio según la 7.^a edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC).

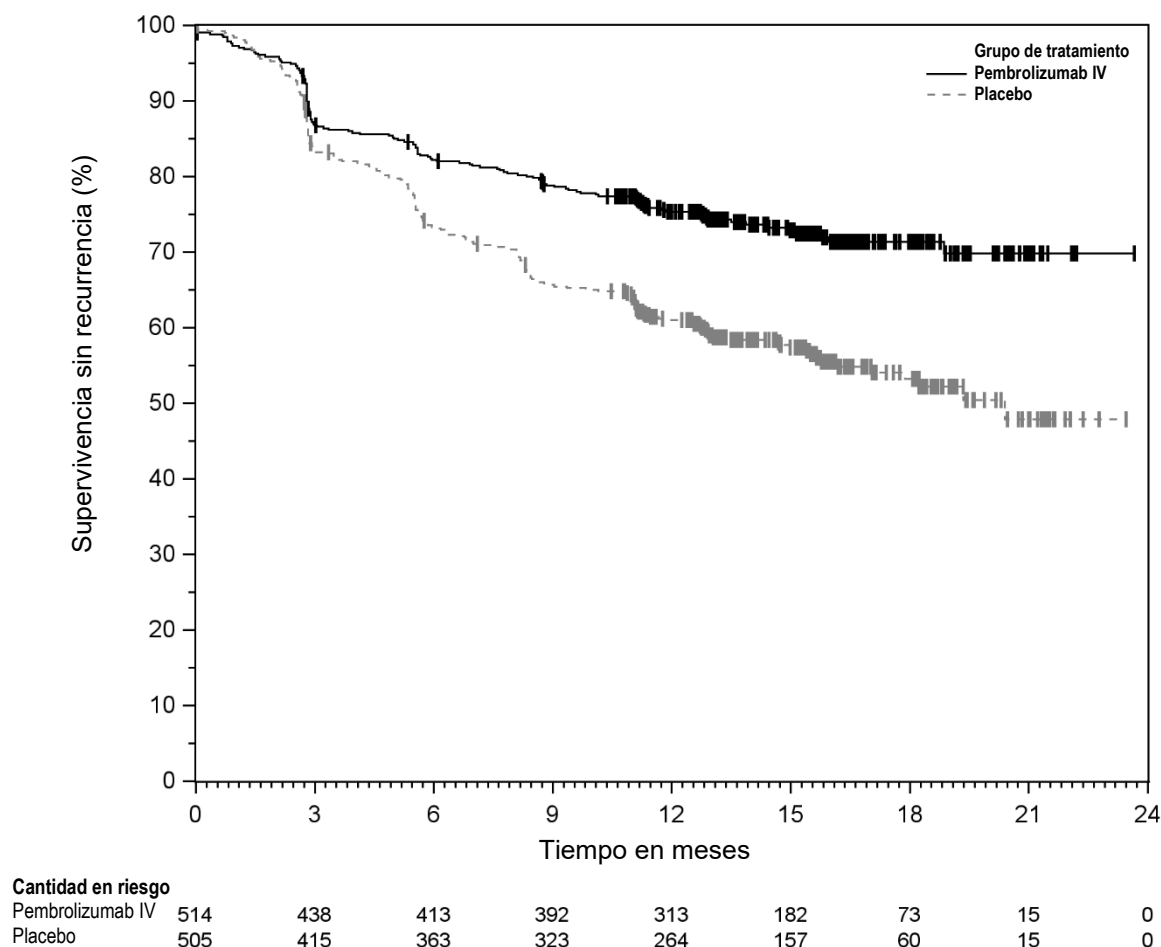
‡ El valor de p se compara con 0.016 del valor asignado a alfa para este análisis provisorio.

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

NA = no se alcanzó

Para los pacientes con tumores PD-L1 positivos, el riesgo alto para la RFS fue de 0.54 (IC del 95%: 0.42, 0.69); p<0.0001. Para los pacientes con tumores PD-L1 positivos, el riesgo alto para la DMFS fue de 0.61 (IC del 95%: 0.49, 0.76); p<0.0001. Se observó el beneficio de RFS y DMFS para el pembrolizumab intravenoso en comparación con placebo, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin recurrencia en KEYNOTE-054



14.3 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 del pembrolizumab intravenoso en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-189 (NCT02578680), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo realizado en 616 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente de estado de expresión tumoral de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en quienes no había aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó por estado de fumador (nunca frente a exfumador/fumadora activo), elección de platino (cisplatino frente a carboplatino) y 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:

- Pembrolizumab intravenoso 200 mg, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador entre 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 pembrolizumab intravenoso 200 mg y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m², y la elección del investigador entre 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 pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por 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, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso después de la progresión 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 para recibir placebo y quimioterapia se les ofreció pembrolizumab intravenoso como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 6, en la semana 12 y, a partir de entonces, se realizó cada 9 semanas. 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 fueron la ORR y la DoR, 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 características de la población del estudio fueron: edad media 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 estado funcional según la escala ECOG de 1 y el 18% tenía antecedentes de metástasis cerebral. El 31% tenía expresión tumoral de PD-L1 de TPS <1% [negativo]. 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 progresión de la enfermedad.

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

Tabla 61: Resultados de eficacia en KEYNOTE-189

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia con platino n=410	Placebo Pemetrexed Quimioterapia con platino n=206
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor de p [†]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [‡] (IC del 95%)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Respuesta completa	0.5%	0.5%
Respuesta parcial	47%	18%
Valor de p [§]	<0,0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

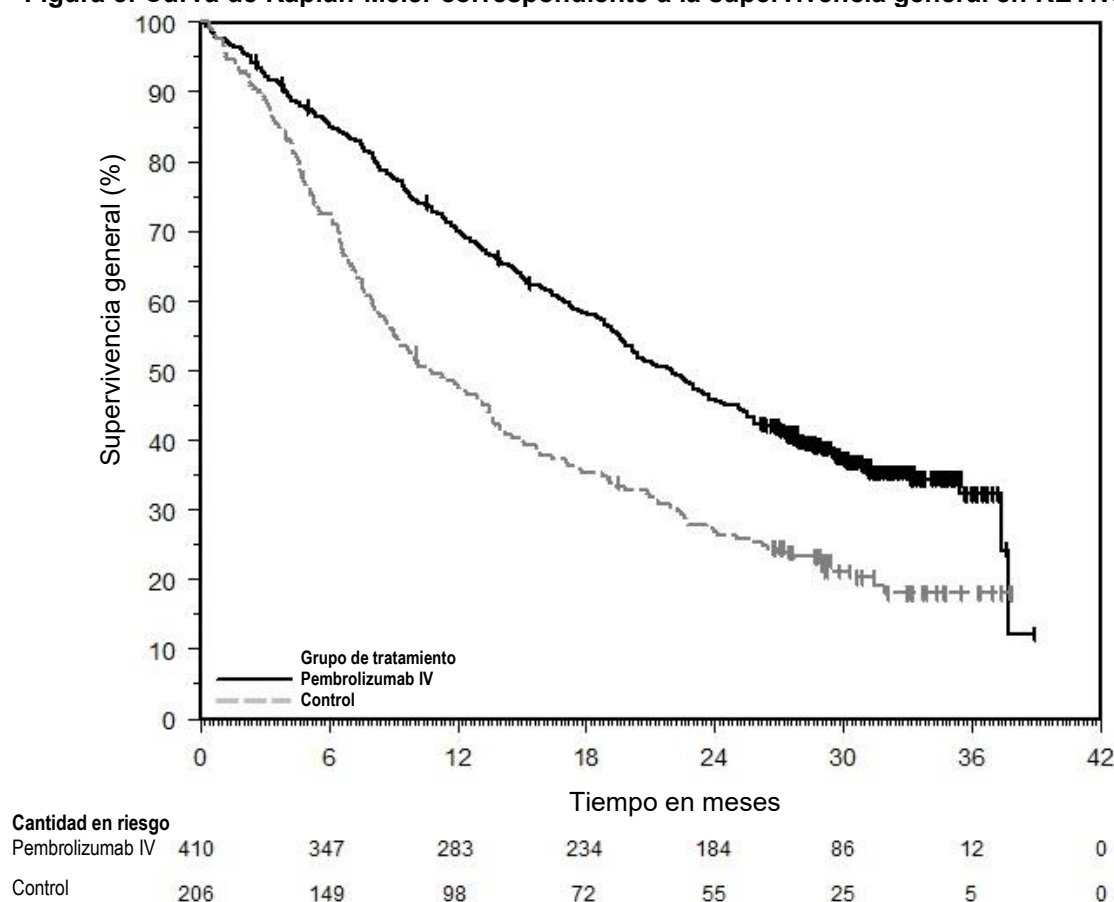
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

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

NA = no se alcanzó

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

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-189*



* Basado en el 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 del pembrolizumab intravenoso 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 del tumor de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera 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 (TPS <1% [negativo] frente a TPS ≥1%), la elección de paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas y la región geográfica (Asia Oriental frente a otras regiones diferentes a 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:

- Pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas.
- 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 pembrolizumab intravenoso y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por 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 BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso después de la progresión 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 para el grupo de placebo y quimioterapia se les ofreció pembrolizumab intravenoso como agente único en el momento de la progresión 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 RECIST versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, y OS. La medición de resultados de eficacia adicional fue la DoR 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 características de la población del estudio fueron: edad media de 65 años (rango: de 29 a 88), 55% de 65 años o más; 81% hombres; 77% blancos; 71% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; y 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 mejora estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con carboplatino y paclitaxel o quimioterapia unida a proteínas con paclitaxel, en comparación con pacientes aleatorizados a recibir placebo con carboplatino y paclitaxel o quimioterapia unida a proteínas con paclitaxel. En la Tabla 62 y en la Figura 6 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-407.

Tabla 62: Resultados de eficacia en KEYNOTE-407

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteínas n=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteínas n=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.64 (0.49, 0.85)	
Valor de p [†]	0.0017	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.56 (0.45, 0.70)	
Valor de p [†]	<0,0001	
	n=101	n=103
Tasa de respuesta objetiva[‡]		
ORR (IC del 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (IC 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+)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

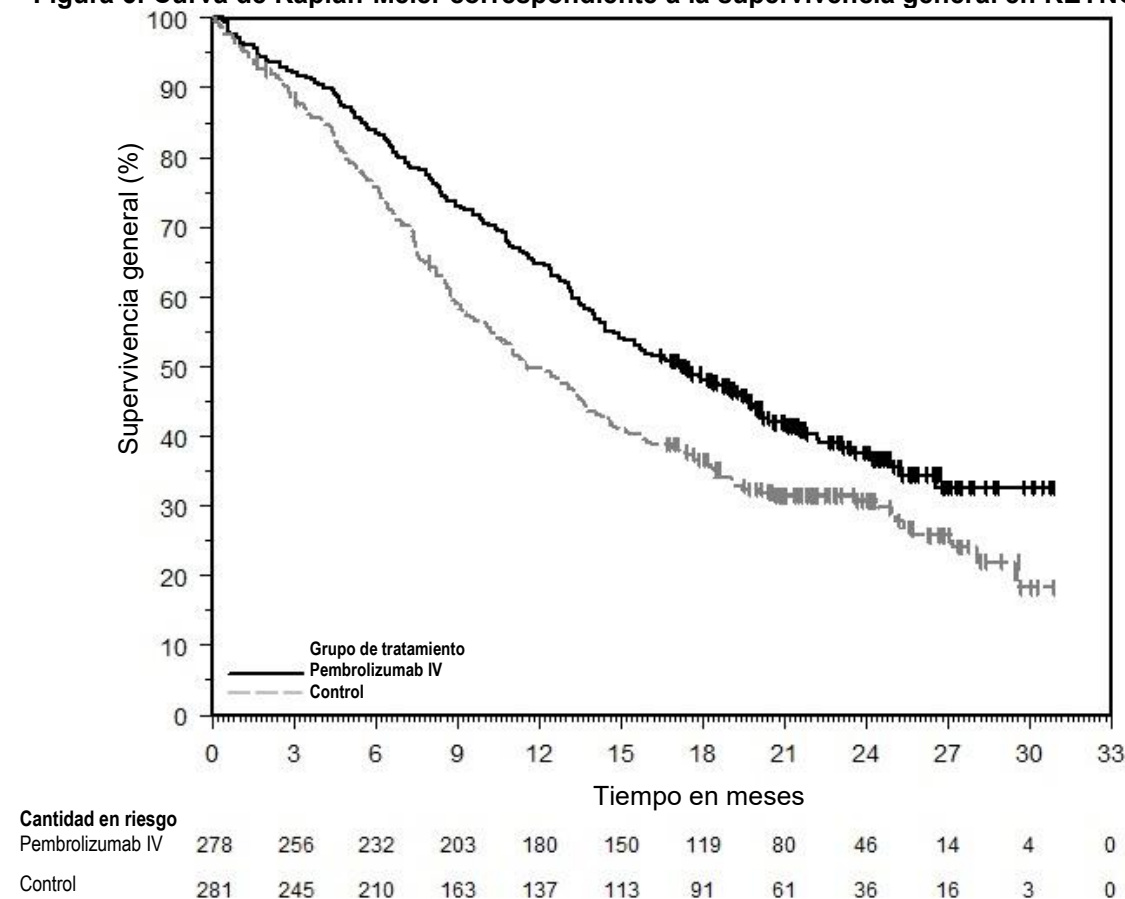
‡ El análisis principal de la ORR y el análisis de la DoR se llevaron a cabo en los primeros 204 pacientes inscritos.

§ Basado en una prueba estratificada de Miettinen-Nurminen.

NE = no estimable

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

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-407*



* Basado en el análisis de la OS final especificado en el protocolo

Tratamiento de primera línea para el NSCLC metastásico con expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) como agente único

KEYNOTE-042

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-042 (NCT02220894), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo, realizado en 1274 pacientes con NSCLC en estadio III que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, o pacientes con NSCLC metastásico. Solo fueron elegibles los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) mediante un análisis de inmunohistoquímica en el que se usó el ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. No fueron elegibles los pacientes con alteraciones tumorales genéticas en EGFR o ALK, enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica en el plazo de los 2 años del tratamiento, con una afección médica que requiriera inmunosupresión, o que habían recibido más de 30 Gy de radiación en la región torácica en el plazo de las 26 semanas previas al inicio del estudio. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado funcional según la escala ECOG (0 frente a 1), la histología (escamoso frente a no escamoso), la región geográfica (Asia Oriental frente a otras regiones diferentes a Asia Oriental) y la expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50% frente a TPS del 1% al 49%). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir

pembrolizumab intravenoso 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia basada en platino seleccionado 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; o
- 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 pembrolizumab intravenoso continuó hasta lo indicado por RECIST versión 1.1 (modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano), progresión de la enfermedad definida, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso después de la progresión de la enfermedad definida conforme a RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso podría reiniciarse en el momento de la progresión de la enfermedad posterior y administrarse durante un máximo de 12 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron OS en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS $\geq 50\%$, en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS $\geq 20\%$ y en la población general con NSCLC con TPS $\geq 1\%$. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS y la ORR en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS $\geq 50\%$, en el subgrupo de pacientes con NSCLC con TPS $\geq 20\%$ y en la población general con NSCLC con TPS $\geq 1\%$, 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 características de la población del estudio fueron: edad media de 63 años (rango: de 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% hombres; y 64% blancos, 30% asiáticos y 2% negros. El 19% eran hispanos o latinos. El 69% presentaba un estado funcional según la escala ECOG de 1, el 39% presentaba carcinoma de células escamosas y el 61% histología no escamosa; el 87% tenía enfermedad en estadio M1 y el 13% estaba en estadio IIIA (2%) o estadio IIIB (11%) y no eran candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradioterapia definitiva, según la evaluación del investigador; el 5% presentaba metástasis cerebral tratada en el inicio. El 47% de los pacientes presentaban NSCLC con TPS $\geq 50\%$ y el 53%, NSCLC con TPS del 1% al 49%.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS para los pacientes (PD-L1 con TPS $\geq 50\%$, TPS $\geq 20\%$, TPS $\geq 1\%$) aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con quimioterapia. En la Tabla 63 y en la Figura 7, se resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ y en todos los pacientes aleatorizados con TPS $\geq 1\%$.

Tabla 63: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS $\geq 1\%$ y TPS $\geq 50\%$) en KEYNOTE-042

	TPS ≥1%		TPS ≥50%	
Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=637	Quimioterapia n=637	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=299	Quimioterapia n=300
OS				
Número de eventos (%)	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana en meses (IC 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)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.81 (0.71, 0.93)		0.69 (0.56, 0.85)	
Valor de p†	0.0036		0.0006	
PFS				
Número de eventos (%)	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana en meses (IC 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)
Índice de riesgos*.‡ (IC del 95%)	1.07 (0.94, 1.21)		0.82 (0.68, 0.99)	
Valor de p†	-‡		NS§	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR‡ (IC 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%

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado; en comparación con un límite de valor de p de 0.0291.

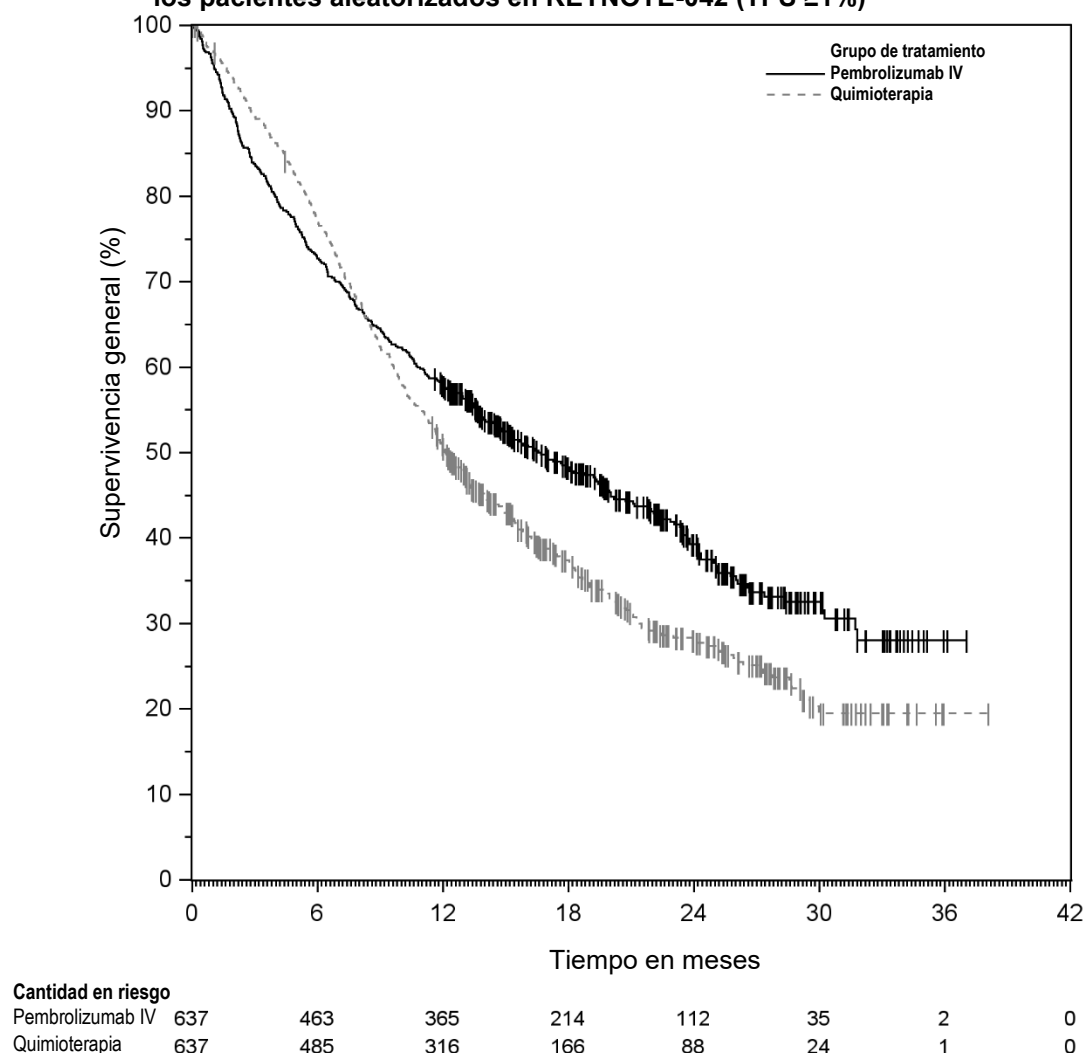
‡ No se evaluó la significancia estadística como resultado del procedimiento de prueba secuencial de los criterios de valoración secundarios.

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

¶ Según lo observado en la duración de la respuesta.

Los datos obtenidos de las mediciones de resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con NSCLC con PD-L1 TPS $\geq 20\%$ fueron intermedios entre los resultados de aquellos con PD-L1 TPS $\geq 1\%$ y aquellos con PD-L1 TPS $\geq 50\%$. En un análisis de subgrupos exploratorio preespecificado para pacientes con NSCLC con TPS 1-49%, la mediana de OS fue de 13.4 meses (IC del 95%: 10.7, 18.2) para el grupo de pembrolizumab y 12.1 meses (IC del 95%: 11.0, 14.0) en el grupo de quimioterapia, con un HR de 0.92 (IC del 95%: 0.77, 1.11).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-042 (TPS $\geq 1\%$)



KEYNOTE-024

La eficacia del pembrolizumab intravenoso también se investigó en KEYNOTE-024 (NCT02142738), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo en 305 pacientes con NSCLC metastásico no tratados previamente. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, excepto porque solo fueron elegibles los pacientes con tumores que tenían una expresión de PD-L1 alta (TPS de 50% o superior), de acuerdo con un ensayo inmunohistoquímico que utilizaba el ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia basada en platino seleccionado 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 por 4 a 6 ciclos seguido de pemetrexed opcional 500 mg/m² cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- Pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas y cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas el día 1 por 4 a 6 ciclos seguido de pemetrexed opcional 500 mg/m² cada 3 semanas para pacientes con histologías 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 pembrolizumab intravenoso en el momento de progresión de la enfermedad.

La medición de resultados de eficacia principal fue 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 fueron la OS y 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.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 65 años (rango: de 33 a 90), 54% de 65 años o más; 61% hombres; 82% blancos y 15% asiáticos; el 65% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 18% con histología escamosa, el 82% con histología no escamosa y el 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Un total de 66 pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron pembrolizumab intravenoso en el momento de progresión de la enfermedad.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa tanto en la PFS como en la OS en pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con la quimioterapia. En la Tabla 64 y en la Figura 8 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-024.

Tabla 64: Resultados de eficacia en KEYNOTE-024

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%) [†]	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.60 (0.41, 0.89)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.005 [‡]	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 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+)

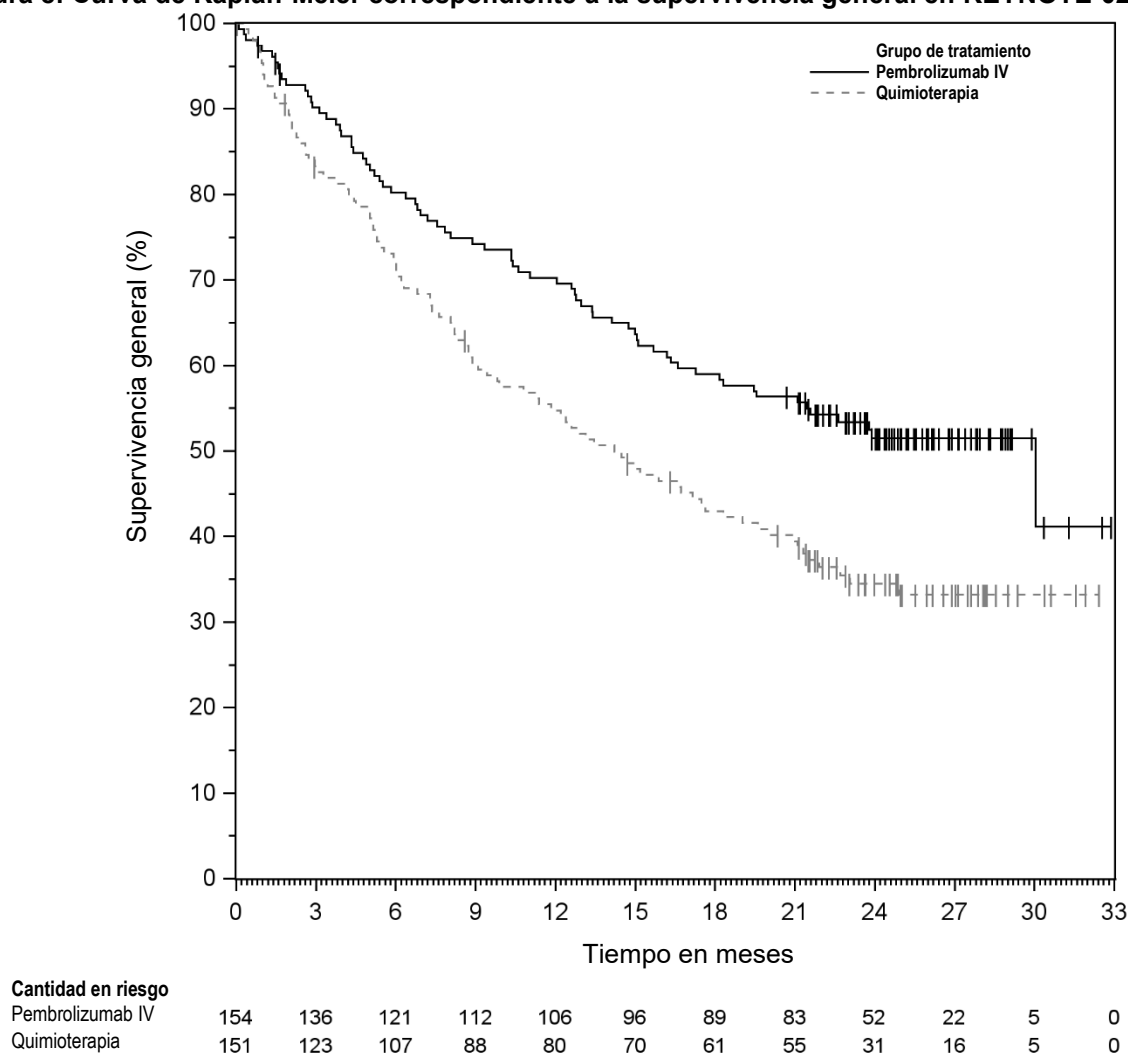
* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado para el análisis provisorio.

[†] Basado en el análisis de OS especificado por el protocolo de 169 eventos, que se presentaron 14 meses después del análisis provisorio.

[‡] El valor de p se compara con 0.0118 del valor asignado a alfa para este análisis provisorio.

NA = no se alcanzó

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-024*



Basado en el análisis de OS especificado por el protocolo de 169 eventos, que se presentaron 14 meses después del análisis provisorio.

NSCLC previamente tratado con expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%)

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-010 (NCT01905657), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo realizado en 1033 pacientes con NSCLC metastásico que había progresado después de quimioterapia con platino y, si correspondía, terapia dirigida para aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. Los pacientes elegibles tenían expresión de PD-L1 con TPS de 1% o mayor de acuerdo con un ensayo inmunohistoquímico que utilizaba el ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune, con una afección médica que requiriera 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 $\geq$ 50% frente a expresión de PD-L1 con TPS = 1% al 49%), estado funcional según la escala ECOG (0 frente a 1) y región geográfica (Asia Oriental frente a otras regiones diferentes a Asia Oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir pembrolizumab intravenoso en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o de 10 mg/kg cada 3 semanas o docetaxel intravenoso en dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas hasta que se presentara toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes aleatorizados a pembrolizumab intravenoso podían continuar hasta la progresión de la enfermedad que fuera sintomática, fuera de progresión rápida, requiriera intervención urgente, se presentara con un

deterioro del estado general o se confirmara la progresión a las 4 a 6 semanas con estudios de imágenes repetidos, o durante un máximo de 24 meses sin progresión 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 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 el subgrupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ y en la población general con TPS $\geq 1\%$. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR en el subgrupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ y en la población general con TPS $\geq 1\%$.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 63 años (rango: de 20 a 88), 42% de 65 años o más; 61% hombres; 72% blancos y 21% asiáticos; el 66% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 43% tenía alta expresión de tumor PD-L1; el 21% tenía histología escamosa, el 70% tenía histología no escamosa y el 8% tenía histología mixta, otra o desconocida; 91% enfermedad metastásica (M1); 15% con antecedentes de metástasis cerebral; el 8% con aberraciones genómica de EGFR y el 1% con aberraciones genómicas de ALK. 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 $\geq 50\%$ y en todos los pacientes, respectivamente.

Tabla 65: Resultados de eficacia del subgrupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ en KEYNOTE-010

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg cada 3 semanas n=139	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Índice de riesgos* (IC 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 [†] (IC 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+)

* Índice de riesgos (pembrolizumab intravenoso comparado con docetaxel) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[†] Todas las respuestas fueron parciales.

NA = no se alcanzó

Tabla 66: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥1%) en KEYNOTE-010

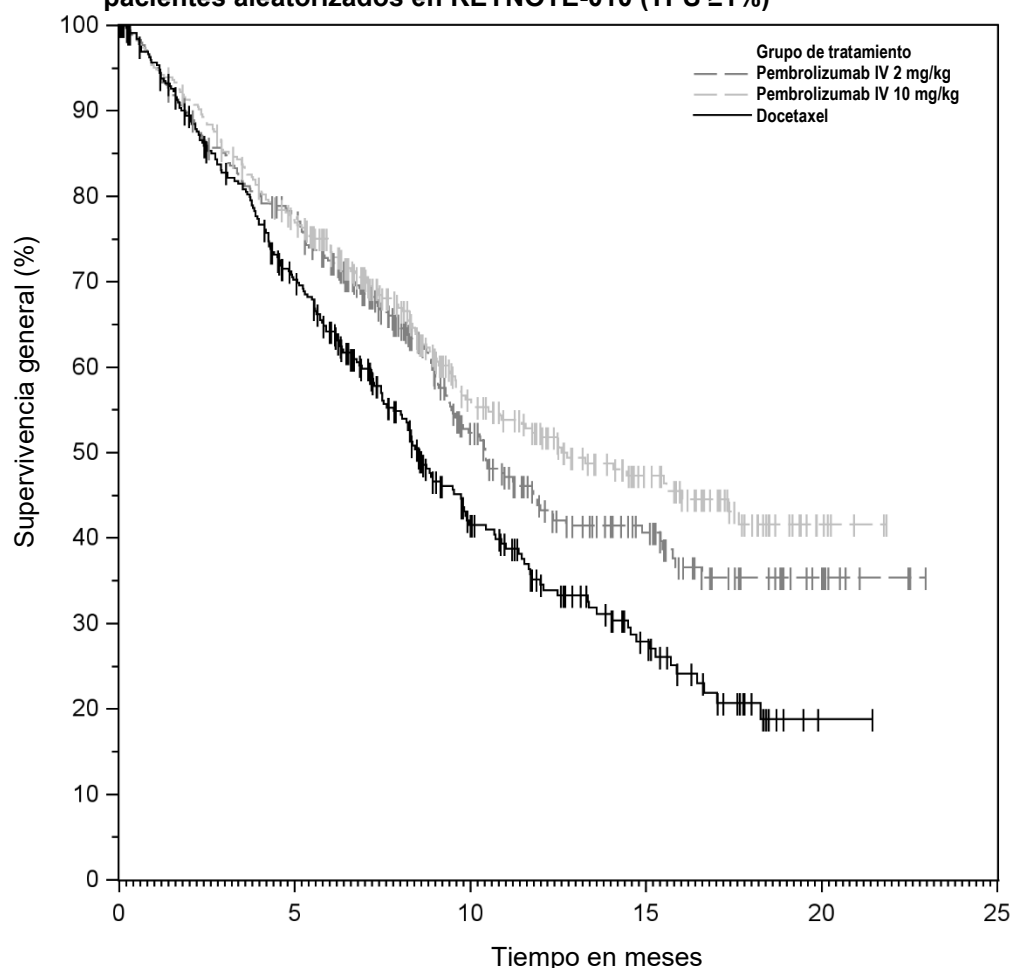
Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg cada 3 semanas n=344	Pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 3 semanas n=346	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=343
OS			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Índice de riesgos* (IC 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 [†] (IC 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+)

* Índice de riesgos (pembrolizumab intravenoso comparado con docetaxel) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Todas las respuestas fueron parciales.

NA = no se alcanzó

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS $\geq 1\%$)



Cantidad en riesgo						
Pembrolizumab IV 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab IV 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docetaxel	343	212	79	33	1	0

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del NSCLC resecable

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con pembrolizumab intravenoso 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 estadio II, IIIA o IIIB (N2) resecable y no tratado previamente conforme la 8.ª edición del AJCC. Se inscribió a los pacientes 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 frente a III), la expresión de PD-L1 en el tumor (TPS $\geq 50\%$ o $< 50\%$), la histología (escamosa frente a no escamosa) y la región geográfica (Asia Oriental frente a otras regiones diferentes a Asia Oriental).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Tratamiento del Grupo A: pembrolizumab intravenoso neoadyuvante 200 mg el día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² el día 1 o gemcitabina 1000 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 4 ciclos. Dentro de las 4 a 12 semanas posteriores a la cirugía, se administraron 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 1000 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 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 pembrolizumab intravenoso o placebo continuó hasta completar el tratamiento (17 ciclos), progresión de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva, enfermedad recurrente en la fase adyuvante, progresión 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 pembrolizumab intravenoso en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la OS y la supervivencia sin 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: de 26 a 83); 45% de 65 años o más y 7% de 75 años o más; 71% hombres; 61% blancos, 31% asiáticos, 2% negros, 4% raza no informada; 9% hispanos o latinos; el 63% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 37% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 30% tenía enfermedad en estadio II y el 70% tenía enfermedad en estadio III; el 33% tenía TPS ≥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 Asia Oriental.

El 81% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia que contiene platino seguida de pembrolizumab intravenoso 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	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia/pembrolizumab intravenoso 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.

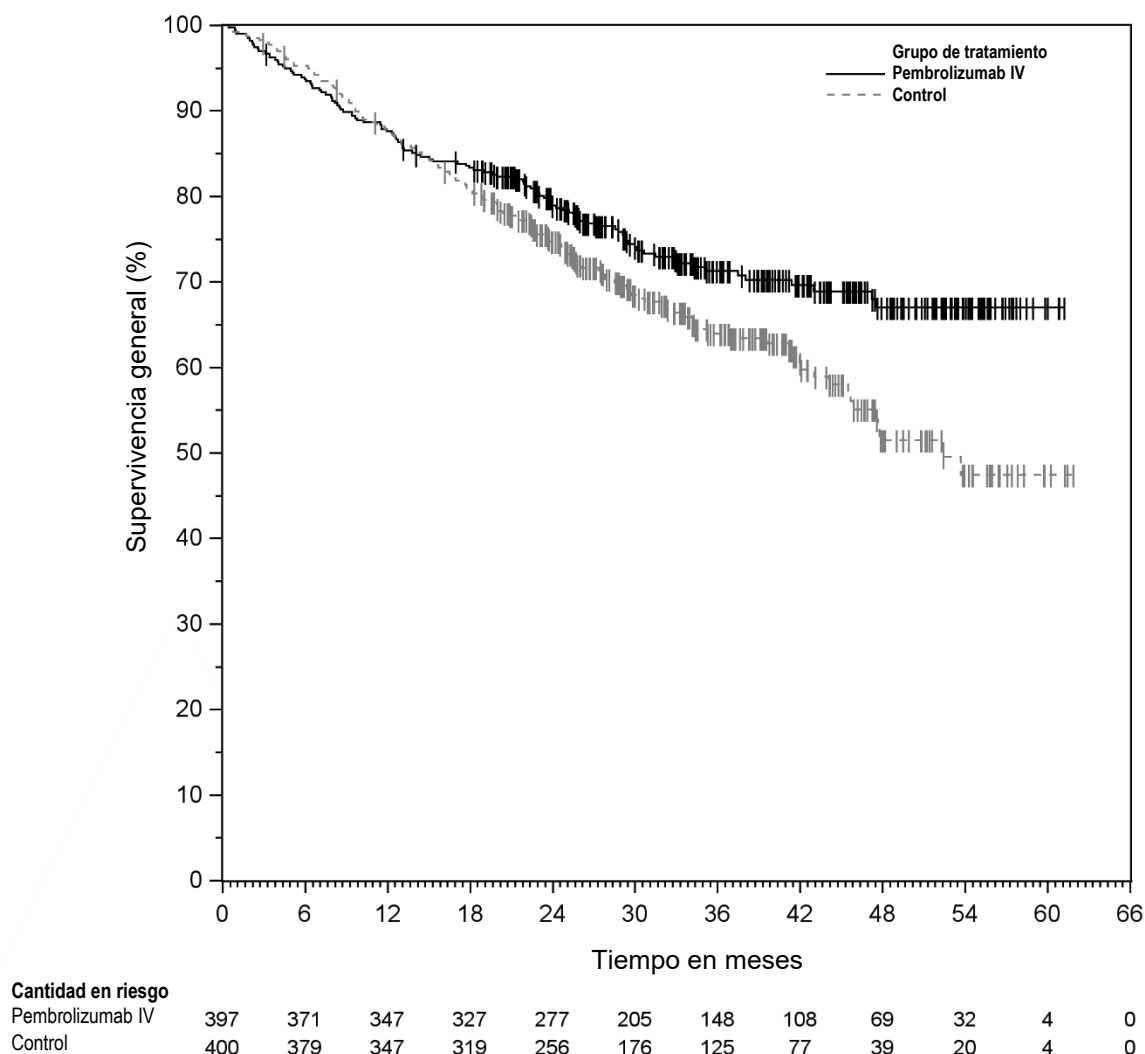
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

§ En comparación con un límite de valor de 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% frente a 4.0%; $p < 0.0001$) y la tasa de mPR (30.2% frente a 11.0%; $p < 0.0001$).

Tratamiento adyuvante del NSCLC resecado

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-091 (NCT02504372), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo realizado en 1177 pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA completamente resecado, según la séptima edición del AJCC. Los pacientes no habían recibido radioterapia o quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia adyuvante por un máximo de 4 ciclos fue opcional. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa, que estaban tomando agentes inmunosupresores crónicos o que tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis. La aleatorización se estratificó por estadio (IB, II o IIIA), recepción de quimioterapia adyuvante (sí o no), estado de PD-L1 (TPS $< 1\%$ [negativo], TPS 1-49% o TPS $\geq 50\%$) y región geográfica (Europa Occidental, Europa Oriental, Asia o el resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de pembrolizumab o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1 a criterio del investigador, toxicidad inaceptable o por un máximo de un año. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 12 semanas durante el primer año, cada 6 meses durante los años 2 a 3 y, luego, una vez al año hasta el año 5. Después del año 5, se realizaron imágenes según el estándar de atención local. La medición de resultados de eficacia principal fue la supervivencia sin enfermedad (DFS) evaluada por el investigador. Una medición de resultados de eficacia adicional fue la supervivencia general.

De 1177 pacientes aleatorizados, 1010 (86%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de la resección. Entre estos 1010 pacientes inscritos, la edad media fue de 64 años (rango: de 35 a 84), 49% de 65 años o más; 68% hombres; 77% blancos, 18% asiáticos; 86% fumadores actuales o exfumadores; el 39% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 11% tenía enfermedad en estadio IB, el 57% estaba en estadio II y el 31% tenía enfermedad 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% eran 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 primario: demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS en la población general de los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con los pacientes aleatorizados al grupo de placebo. En un análisis exploratorio de subgrupos de los 167 pacientes (14%) que no recibieron quimioterapia adyuvante, el índice de riesgos de DFS fue de 1.25 (IC del 95%: 0.76, 2.05). Los resultados de OS no fueron concluyentes, con solo el 42% de eventos de OS especificados previamente en la población general.

En la Tabla 68 y la Figura 11, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-091 en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

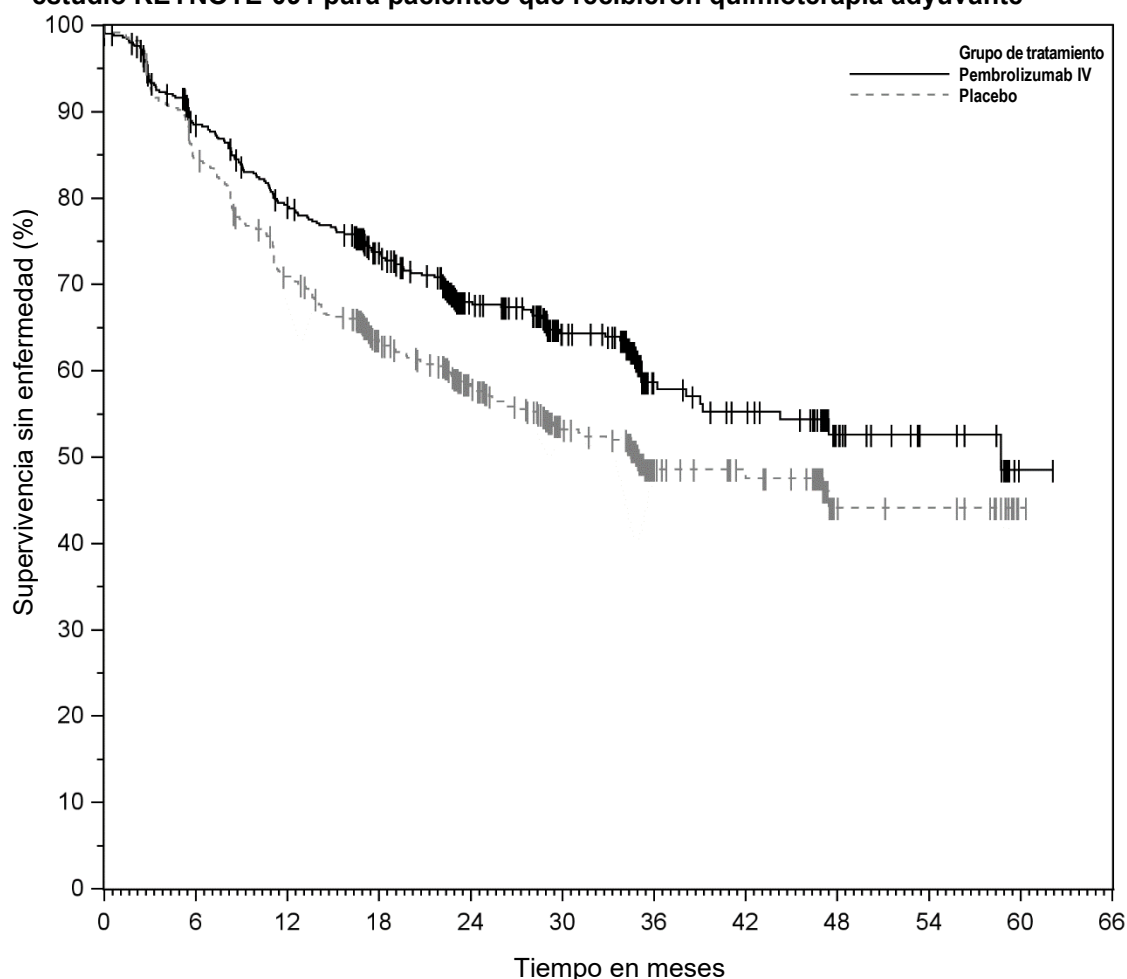
Tabla 68: Resultados de eficacia de KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=506	Placebo n=504
DFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	177 (35%)	231 (46%)
Mediana en meses (IC del 95%)	58.7 (39.2, NA)	34.9 (28.6, NA)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.73 (0.60, 0.89)	

* Basado en el modelo de regresión de Cox univariable estratificado.

NA = no se alcanzó

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin enfermedad en el estudio KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante



Cantidad en riesgo												
Pembrolizumab IV	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

14.4 Mesotelioma pleural maligno

Tratamiento de primera línea para el mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico no resecable con pemetrexed y quimioterapia con platino

La eficacia de pembrolizumab intravenoso en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-483 (NCT02784171), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control 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. Se inscribió a los pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 3 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. 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:

- Pembrolizumab intravenoso 200 mg con pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o AUC de carboplatino 5-6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 6 ciclos, seguido de pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas.

- Pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o AUC de carboplatino 5-6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 6 ciclos.

El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad, según lo determinado por el investigador, de acuerdo con RECIST versión 1.1 modificados para mesotelioma (mRECIST), toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado del tumor cada 6 semanas durante 18 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces. La medición de resultados de eficacia principal fue la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, según lo evaluado por una BICR, conforme a 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 aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia en comparación con pacientes aleatorizados 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	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia con platino (n = 222)	Pemetrexed Quimioterapia con platino (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 objetiva		
% 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)

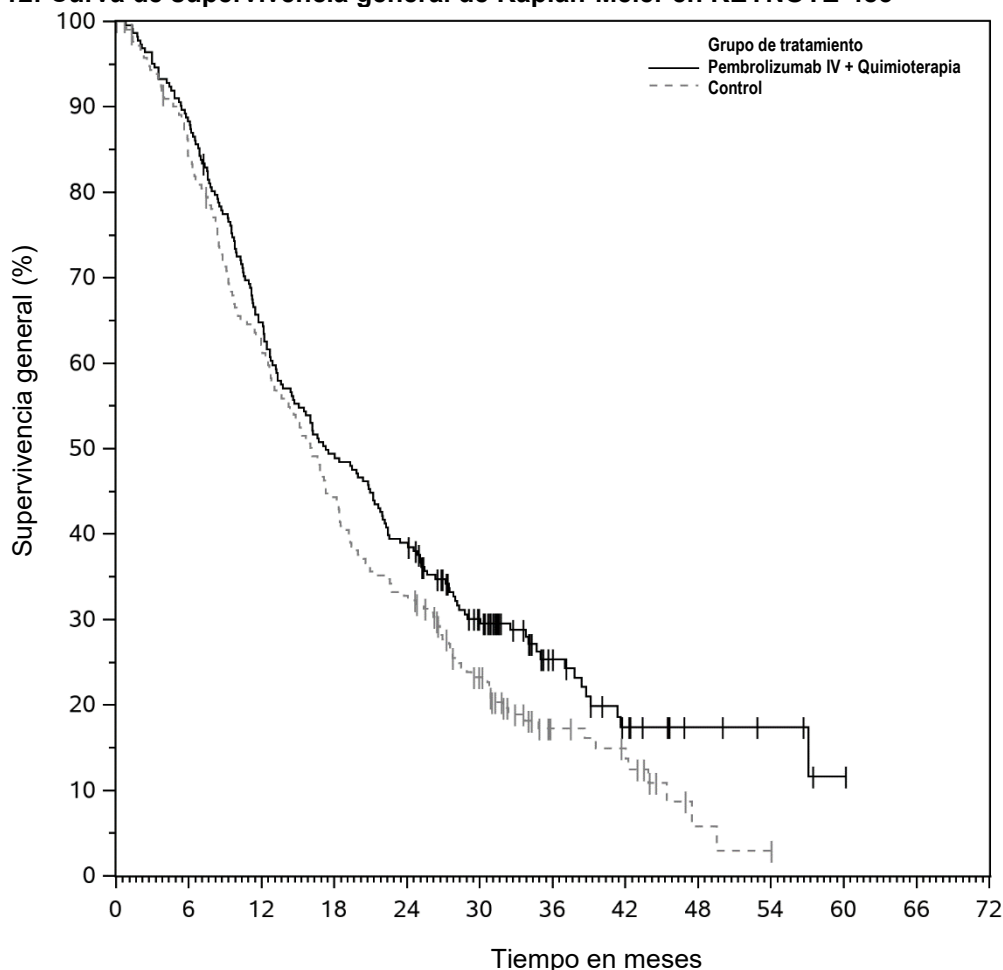
* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

‡ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado según el subtipo histológico en el 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 pembrolizumab intravenoso; n = 63 para pacientes en el grupo de quimioterapia.

Figura 12: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-483



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + Quimioterapia	222	196	143	109	86	54	25	13	6	4	1	0	0
Control	218	176	128	92	68	40	16	12	2	1	0	0	0

En un análisis exploratorio especificado previamente según la histología, el subgrupo de pacientes con histología epitelioide ($n = 345$), el índice de riesgos (HR) para la OS fue de 0.89 (IC del 95%: 0.70, 1.13), con una mediana de OS de 19.8 meses en el caso de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia y de 18.2 meses en el caso de quimioterapia sola. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelioide ($n = 95$), el índice de riesgos de la OS fue de 0.57 (IC del 95%: 0.36, 0.89), con una mediana de OS de 12.3 meses en el caso de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia y de 8.2 meses en el caso de quimioterapia sola.

14.5 Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de HNSCC localmente avanzado para tumores que expresan PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-689 (NCT02358031), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con tratamiento activo realizado en 714 pacientes con carcinoma espinocelular de cabeza y cuello resecable localmente avanzado (estadio III-IVA) [AJCC, 8.^a edición]. 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 sitio del tumor primario (orofaringe y cavidad oral

vs. laringe vs. hipofaringe), estadio del tumor (III vs. IVA) y estado de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$) según el ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso neoadyuvante 200 mg durante 2 ciclos antes de la resección quirúrgica. Dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía, 3 ciclos de pembrolizumab intravenoso adyuvante 200 mg cada 3 semanas en combinación con radioterapia (RT) con o sin 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m² cada 3 semanas. A esto le siguió pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas durante hasta 12 ciclos.
- Sin tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía: Dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía, radioterapia adyuvante con o sin 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m² concurrente cada 3 semanas.

En ambos brazos de tratamiento, los pacientes recibieron cisplatino con RT adyuvante si había características patológicas de alto riesgo (es decir, márgenes positivos < 1 mm o extensión extranodal) presentes en la cirugía.

El tratamiento con pembrolizumab intravenosos continuó hasta la progresión de la enfermedad de acuerdo con RECIST v1.1 por BICR durante la fase neoadyuvante que impidió la cirugía, la recurrencia local o metastásica durante la fase adyuvante, la finalización del tratamiento o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó antes de la cirugía en la semana 6 en la fase neoadyuvante. Tras el inicio de la fase adyuvante, se realizó una evaluación del estado del tumor 12 semanas después de finalizar la RT con o sin tratamiento con cisplatino y luego cada 3 meses hasta el final del año 3; luego cada 6 meses hasta el final del año 5.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de pembrolizumab intravenoso en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

La principal medida de resultados de eficacia fue la EFS según BICR, definida 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, progresión o recurrencia de la enfermedad local o a distancia, o muerte debido a cualquier causa. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la mPR evaluada por BICR y la OS.

Las características demográficas y basales de los 682 pacientes con expresión de PD-L1 de CPS ≥ 1 fueron: edad media de 60 años (rango: 22 a 87 años), 33% de 65 años o más; 79% hombres; 78% blancos, 13% asiáticos y 2.5% negros o afroamericanos, 14% hispanos o latinos; 43% tenía un PS según la escala del ECOG de 1 y 79% eran fumadores o exfumadores. El cuatro por ciento de los tumores de los pacientes eran positivos para el VPH, el 26% tenía enfermedad en estadio III y el 74% tenía enfermedad en estadio IVA. El sesenta y ocho por ciento de los tumores de los pacientes tenían expresión de PD-L1 de CPS ≥ 10 .

El ochenta y ocho por ciento de los pacientes recibieron cirugía definitiva tanto en el grupo pembrolizumab intravenoso como en el grupo SOC.

El setenta y seis por ciento de los pacientes en el grupo de pembrolizumab intravenoso y el 78 por ciento de los pacientes en el grupo de tratamiento estándar comenzaron la fase de radiación del tratamiento. En el grupo de pembrolizumab intravenoso, el 35% de los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso y cisplatino con RT concurrente, el 57% de los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso solo con RT concurrente, el 3% de los pacientes recibieron cisplatino solo con RT concurrente, el 5% de los pacientes recibieron RT sola y un paciente (0.4%) recibió pembrolizumab intravenoso solo sin RT concurrente. En el grupo SOC, el 52% de los pacientes recibieron cisplatino con RT concurrente, mientras que el 48% de los pacientes recibieron RT sola.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS para los pacientes asignados aleatoriamente al grupo pembrolizumab intravenoso en comparación con aquellos asignados aleatoriamente al grupo SOC en el primer análisis provisional preespecificado. En la Tabla 70 y la Figura 13 se resumen los resultados de eficacia en KEYNOTE-689 para pacientes con HNSCC CPS ≥ 1 .

Tabla 70: Resultados de eficacia de pembrolizumab intravenoso perioperatorio con RT adyuvante con o sin cisplatino en pacientes con HNSCC ≥ 1 en KEYNOTE-689

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con RT con o sin cisplatino n=347	RT con o sin cisplatino n=335
EFS		
Cantidad de eventos, n (%)	128 (37%)	156 (47%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	59.7 (37.9, NA)	29.6 (19.5, 41.9)
Índice de riesgos† (IC del 95 %)	0.70 (0.55, 0.89)	
Valor de p‡	0.00140	

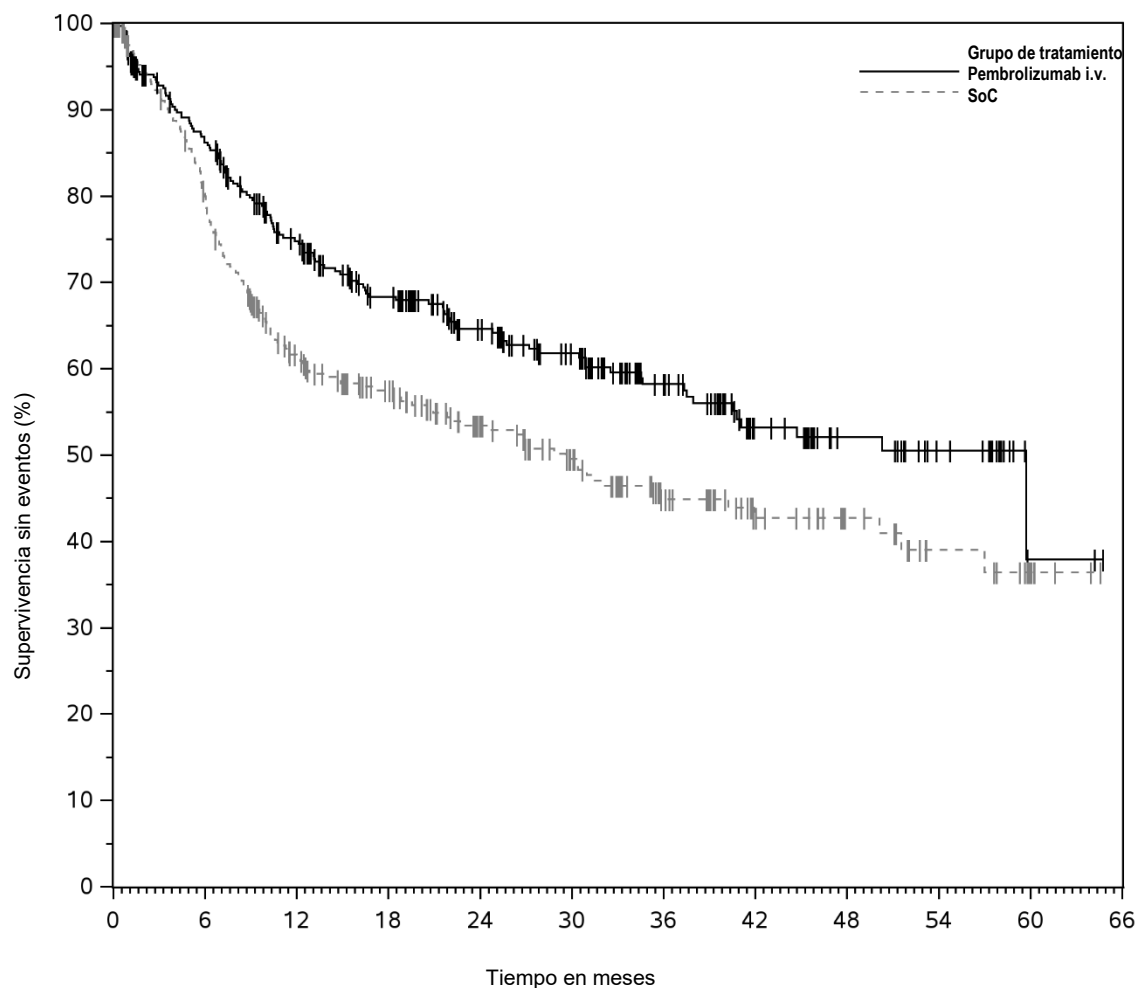
* A partir del método de producto-límite (Kaplan-Meier) para datos censurados.

† Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de vínculos con el tratamiento como covariable estratificado por sitio del tumor primario y estadio del tumor.

‡ Valor de p unilateral basado en la prueba de orden logarítmico estratificado por sitio del tumor primario y estadio del tumor. En comparación con un límite de valor de p unilateral de 0.0124

NA = no se alcanzó

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin eventos del pembrolizumab intravenoso en pacientes con HNSCC CPS ≥ 1 en KEYNOTE-689



Número en riesgo											
Pembrolizumab i.v. 347	274	220	181	147	122	83	51	33	21	2	0
SoC 335	245	170	140	104	82	56	36	25	15	7	0

Si bien los resultados de OS no estaban maduros en este análisis provisional, con un 76% de eventos de OS preespecificados en la población CPS ≥ 1 , no se observó ninguna tendencia hacia un perjuicio.

Tumores hipofaríngeos

En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes con tumores hipofaríngeos PD-L1 positivos (CPS ≥ 1) que fueron aleatorizados (n = 51), el HR de la EFS fue de 2.28 (CI del 95%: 0.79, 6.56). Entre estos pacientes, 23 pacientes del grupo pembrolizumab intravenoso recibieron cirugía, de los cuales 17 pacientes (74%) tuvieron resecciones R0. En el grupo SOC, 23 pacientes recibieron cirugía, de los cuales 20 (87%) tuvieron resecciones R0.

Tumores de la cavidad oral, orofaríngeos y laríngeos

En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes con tumores de cavidad oral, orofaríngeos y laríngeos PD-L1 positivos (CPS ≥ 1) que recibieron cirugía (n = 555), el 91% de los pacientes del grupo pembrolizumab intravenoso tuvieron resecciones R0, mientras que el 85% de los pacientes del grupo SOC tuvieron resecciones R0.

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

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-048 (NCT02358031), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo realizado en 882 pacientes con HNSCC que no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad metastásica o con enfermedad recurrente que se consideraban incurables con terapias locales. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera terapia sistémica en el plazo de los dos años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 del tumor (TPS $\geq 50\%$ o $< 50\%$) según el ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3, el estado de HPV según p16 IHC (positivo o negativo) y el estado funcional según la escala ECOG (0 o 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas
- Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas, 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 infusión intravenosa continua durante 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 pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso después de la progresión 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 y, 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 ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 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 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), 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: edad media de 61 años (rango: de 20 a 94), 36% de 65 años o más; 83% hombres; 73% blancos, 20% asiáticos y 2.4% negros; el 61% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 79% eran fumadores actuales o exfumadores. El 22% de los tumores de los pacientes fueron positivos para HPV, el 23% tenía PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ y el 95% tenía

enfermedad en estadio IV (19% en estadio IVA, 6% en estadio IVB y 70% en estadio IVC). 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos aleatorizados para recibir cetuximab en combinación con quimioterapia, en un análisis provisorio especificado previamente en la población general. En la Tabla 71 y en la Figura 14, se resumen los resultados de eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia.

Tabla 71: Resultados de eficacia* para pembrolizumab intravenoso más platino/fluorouracilo en KEYNOTE-048

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
Índice de riesgos [†] (IC 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 (IC del 95%)	4.9 (4.7, 6.0)	5.1 (4.9, 6.0)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.92 (0.77, 1.10)	
Valor de p [‡]	0.3394	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [§] (IC del 95%)	36% (30.0, 41.5)	36% (30.7, 42.3)
Tasa de respuesta completa	6%	3%
Tasa de respuesta parcial	30%	33%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6.7 (1.6+, 30.4+)	4.3 (1.2+, 27.9+)

* Resultados de un análisis provisorio especificado previamente.

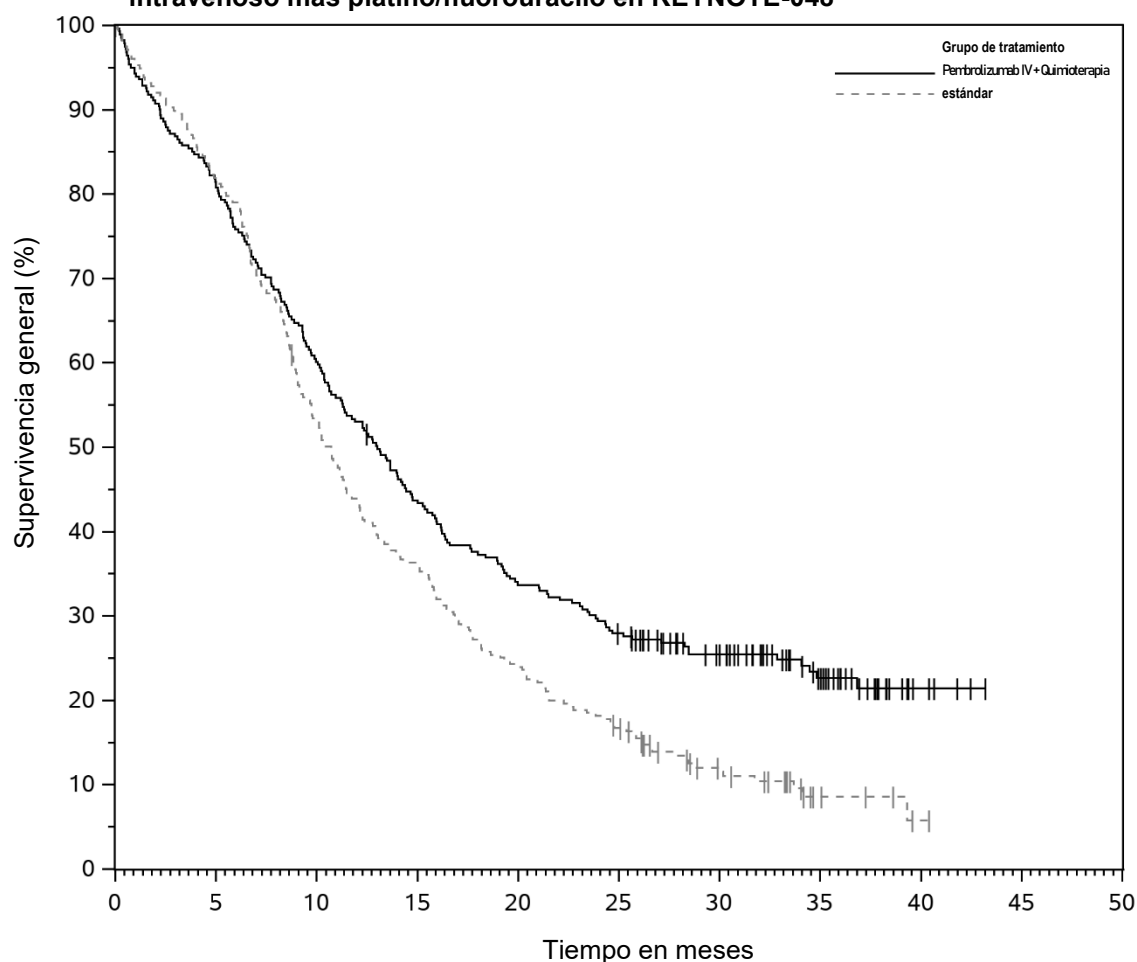
[†] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[‡] Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

[§] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

En el análisis de OS final especificado previamente para la población ITT, el índice de riesgos fue 0.72 (IC del 95%: 0.60, 0.87). Además, KEYNOTE-048 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los subgrupos de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (HR = 0.65, IC del 95%: 0.53, 0.80) y CPS ≥ 20 (HR = 0.60, IC del 95%: 0.45, 0.82).

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general con pembrolizumab intravenoso más platino/fluorouracilo en KEYNOTE-048*



Cantidad en riesgo											
Pembrolizumab IV + Quimioterapia	281	227	169	122	94	77	55	29	5	0	0
estándar	278	227	147	100	66	45	23	6	1	0	0

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

Tratamiento de primera línea de HNSCC metastásico o no resecable recurrente para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) como agente único

El ensayo también demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso como agente único en comparación con aquellos aleatorizados al grupo de cetuximab en combinación con quimioterapia en un análisis provisorio especificado previamente. En el momento de los análisis provisorios y finales, no hubo diferencias significativas en la supervivencia general entre el grupo de pembrolizumab intravenoso como agente único y el grupo de control para la población general.

En la Tabla 72, se resumen los resultados de eficacia de pembrolizumab intravenoso como agente único en los subgrupos de pacientes con HNSCC con CPS ≥ 1 y HNSCC con CPS ≥ 20 . En la Figura 15, se resumen los resultados de la OS en el subgrupo de pacientes con HNSCC con CPS ≥ 1 .

Tabla 72: Resultados de eficacia* de pembrolizumab intravenoso como agente único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20)

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

* Resultados de un análisis provisorio especificado previamente.

[†] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

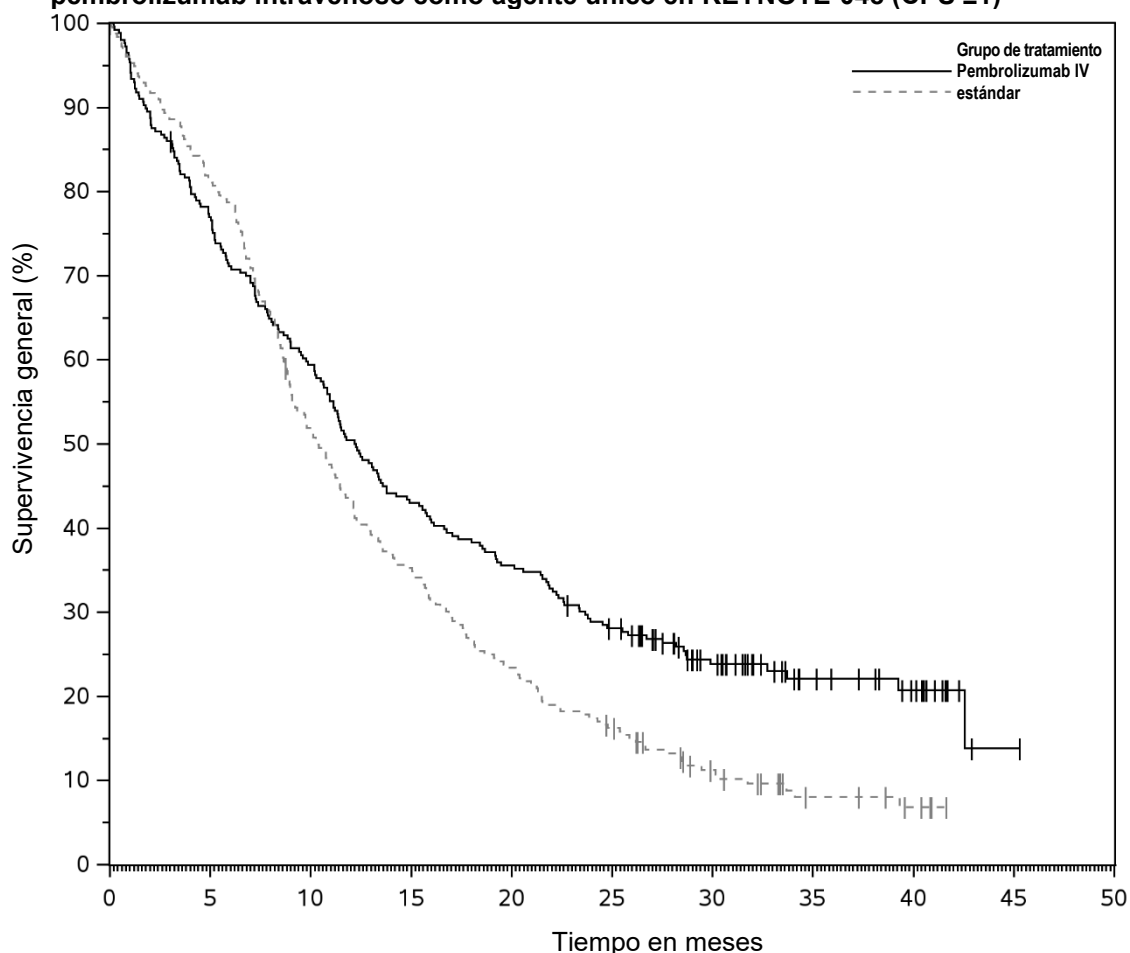
[‡] Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

[§] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

En el análisis final de supervivencia general especificado previamente que comparó pembrolizumab intravenoso como agente único con cetuximab en combinación con quimioterapia, el índice de riesgos para el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 fue de 0.74 (IC del 95%: 0.61, 0.90) y el índice de riesgos para el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 20 fue de 0.58 (IC del 95%: 0.44, 0.78).

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

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general del pembrolizumab intravenoso como agente único en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1)*



<u>Cantidad en riesgo</u>											
Pembrolizumab IV	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
estándar	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

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

HNSCC recurrente o metastásico tratado previamente

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-012 (NCT01848834), un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de múltiples cohortes que incluyó a 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino administrada para el HNSCC recurrente o metastásico, o después de la quimioterapia con platino administrada como parte de la terapia de inducción, concurrente o adyuvante. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune, una afección médica que requiriera inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o un estado funcional según la escala ECOG ≥ 2 .

Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 53) o 200 mg cada 3 semanas (n = 121) hasta alcanzar toxicidad inaceptable o hasta la progresión de la enfermedad que fuera sintomática, de progresión 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 progresión de la enfermedad recibieron tratamiento por un máximo de 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para la progresión de la enfermedad posterior y administrarse durante 1 año adicional como máximo. Se realizó la evaluación del estado del tumor

cada 8 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia principales 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: mediana de edad de 60 años, 32% tenía 65 años o más, 82% hombres, 75% blancos, 16% asiáticos y 6% negros; el 87% tenía enfermedad en estadio M1; el 33% tenía tumores positivos para HPV; el 63% había recibido cetuximab previamente; el 29% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 71% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; y el número de la mediana de terapias de primera línea administradas para el tratamiento de HNSCC fue de 2.

La ORR fue del 16% (IC del 95%: 11, 22) con una tasa de respuesta completa del 5%. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 8.9 meses. Entre los 28 pacientes que respondieron, no se había alcanzado la mediana de DoR (rango: de 2.4+ a 27.7+ meses), con 23 pacientes que tuvieron respuestas de 6 meses o más. La ORR y la DoR fueron similares, al margen del régimen de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas) o el estado de HPV.

14.6 Cáncer urotelial

En combinación con enfortumab vedotin para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial

La eficacia de pembrolizumab intravenoso 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

- Pembrolizumab intravenoso 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. Se administró pembrolizumab intravenoso 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 pembrolizumab intravenosa 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: de 22 a 91); el 77% eran hombres; el 67% 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 85% de los pacientes tenían histología de carcinoma urotelial (UC), incluido el 6% con UC con diferenciación escamosa mixta y el 2% con UC 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 pembrolizumab intravenoso 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 73 y en las Figuras 16 y 17, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-A39.

Tabla 73: Resultados de eficacia en KEYNOTE-A39

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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, NA)	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 [§] % (IC del 95%)	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 pembrolizumab intravenoso 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 Mantel-Haenszel estratificada por expresión de PD-L1, elegibilidad para cisplatino y metástasis en hígado

NA = no se alcanzó

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-A39

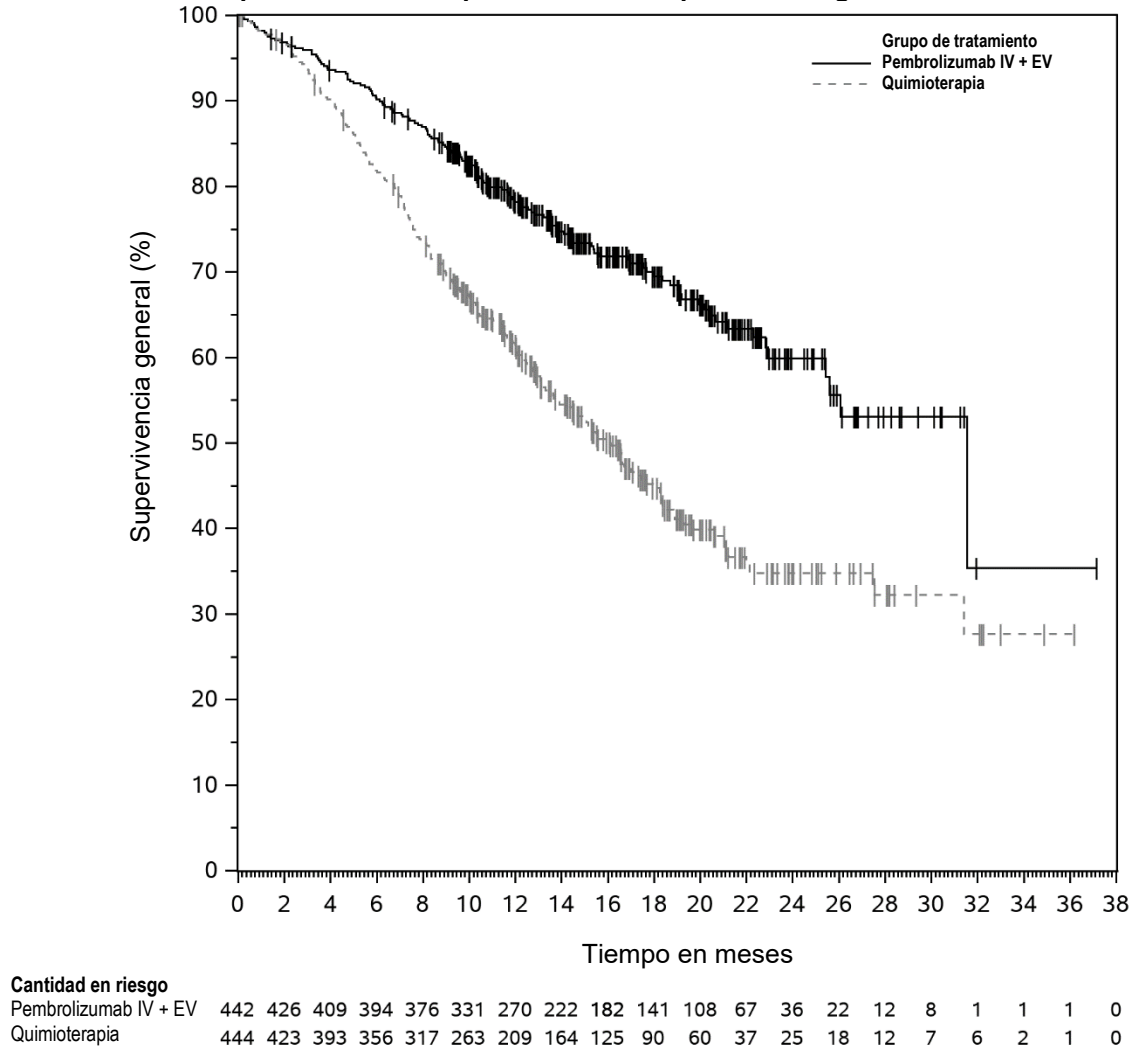
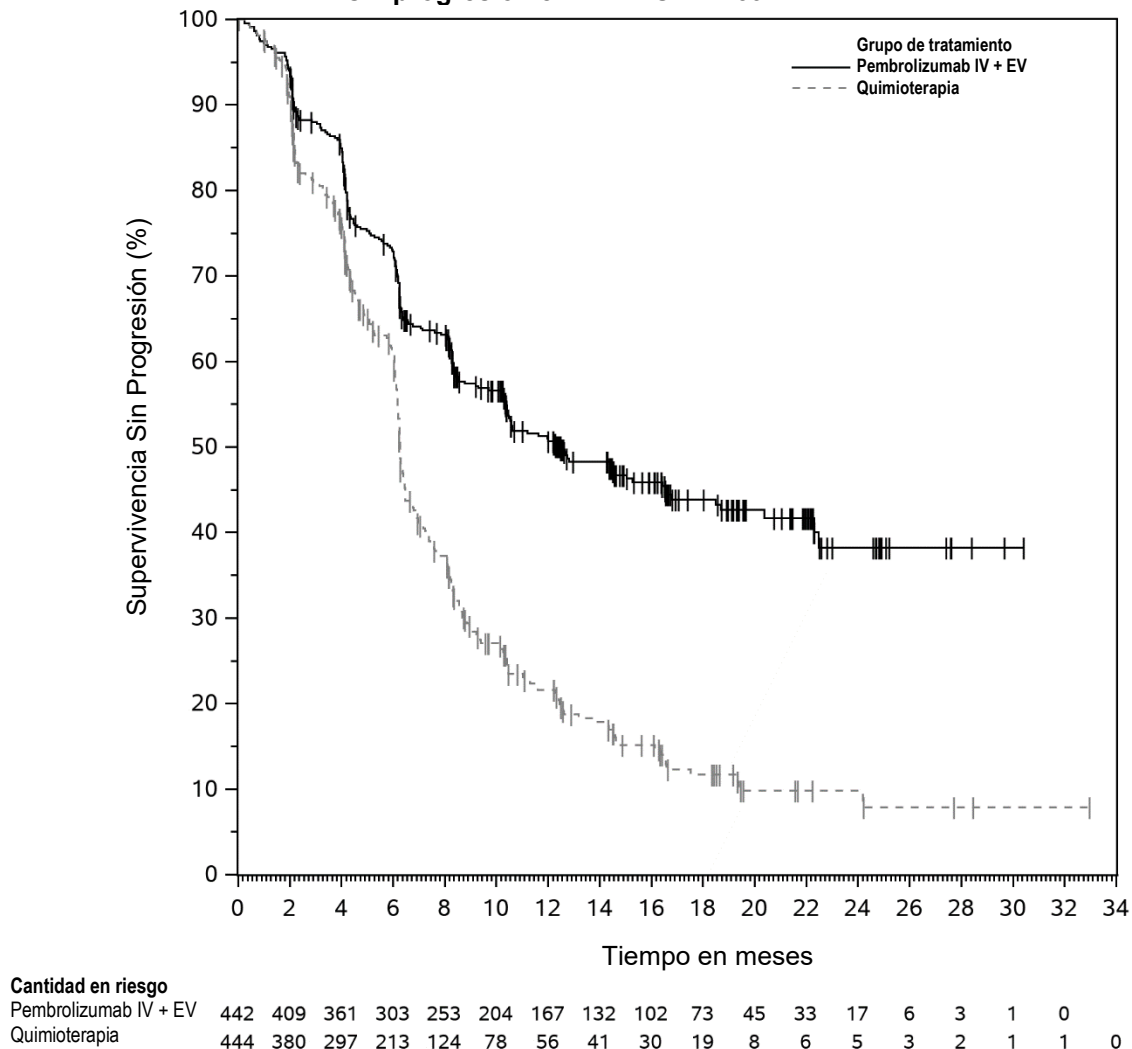


Figura 17: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-A39



En combinación con enfortumab vedotin para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial no elegibles para cisplatino

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin se evaluó en KEYNOTE-869 (NCT03288545), un estudio abierto de múltiples cohortes (cohorte de aumento de dosis, cohorte A, cohorte K) en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para quimioterapia con cisplatino y no habían recibido terapia sistémica previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se excluyó de participar en el estudio a 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) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

Los pacientes en la cohorte de aumento de dosis ($n = 5$), en la cohorte A ($n = 40$) y en la cohorte K ($n = 76$) recibieron enfortumab vedotin en dosis de 1.25 mg/kg como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, seguido de pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg como infusión intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días, durante 30 minutos, aproximadamente, después de la administración de enfortumab vedotin. Se trató a los pacientes hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Un total de 121 pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin. La mediana de edad fue de 71 años (rango: de 51 a 91); 74% hombres; 85% blancos, 5% negros, 4% asiáticos y 6% eran otros, desconocidos o no informados. El 10% de los pacientes eran hispanos o latinos. El 45% de los pacientes tenían una escala de estado funcional ECOG de 1 y el 15% tenía una escala de estado funcional ECOG de 2. El 45% de los pacientes tenían una HbA1c basal documentada <5.7%. Las razones para no ser elegibles para recibir cisplatino fueron las siguientes: 60% con un aclaramiento de creatinina basal de 30 a 59 ml/min, 10% con estado funcional según la escala ECOG de 2, 13% con pérdida de audición de grado 2 o mayor y 16% con más de un criterio de no elegibilidad para cisplatino.

Al inicio del estudio, el 97.5% de los pacientes tenían cáncer urotelial metastásico y el 2.5% de los pacientes tenían cáncer urotelial localmente avanzado. El 37% de los pacientes tenían enfermedad del tracto superior. El 84% de los pacientes tenían metástasis visceral al inicio del estudio, incluido el 22% con metástasis en hígado. El 39% de los pacientes tenían histología de 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 versión 1.1.

La mediana del tiempo de seguimiento para la cohorte de aumento de dosis + cohorte A fue de 44.7 meses (rango 0.7 a 52.4) y para la cohorte K fue de 14.8 meses (rango: 0.6 a 26.2).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 74 a continuación.

Tabla 74: Resultados de eficacia en KEYNOTE-869, cohorte de aumento de dosis combinada, cohorte A y cohorte K

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin n=121
ORR confirmada (IC del 95%)	68% (58.7, 76.0)
Tasa de respuesta completa	12%
Tasa de respuesta parcial	55%

La mediana de duración de la respuesta para la cohorte de aumento de dosis + cohorte A fue de 22.1 meses (rango: 1.0+ a 46.3+) y para la cohorte K no se alcanzó (rango: 1.2 a 24.1+).

Pacientes con carcinoma urotelial no elegibles para platino

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-052 (NCT02335424), un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo en 370 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tenían una o más comorbilidades, incluidos pacientes que no eran elegibles para ninguna quimioterapia que contuviera platino. Se excluyó del estudio a los pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las pacientes con progresión de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera de progresión rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento por un máximo de 24 meses. La evaluación de la respuesta del tumor se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, 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 ORR y la DoR, 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 características de la población del estudio fueron: edad media de 74 años; 77% hombres y 89% 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 hígado. El 50% de los pacientes tenía un valor de aclaramiento de creatinina inicial <60 ml/min, el 32% tenía un

estado funcional según la escala ECOG de 2; el 9% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 2 y un valor de aclaramiento de creatinina inicial de <60 ml/min, y el 9% tenía una o más insuficiencias cardíacas 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 pembrolizumab intravenoso fue de 11.4 meses (rango de 0.1 a 63.8 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 75.

Tabla 75: Resultados de eficacia en KEYNOTE-052

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas
	Todos los sujetos n=370
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 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+)

+ Indica respuesta constante.

Pacientes elegibles para recibir platino con carcinoma urotelial sin tratamiento previo

La eficacia del pembrolizumab intravenoso para el tratamiento de primera línea de pacientes elegibles para platino con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico se investigó en KEYNOTE-361 (NCT02853305), un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo en 1010 pacientes no tratados previamente. No se estableció la seguridad y la eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia basada en platino para pacientes no tratados previamente con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico.

En el estudio, se comparó el pembrolizumab intravenoso con o sin quimioterapia basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) con quimioterapia basada en platino sola. Entre los pacientes que recibieron pembrolizumab intravenoso más quimioterapia basada en platino, el 44% recibió cisplatino y el 56% recibió carboplatino.

El estudio no cumplió con sus mediciones de resultados de eficacia principales para mejorar la PFS o la OS en el grupo de pembrolizumab intravenoso más quimioterapia en comparación con el grupo de quimioterapia sola. No fue posible hacer una evaluación formal de los criterios de valoración de la eficacia adicionales, como la mejora de la OS en el grupo de monoterapia con pembrolizumab intravenoso.

Carcinoma urotelial previamente tratado

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-045 (NCT02256436), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1) y con control activo en 542 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia con platino o después de esta. Se excluyó del estudio a los pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas (n = 270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, 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 progresión de la enfermedad. Las pacientes con progresión de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera de progresión rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento por 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 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 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 al DoR.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 66 años (rango: de 26 a 88), 58% tenía 65 años o más; 74% hombres; 72% blancos y 23% asiáticos; el 42% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 56% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; 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 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 progresión 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 contexto 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 para recibir pembrolizumab intravenoso en comparación con ipilimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el pembrolizumab intravenoso 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 76 y en la Figura 18 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-045.

Tabla 76: Resultados de eficacia en KEYNOTE-045

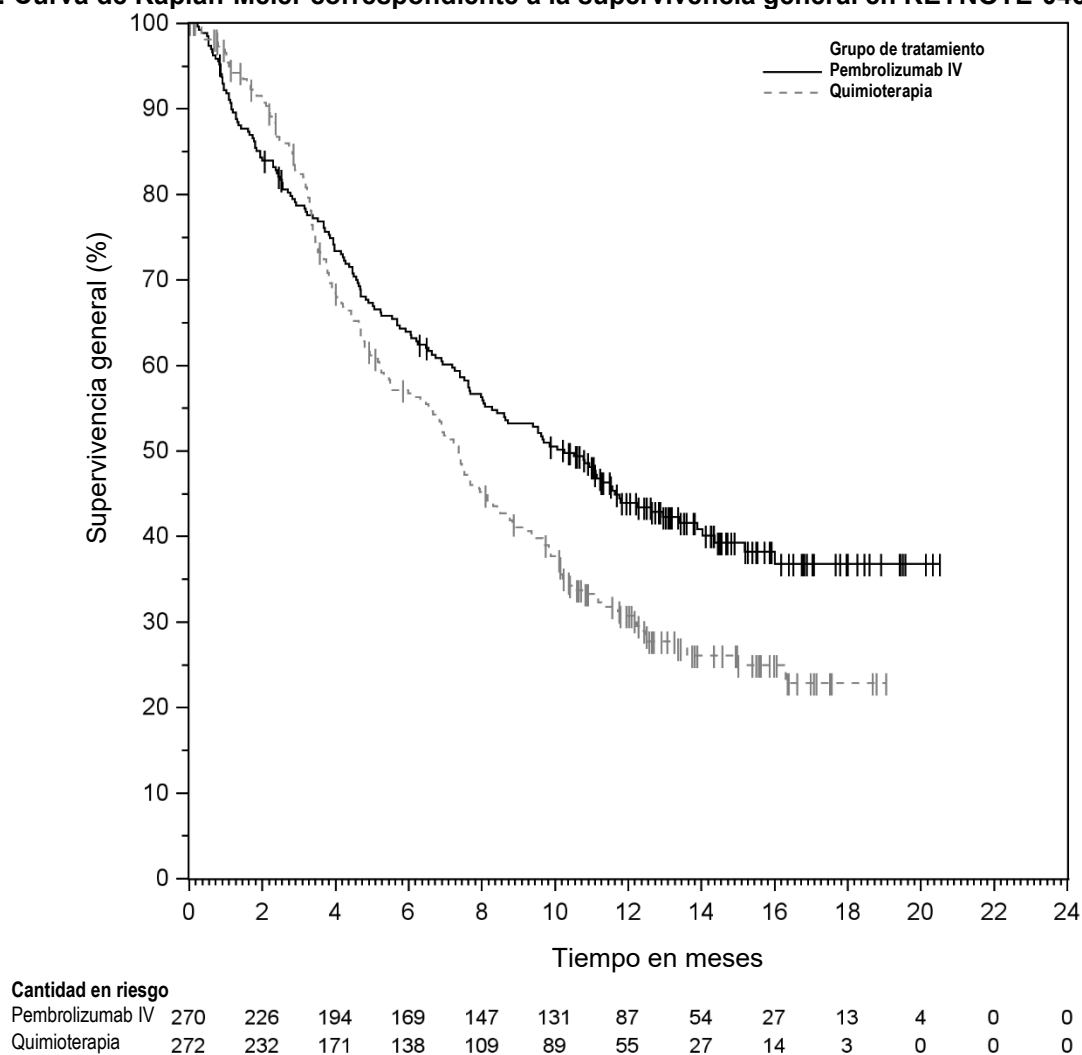
	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Muertes (%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.004	
PFS según BICR		
Eventos (%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana en meses (IC del 95%)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0.833	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 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+)

* Índice de riesgos (pembrolizumab intravenoso comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

Figura 18: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-045



Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante de Pacientes con MIBC No Elegibles para Recibir Cisplatino en Combinación con Enfortumab Vedotin

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin como tratamiento neoadyuvante y continuado después de una cistectomía radical como tratamiento adyuvante se investigó en KEYNOTE-905 (NCT03924895), un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y controlado con tratamiento activo en pacientes con MIBC no tratado previamente con histología de carcinoma urotelial predominante y que eran candidatos para cistectomía radical (RC) con disección de ganglios linfáticos pélvicos (PLND) pero no eran elegibles o rechazaron la quimioterapia basada en cisplatino. El estudio excluyó a pacientes con cáncer urotelial primario no vesical (es decir, cáncer de uréter, uretra o pelvis renal) y a aquellos con enfermedad autoinmune activa que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión.

La aleatorización se estratificó por estadio del tumor (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), elegibilidad para cisplatino (no elegible para cisplatino vs. elegible para cisplatino pero rechazado) y región geográfica (Estados Unidos vs. Unión Europea vs. Resto del mundo).

Se aleatorizó a los pacientes en 1:1 para recibir lo siguiente:

- El pembrolizumab intravenoso neoadyuvante 200 mg durante 30 minutos como infusión intravenosa el día 1 y enfortumab vedotin 1.25 mg/kg como infusión intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante 3 ciclos antes de la cirugía, seguido de pembrolizumab intravenoso adyuvante 200 mg durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 14 ciclos y enfortumab vedotin adyuvante 1.25 mg/kg los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante 6 ciclos (n = 170).
- RC inmediata y PLND sola (n = 174).

El tratamiento continuó hasta completar la medicación del estudio, la progresión de la enfermedad, la decisión de no someterse o rechazar la RC y la PLND, la recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor, incluida una TC/RMN, se realizó al inicio, dentro de las 5 semanas previas a la RC y la PLND, y a las 6 semanas posteriores a la cistectomía radical. Después de la RC y la PLND, se realizó una evaluación del estado del tumor, incluida una cistoscopia y citología urinaria para los pacientes que no se sometieron a cirugía, cada 12 semanas hasta los 2 años, y cada 24 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 73 años (rango: 46 a 87 años); 78% hombres; 78% blancos, 16% asiáticos, 3.2% múltiples, 1.2% negros o afroamericanos, 0.3% indígenas estadounidenses o nativos de Alaska y 1.2% faltantes; 6% hispanos o latinos, 91% no hispanos o latinos y 2.9% no informados; 57% tenían un PS según la escala del ECOG de 0, 29% tenían un PS según la escala del ECOG de 1 y 14% tenían un PS según la escala del ECOG de 2; 18% eran T2N0, 77% T3/T4aN0 y 4.9% T1-T4aN1. El noventa y uno por ciento de los pacientes tenían histología de carcinoma urotelial puro; el 4.4% tenía carcinoma urotelial con diferenciación escamosa, el 2.6% tenía carcinoma urotelial con diferenciación glandular y el 2% tenía carcinoma urotelial con otra histología variante. Entre los 281 pacientes que no eran elegibles para recibir cisplatino, el 72% tenía un aclaramiento de creatinina basal de 30-59 ml/min, el 17% tenía un PS según la escala del ECOG de 2, el 21% tenía pérdida auditiva de grado 2 o mayor, el 3.9% tenía insuficiencia cardíaca de clase III según la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association, NYHA) y el 13% cumplía más de un criterio de no elegibilidad para cisplatino.

Un total de 149 (88%) pacientes en el grupo pembrolizumab intravenoso en combinación con enfortumab vedotin y 156 (90%) pacientes en el grupo de RC y PLND sola se sometieron a RC y PLND.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de pembrolizumab intravenoso en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (EFS) evaluada por la BICR. La supervivencia general (OS) y la tasa de respuesta patológica completa (pCR) evaluadas mediante una revisión patológica independiente y ciega fueron medidas de resultados de eficacia adicionales.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS y la OS en pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso neoadyuvante y adyuvante en combinación con enfortumab vedotin en comparación con la RC y PLND sola. En la Tabla 77 y las Figuras 19 y 20, se resumen las medidas de eficacia clave.

Tabla 77: Resultados de eficacia de pembrolizumab intravenoso perioperatorio con enfortumab vedotin en KEYNOTE-905

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas en combinación con enfortumab vedotin antes y después de la RC con PLND n = 170	RC con PLND sola n = 174
EFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	48 (28%)	95 (55%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NA (37.3, NA)	15.7 (10.3, 20.5)
Índice de riesgos† (CI del 95%)	0.40 (0.28, 0.57)	
Valor de p‡	<0.0001	
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	38 (22%)	68 (39%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NA (NA, NA)	41.7 (31.8, NA)
Índice de riesgos† (CI del 95%)	0.50 (0.33, 0.74)	
Valor de p‡	0.0002	

NA = no se alcanzó

La EFS se define como el tiempo desde la aleatorización hasta lo que ocurra primero: progresión de la enfermedad que impide la cirugía curativa, imposibilidad de someterse a cirugía para participantes con enfermedad muscular residual invasiva, resección quirúrgica incompleta, recurrencia local o a distancia después de la cirugía o muerte.

* Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

† Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado con el método de Efron de manejo de vínculos con el tratamiento como covariable

‡ Según la prueba de orden logarítmico estratificado.

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia libre de eventos por grupo de tratamiento en KEYNOTE-905

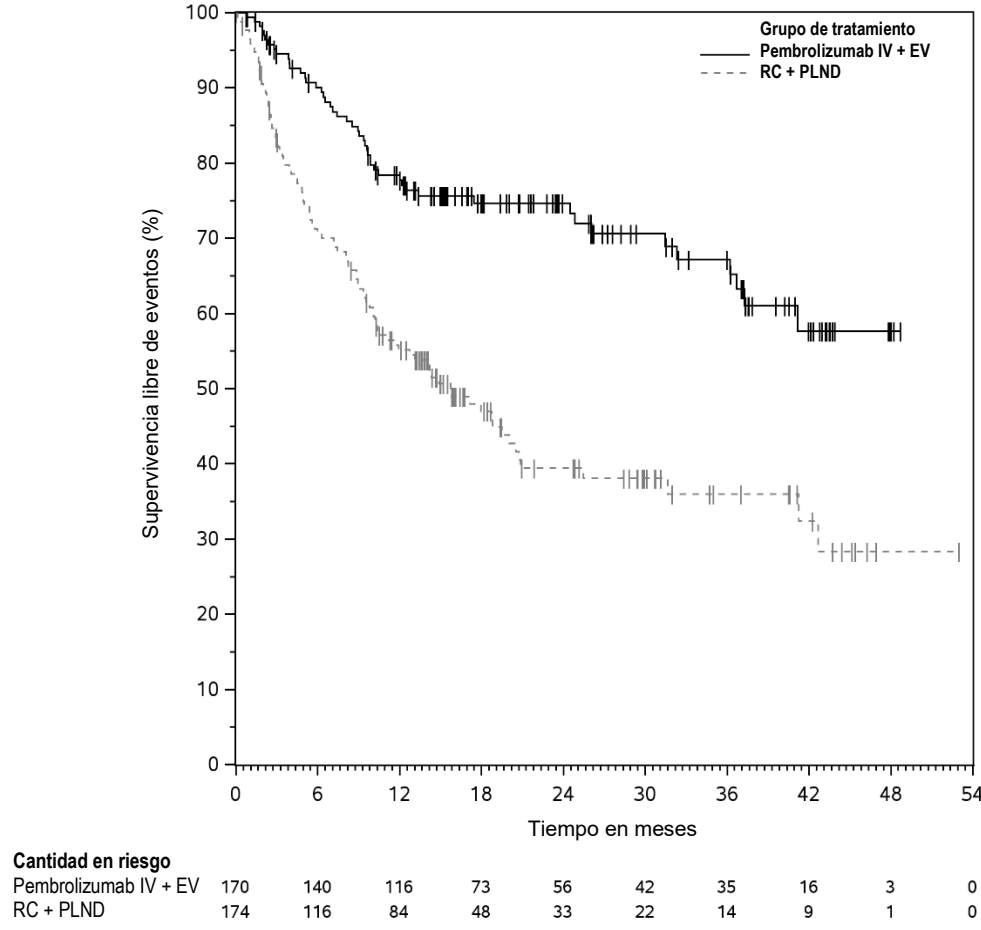
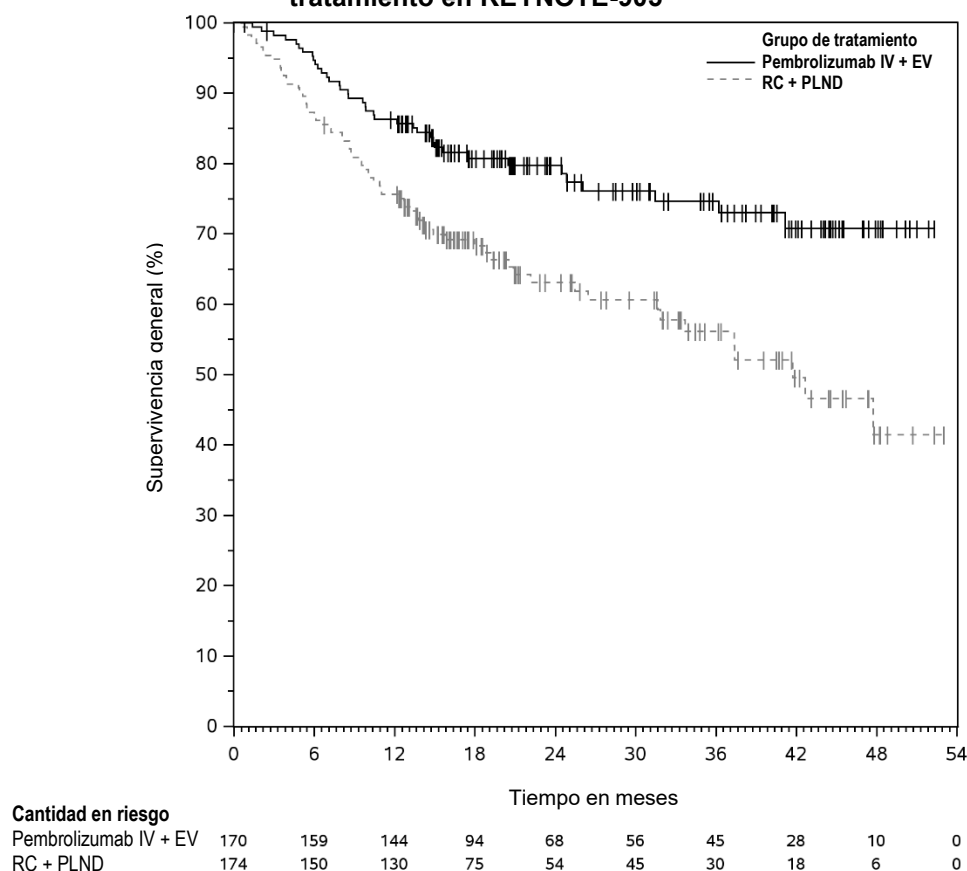


Figura 20: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-905



El ensayo demostró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de pCR (57,1% [CI del 95%: 49,3, 64,6] vs. 8,6% [CI del 95%: 4,9, 13,8]; $p < 0,0001$).

Cáncer de vejiga no invasivo de músculo de alto riesgo que no responde a la terapia con BCG

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-057 (NCT02625961), un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo realizado en 96 pacientes con cáncer de vejiga no invasivo de músculo (NMIBC) de alto riesgo, que no responde al Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que no son elegibles o han elegido no someterse a una cistectomía. El cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo que no responde a la terapia con BCG se definió como una enfermedad persistente, a pesar de administrarle una terapia adecuada con BCG. La recurrencia de la enfermedad después del estado sin tumor inicial tras una terapia adecuada con BCG o la enfermedad en T1 tras un curso de inducción simple de BCG. La terapia adecuada con BCG se definió como la administración de un mínimo de cinco de seis dosis en un ciclo de inducción inicial más cualquiera de los siguientes: al menos dos de tres dosis de terapia de mantenimiento o al menos dos de seis dosis de un segundo ciclo de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes se habían sometido a una resección transuretral de tumor vesical (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 carcinoma urotelial con invasión muscular (es decir, T2, T3, T4) localmente avanzado no resecable o metastásico, carcinoma urotelial de células transicionales sin invasión muscular extravesical (es decir, uretra, uréter o pelvis renal) concomitante, o una enfermedad autoinmune o afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta que se presentó toxicidad inaceptable, NMIBC persistente o recurrente de alto riesgo o progresión 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 progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento por un máximo de 24 meses. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la respuesta completa (definida por los resultados negativos para la cistoscopia [con TURBT/biopsias, según corresponda], la citología de 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: edad media de 73 años (rango: de 44 a 92); 44% edad ≥ 75 años; 84% hombres; 67% blancos; el 73% tenía estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 27% tenía estado funcional según la escala ECOG de 1. El patrón del tumor en el momento del ingreso al estudio fue de CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS (63%). El estado del cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo en el inicio 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: de 4.6 a 40.5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 78.

Tabla 78: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-057

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=96
Tasa de respuesta completa (IC 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.

+ Indica respuesta constante.

14.7 Cáncer con inestabilidad de microsatélites alta o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

Se investigó la eficacia del pembrolizumab intravenoso en 504 pacientes con cánceres 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). Se excluyó de los estudios a los pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Independientemente de la histología, el estado del tumor MSI o MMR se determinó mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR; local o central) o la inmunohistoquímica (IHC; local o central), respectivamente.

- En el estudio KEYNOTE-164, se inscribió a 124 pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado con MSI-H o dMMR que progresó después del tratamiento con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecán +/- terapia basada en mAb anti-VEGF/EGFR.
- En el estudio KEYNOTE-158, se inscribió a 373 pacientes con cánceres no colorrectales (no CCR) avanzados con MSI-H o dMMR que presentaron progresión de la enfermedad después de una terapia previa. Se inscribió de manera prospectiva a pacientes con tumores MSI-H/dMMR (cohorte K) o se los identificó en retrospectiva en una de las 10 cohortes de tumores sólidos (cohortes A-J).
- En el estudio KEYNOTE-051, se inscribió a 7 pacientes pediátricos con cánceres MSI-H o dMMR.

Los pacientes adultos recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas (los pacientes pediátricos recibieron 2 mg/kg cada 3 semanas) hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o un máximo de 24 meses. En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. En KEYNOTE-051, la evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas durante 24 semanas 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 versión 1.1 (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, de acuerdo con RECIST versión 1.1 en KEYNOTE-051.

En KEYNOTE-164 y KEYNOTE-158, las características de la población del estudio fueron edad media de 60 años, 36% de 65 años o más; 44% hombres; 78% blancos, 14% asiáticos, 4% nativos americanos o nativos de Alaska y 3% negros; el 45% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 55% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 92% de los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 4% tenía enfermedad localmente avanzada, no resecable. El 37% de los pacientes recibió una línea de terapia previa y el 61% recibió dos o más líneas de terapia previas.

En KEYNOTE-051, las características de la población del estudio fueron una edad media de 11 años (rango: de 3 a 16); 71% mujeres; 86% blancos y 14% asiáticos; y el 57% tenía una puntuación de Lansky/Karnofsky de 100. El 71% de los pacientes tenía enfermedad en estadio IV y el 14% tenía enfermedad en estadio III. El 57% de los pacientes recibió una línea de terapia previa y el 29% recibió dos líneas de terapia previas.

Se observaron resultados discordantes entre las pruebas locales MSI-H o dMMR y las pruebas centrales entre los pacientes inscritos en la cohorte K de KEYNOTE-158. Entre 104 muestras de tumores que fueron MSI-H o dMMR mediante pruebas locales y también analizadas utilizando la prueba CDx (F1CDx) de FoundationOne®, 59 (56.7%) fueron MSI-H y 45 (43.3%) no fueron MSI-H. Entre 169 muestras de tumores que fueron MSI-H o dMMR, según pruebas locales y también analizadas utilizando el panel VENTANA MMR RxDx, 105 (62.1%) fueron dMMR y 64 (37.9%) fueron pMMR.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 79 y 80.

Tabla 79: Resultados de eficacia para los pacientes con cáncer con MSI-H/dMMR

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso n = 504*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 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 ≥36 meses	39%

* Mediana del tiempo de seguimiento de 20.1 meses (rango de 0.1 a 71.4 meses)

† De los 7 pacientes pediátricos de KEYNOTE-051, 1 paciente tuvo una respuesta radiográfica completa después del crecimiento inicial del tumor, pero no está reflejado en los resultados.

+ Indica respuesta constante.

Tabla 80: Respuesta por Tipo de Tumor

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%) IC del 95%		Duración del rango de respuesta (meses)
CRC	124	42 (34%)	(26%, 43%)	(4.4, 58.5+)
No CRC*	380	126 (33%)	(28%, 38%)	(1.9+, 63.9+)
Cáncer endometrial	94	47 (50%)	(40%, 61%)	(2.9, 63.2)
Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica	51	20 (39%)	(26%, 54%)	(1.9+, 63.0+)
Cáncer de intestino delgado	27	16 (59%)	(39%, 78%)	(3.7+, 57.3+)
Cáncer cerebral	27†	1 (4%)‡	(0%, 19%)	18.9
Cáncer ovárico	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 de cuello uterino	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 glándula salival	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(42.6+, 57.8+)
Cáncer de células renales	4	1 (25%)	(0%, 81%)	22.0

* Los resultados incluyen pacientes en la cohorte K de KEYNOTE-158 que posteriormente se determinó que eran pMMR o no MSI-H mediante pruebas centrales.

† Incluye 6 pacientes pediátricos con cáncer cerebral.

‡ Además del paciente adulto que respondió al tratamiento, un paciente pediátrico tuvo una respuesta radiográfica completa después del crecimiento inicial del tumor.

§ Incluye tipo de tumor (n): anal (3), HNSCC (1), nasofaríngeo (1), retroperitoneal (1), testicular (1), vaginal (1), vulvar (1), adenocarcinoma apendicular, NOS (1), carcinoma hepatocelular (1) y carcinoma de origen desconocido (1). Incluye 1 paciente pediátrico con adenocarcinoma abdominal.

+ Indica respuesta constante.

Análisis exploratorio por carga de mutación tumoral

En un análisis exploratorio realizado en 138 pacientes (cohorte K de KEYNOTE-158) que fueron evaluados de manera retrospectiva para la carga de mutación tumoral (TMB) mediante una prueba autorizada por la FDA, 45 (33%) tenían tumores con una puntuación TMB de <10 mut/Mb. En estos 45 pacientes, la ORR fue del 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 pMMR/MSI-H cuando se los analizó con una prueba autorizada por la FDA.

14.8 Cáncer colorrectal con alta inestabilidad de microsatélites o alteración del sistema de reparación de errores de replicación

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-177 (NCT02563002), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo que incluyó a 307 pacientes con CRC con MSI-H o dMMR no resecable o metastásico no tratado previamente. El estado del tumor MSI o MMR se determinó localmente con la reacción de polimerasa en cadena (PCR) o la inmunoquímica (IHC), respectivamente. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas o la elección del investigador de 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 bolo de FU 400 mg/m² el día 1, luego FU 2400 mg/m² durante 46-48 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 un bolo de FU 400 mg/m² el día 1, luego FU 2400 mg/m² durante 46-48 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 pembrolizumab intravenoso o quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por el investigador o hasta una toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia se les ofreció pembrolizumab intravenoso en el momento de progresión de la enfermedad. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron 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) y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR.

Se inscribió a un total de 307 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso (n = 153) o quimioterapia (n = 154). Las características iniciales de estos 307 pacientes fueron las siguientes: edad media de 63 años (rango: de 24 a 93), 47% de 65 años o más; 50% hombres; 75% blancos y 16% asiáticos; el 52% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 48% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 27% recibió quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa. De los 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 mejora estadísticamente significativa en la PFS de los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el pembrolizumab intravenoso y la quimioterapia en el análisis de la OS final. El 60% de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia se cruzaron para recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1, incluido el pembrolizumab intravenoso. 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 81 y la Figura 21, se resumen las mediciones de eficacia clave de KEYNOTE-177.

Tabla 81: Resultados de eficacia en pacientes con CRC con MSI-H o dMMR en KEYNOTE-177

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	82 (54%)	113 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	NA (49.2, NA)	36.7 (27.6, NA)
Índice de riesgos* (IC del 95%)	0.74 (0.53, 1.03)	
Valor de p [§]	0.0718	
Tasa de respuesta objetiva[¶]		
ORR (IC del 95%)	44% (35.8, 52.0)	33% (25.8, 41.1)
Tasa de respuesta completa	11%	4%
Tasa de respuesta parcial	33%	29%
Duración de la respuesta^{¶, #}		
Mediana en meses (rango)	NA (2.3+, 41.4+)	10.6 (2.8, 37.5+)
% con duración ≥12 meses [Ⓟ]	75%	37%
% con duración ≥24 meses [Ⓟ]	43%	18%

* Basado en el modelo de regresión de Cox.

† Valor de p bilateral, según la prueba del orden logarítmico (en comparación con un nivel de significación de 0.0234).

‡ Análisis de OS final

§ Valor de p bilateral, según la prueba del orden logarítmico (en comparación con un nivel de significación de 0.0492).

¶ Basado en la respuesta confirmada mediante la revisión de BICR.

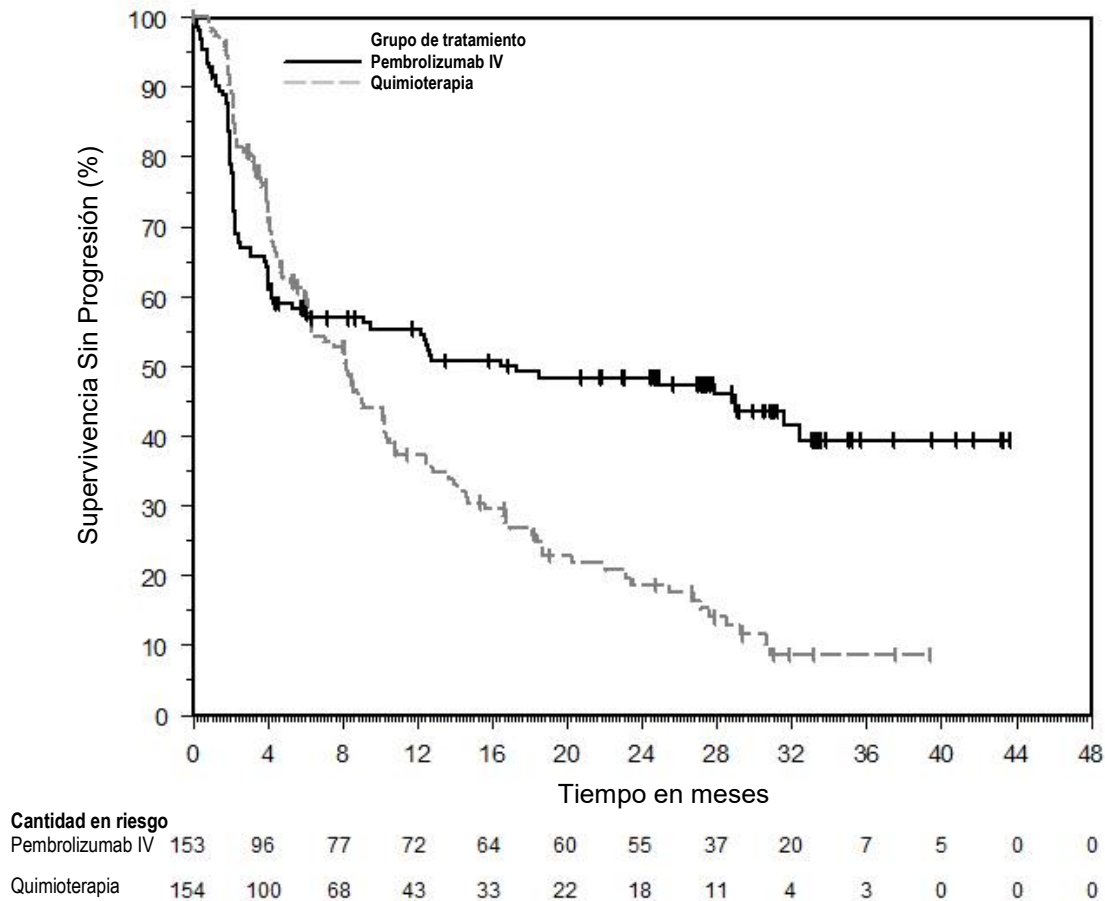
Basado en n = 67 pacientes con una respuesta en el grupo de pembrolizumab intravenoso y n = 51 pacientes con una respuesta en el grupo de quimioterapia.

Ⓟ Según lo observado en la duración de la respuesta.

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

Figura 21: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la PFS en KEYNOTE-177



14.9 Cáncer gástrico

Tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica positivo para HER2 localmente avanzado, no resecable o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

La eficacia de pembrolizumab intravenoso en combinación con trastuzumab más fluoropirimidina y quimioterapia con platino se investigó en KEYNOTE-811 (NCT03615326), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se inscribió a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) 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 ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. No fueron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada según la expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o CPS < 1), el régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y la región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia y el resto del mundo). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg en la primera infusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la elección del investigador entre combinación de quimioterapia con cisplatino 80 mg/m² por un máximo de 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m²/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m² por un máximo de 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días (CAPOX).

- 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 por cada ciclo de 3 semanas. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron 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, y la OS.

Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR, 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.

Entre los 698 pacientes aleatorizados, 594 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥ 1 . El estado de PD-L1 se determinó mediante el uso del ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. Las características poblacionales de estos 594 pacientes fueron las siguientes: edad media de 63 años (rango: de 19 a 85), 43% de 65 años o más; 80% hombres; 63% blancos, 33% asiáticos y 0.7% negros; el 42% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 58% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 98% de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 2% tenía enfermedad localmente avanzada no resecable. El 95% (n = 562) tenía tumores que no eran MSI, el 1% (n = 8) tenía tumores que eran MSI y en el 4% (n = 24) no se conocía el estado. El 85% de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS en pacientes aleatorizados a pembrolizumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia; sin embargo, un análisis exploratorio de la OS en la población PD-L1 CPS < 1 mostró un HR de 1.10 (IC del 95%: 0.72, 1.68), lo que indica que la mejoría en la población de Intención de tratar (ITT) se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 .

En la Tabla 82 y la Figura 22, se resumen los resultados de eficacia en el análisis final para el subgrupo de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Tabla 82: Resultados de eficacia para KEYNOTE-811 con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Trastuzumab Fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino n=298	Placebo Trastuzumab Fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino n=296
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	226 (76%)	244 (82%)
Mediana en meses [†] (IC del 95%)	20.1 (17.9, 22.9)	15.7 (13.5, 18.5)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.79 (0.66, 0.95)	
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	221 (74%)	226 (76%)
Mediana en meses [†] (IC del 95%)	10.9 (8.5, 12.5)	7.3 (6.8, 8.4)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.72 (0.60, 0.87)	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [†] (IC del 95%)	73% (68, 78)	58% (53, 64)
Tasa de respuesta completa	17%	10%
Tasa de respuesta parcial	56%	48%
Duración de la Respuesta	n=218	n=173
Mediana en meses [‡] (IC del 95%)	11.3 (9.9, 13.7)	9.6 (7.1, 11.2)
Rango en meses	1.1+, 60.8+	1.4+, 60.5+

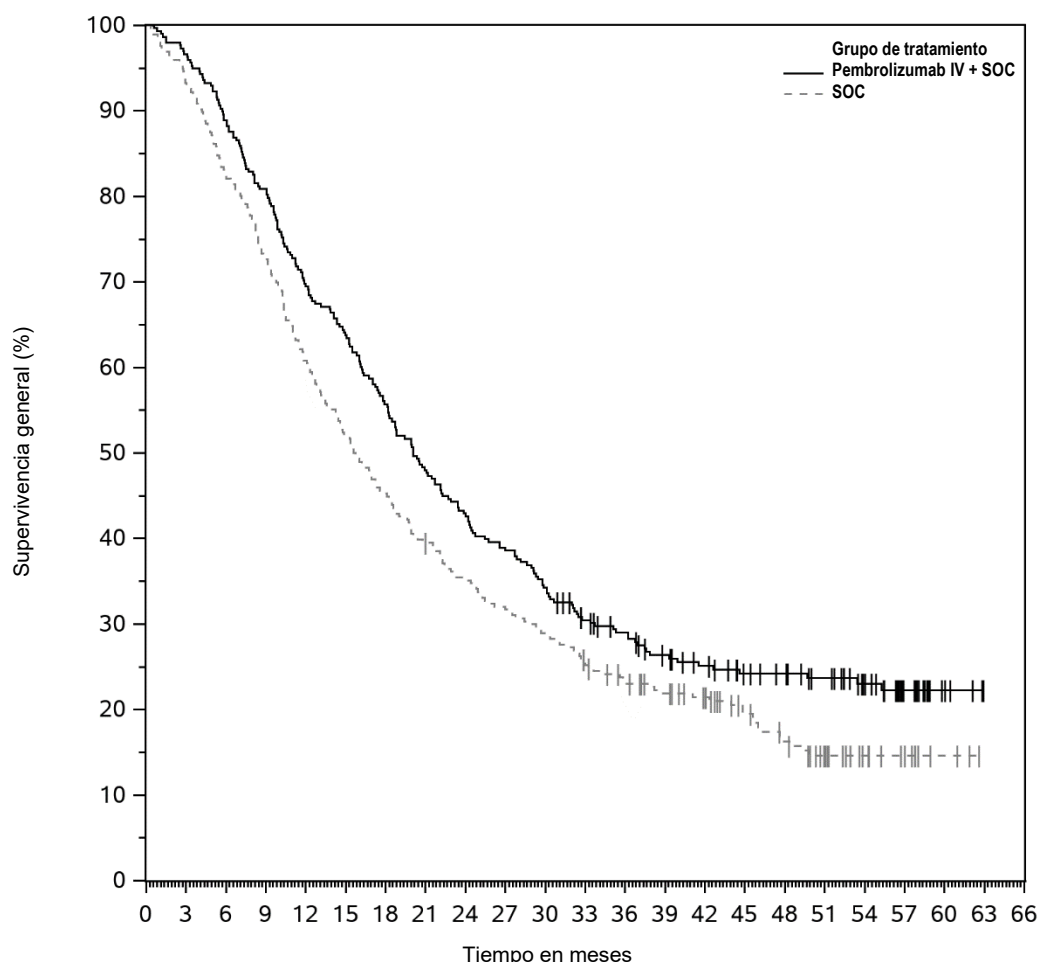
* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

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

‡ Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

+ Indica respuesta constante.

Figura 22: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-811 (CPS ≥ 1)



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + SOC	298	288	265	241	207	190	166	143	127	115	102	86	78	67	59	51	48	42	32	18	5	0	0
SOC	296	276	244	215	180	154	135	117	104	93	85	73	63	56	50	38	30	21	13	9	3	0	0

Tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica negativo para HER2 localmente no resecable o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-859 (NCT03675737), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se inscribió a 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado negativo para HER2 que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. No fueron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera 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:

- Pembrolizumab intravenoso 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 por cada ciclo de 3 semanas. Los agentes de platino podían administrarse durante 6 o más ciclos siguiendo las pautas locales. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La medición de resultados de eficacia principal fue la OS. Las mediciones de resultados de eficacia secundaria adicionales fueron la PRF, la ORR y la DoR, 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.

Entre 1,579 pacientes, 1,235 (78%) tenían tumores que expresaban PD-L1 CPS ≥ 1 . Las características de la población en pacientes con tumores que expresaban PD-L1 CPS ≥ 1 fueron: edad media de 62 años (rango: de 24 a 86), 40% de 65 años o más; 70% hombres y 30% mujeres; 55% blancos, 33% asiáticos, 4.6% múltiples, 4.3% nativos americanos o nativos de Alaska, 1.3% negros y 0.2% nativos hawaianos u otros isleños del Pacífico; 76% no hispanos o latinos y 21% hispanos o latinos; el 37% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 63% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 96% de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 3% tenía enfermedad no resecable localmente avanzada. El 5% (n = 66) tenía tumores con MSI-H. El 86% de los pacientes recibieron CAPOX.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS, la PFS y la ORR en pacientes aleatorizados a pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia en el momento de un análisis provisorio especificado previamente de la OS. No obstante, en un análisis exploratorio de la OS en la población con PD-L1 CPS <1 , se identificó un HR de 0.92 (IC del 95%: 0.73, 1.17), lo que indica que la mejoría en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 . En la Tabla 83 y las Figuras 23 y 24, se resumen los resultados de eficacia para los pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS ≥ 1 y CPS ≥ 10 .

Tabla 83: Resultados de Eficacia* en KEYNOTE-859

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=618	Placebo y FP o CAPOX n=617	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y FP o CAPOX n=279	Placebo y FP o CAPOX n=272
	CPS ≥1		CPS ≥10	
OS				
Cantidad (%) de pacientes con el evento	464 (75)	526 (85)	188 (67)	226 (83)
Mediana en meses (IC del 95%)	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%)	0.74 (0.65, 0.84)		0.65 (0.53, 0.79)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)‡	<0,0001		<0,0001	
PFS				
Cantidad (%) de pacientes con el evento	443 (72%)	483 (78%)	190 (68)	210 (77)
Mediana en meses (IC del 95%)	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%)	0.72 (0.63, 0.82)		0.62 (0.51, 0.76)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)‡	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR§ (IC del 95%)	52% (48, 56)	43% (39, 47)	61% (55, 66)	43% (37, 49)
Tasa de respuesta completa	10%	6%	13%	5%
Tasa de respuesta parcial	42%	37%	48%	38%
Valor de p¶	0.0004		<0.0001	
Duración de la respuesta	n=322	n=263	n=169	n=117
Mediana en meses# (IC del 95%)	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+, 34.2+	1.2+, 41.5+	1.4+, 31.2+

* Basado en un análisis provisorio especificado previamente.

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Valor de p unilateral basado en la prueba del orden logarítmico estratificada.

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

¶ Valor de p unilateral basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen.

Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

+ Indica respuesta constante.

Figura 23: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-859 (CPS ≥ 1)

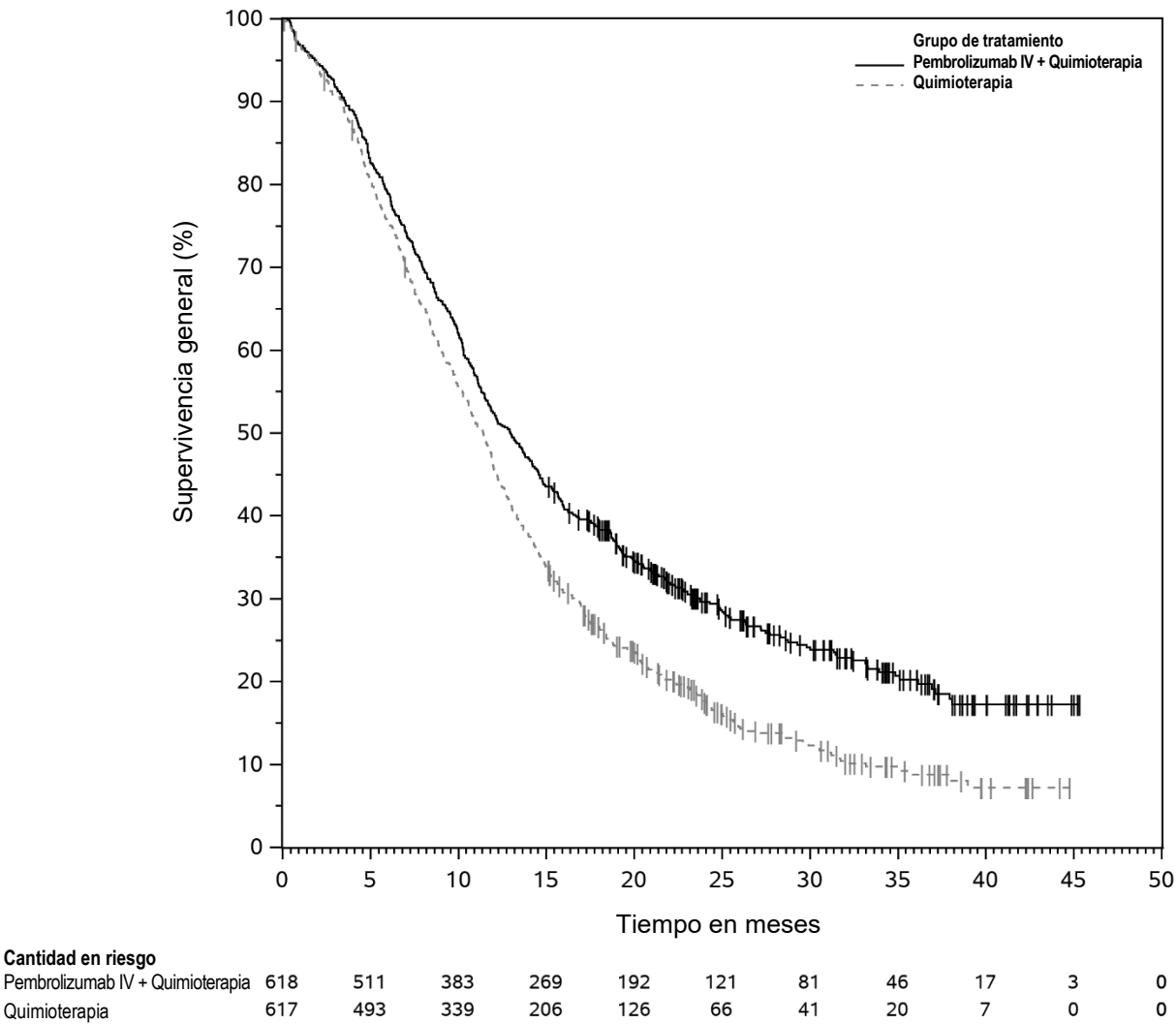
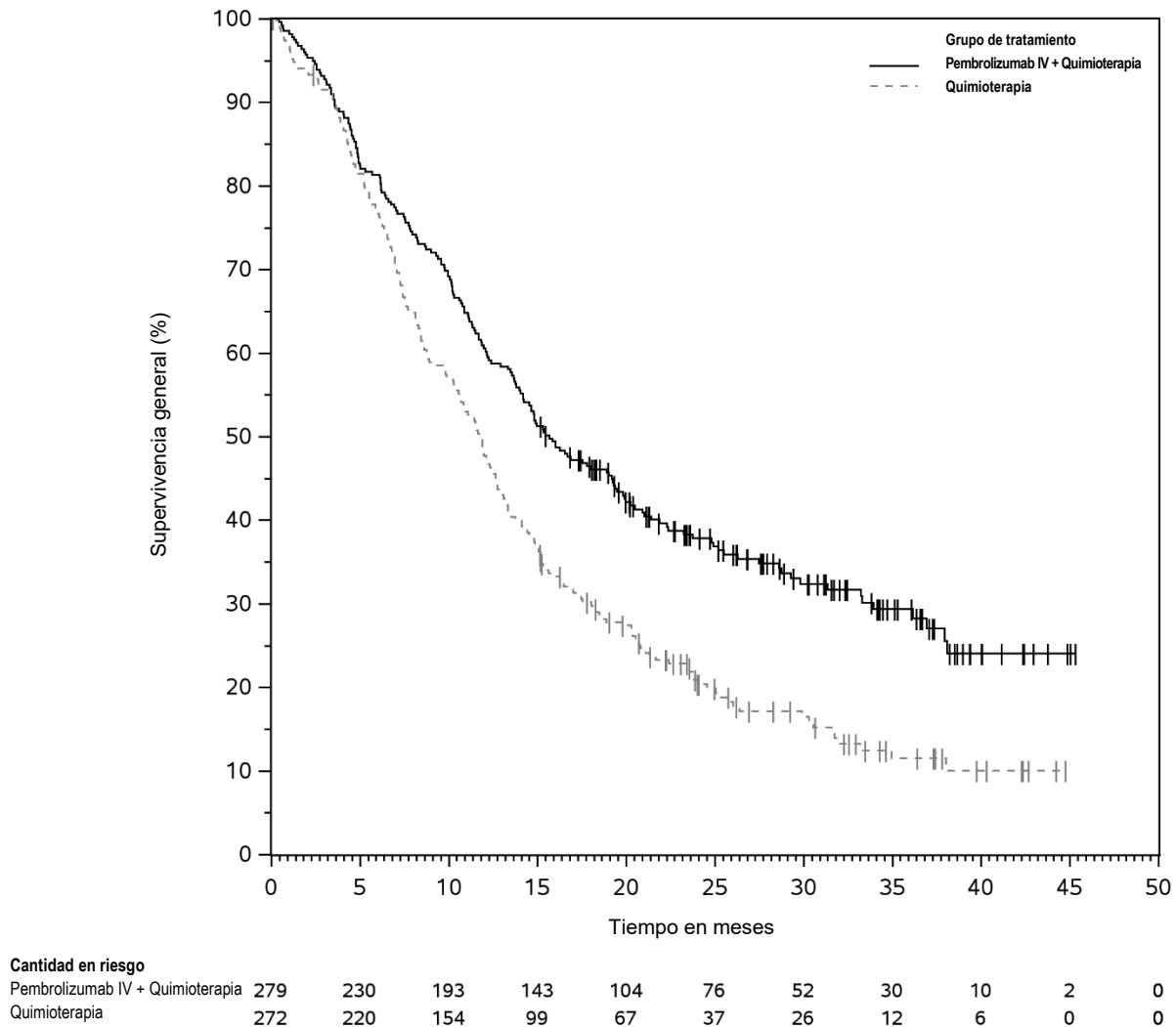


Figura 24: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-859 (CPS ≥ 10)



Un análisis exploratorio de la OS en los 74 pacientes con tumores con MSI-H independientemente del estado de PD-L1 mostró un HR de 0.34 (IC del 95%: 0.18, 0.66).

14.10 Cáncer esofágico

Tratamiento de primera línea para el cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado no resecable o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

KEYNOTE-590

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-590 (NCT03189719), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 749 pacientes con carcinoma metastásico o localmente avanzado de esófago o de la unión gastroesofágica (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la unión gastroesofágica) que no eran candidatos para resección quirúrgica ni quimiorradioterapia definitiva. El estado de PD-L1 se determinó a nivel central en las muestras de tumores de todos los pacientes mediante el uso del pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección médica que requiriera inmunosupresión, o que recibieron terapia sistémica previa en el contexto localmente avanzado

o metastásico. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (Asia u otras regiones distintas de Asia) y escala de estado funcional ECOG (0 o 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:

- Pembrolizumab intravenoso 200 mg el día 1 de cada ciclo de tres semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de seis ciclos y FU 800 mg/m² por vía intravenosa 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 intravenosa el día 1 de cada ciclo de tres semanas por un máximo de seis ciclos y FU 800 mg/m² por vía intravenosa por día del día 1 al día 5 de cada ciclo de tres semanas, o según la norma local para la administración de FU, por un máximo de 24 meses.

El tratamiento con pembrolizumab intravenoso o quimioterapia continuó hasta la aparición de toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Los pacientes podían recibir tratamiento con pembrolizumab intravenoso por un período máximo de 24 meses en ausencia de progresión de la enfermedad. Las mediciones de resultados de eficacia principales 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 de OS y PFS especificados previamente al estudio se basan en la histología de las células escamosas, CPS ≥10, y en todos los pacientes. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR conforme a RECIST versión 1.1 modificado, de acuerdo con la evaluación del investigador. También se realizaron análisis adicionales de las mediciones de resultados de eficacia según PD-L1 CPS ≥1.

Entre 749 pacientes, 647 (86%) tenían tumores que expresaban PD-L1 CPS ≥1. Las características de la población del estudio en pacientes con tumores que expresaban PD-L1 CPS ≥ 1 fueron: edad media de 63 años (rango: de 27 a 89), 41% tenía 65 años o más; 83% hombres; 36% blancos, 54% asiáticos y 1% negros; el 40% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 59% tenían un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 91% tenía enfermedad en estadio M1 y el 9% tenía enfermedad en estadio M0. El 74% tenía una histología tumoral de carcinoma de células escamosas y el 26% tenía adenocarcinoma.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia. No obstante, en un análisis exploratorio de la OS en la población PD-L1 CPS <1, se identificó un HR de 0.96 (0.59, 1.55), lo que indica que la mejora en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥1.

En la Tabla 84 y las Figuras 25 y 26, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-590 en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS ≥1 y CPS ≥10.

Tabla 84: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado no resecable o metastásico en KEYNOTE-590

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n=320	Placebo Cisplatino FU n=327	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas Cisplatino FU n=186	Placebo Cisplatino FU n=197
CPS ≥1			CPS ≥10	
OS				
Número de eventos (%)	222 (69)	271 (83)	124 (67)	165 (84)
Mediana en meses (CI del 95%)	12.7 (10.5, 14.4)	9.8 (8.8, 10.8)	13.5 (11.1, 15.6)	9.4 (8.0, 10.7)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.71 (0.59, 0.84)		0.62 (0.49, 0.78)	
Valor de p†			<0,0001	
PFS				
Número de eventos (%)	252 (79)	291 (89)	140 (75)	174 (88)
Mediana en meses (CI del 95%)	6.3 (6.2, 7.1)	5.7 (4.6, 6.0)	7.5 (6.2, 8.2)	5.5 (4.3, 6.0)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.62 (0.52, 0.73)		0.51 (0.41, 0.65)	
Valor de p†			<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
ORR, %‡ (CI del 95%)	45 (40, 51)	29 (24, 34)	51 (44, 59)	27 (21, 34)
Número de respuestas completas (%)	19 (6)	9 (2.8)	11 (6)	5 (2.5)
Número de respuestas parciales (%)	126 (39)	85 (26)	84 (45)	48 (24)
Duración de la Respuesta				
Mediana en meses (rango)	8.6 (1.2+, 31.0+)	5.8 (1.5+, 25.0+)	10.4 (1.9+, 28.9+)	5.6 (1.5+, 25.0+)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada; no se incluye el valor de p para CPS ≥1 (subgrupo no especificado previamente)

‡ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-590 (CPS ≥ 1)

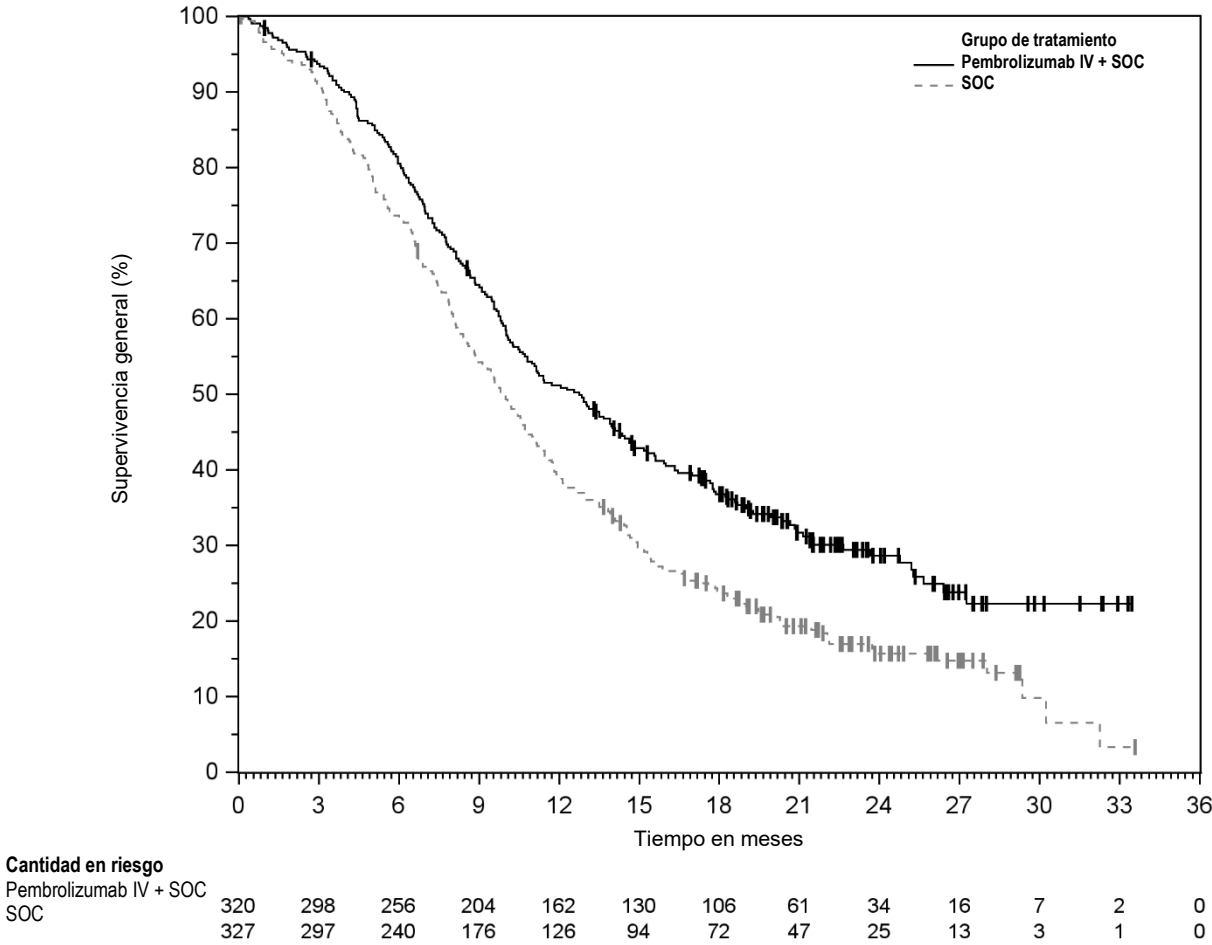
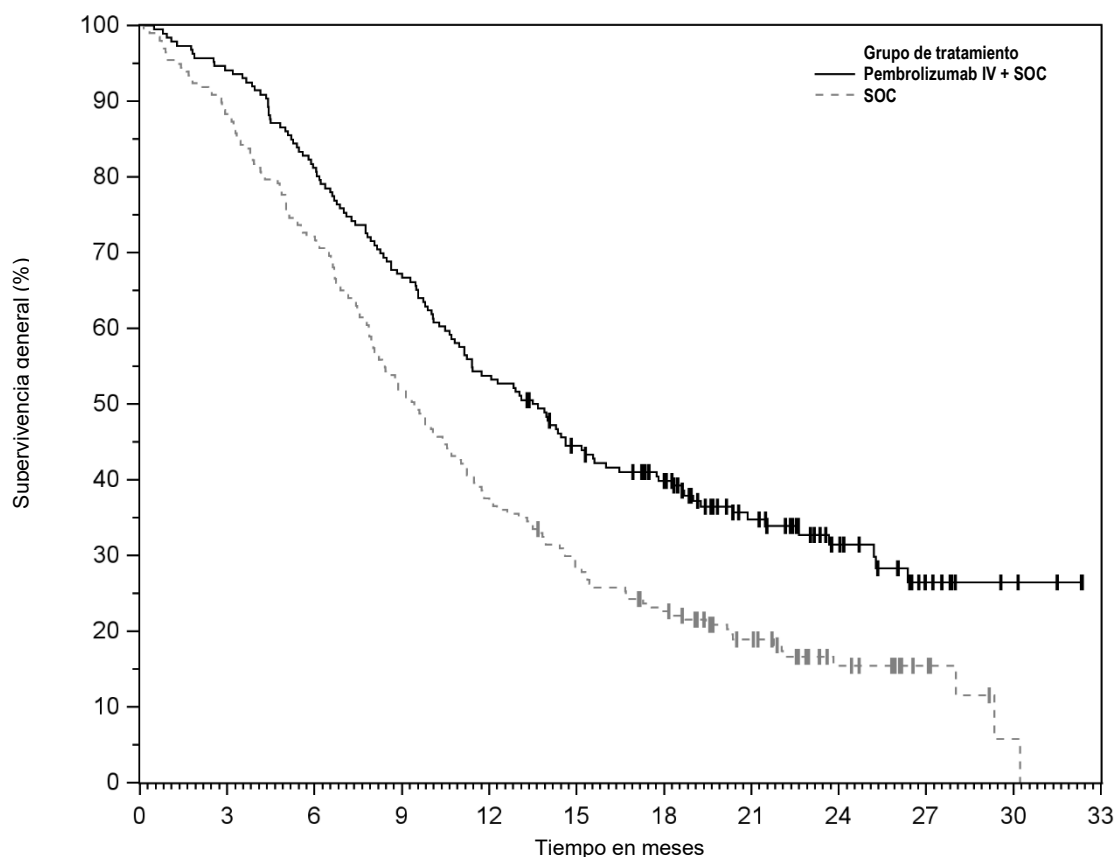


Figura 26: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-590 (CPS ≥ 10)



Cantidad en riesgo												
Pembrolizumab IV + SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

En una prueba formal especificada previamente de OS en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 ($n = 383$), la mediana fue de 13.5 meses (IC del 95%: 11.1, 15.6) para el grupo de pembrolizumab intravenoso y de 9.4 meses (IC del 95%: 8.0, 10.7) para el grupo de placebo, con un HR de 0.62 (IC del 95%: 0.49, 0.78; valor de $p < 0.0001$). En un análisis exploratorio de pacientes con PD-L1 CPS < 10 ($n = 347$), la mediana de OS fue de 10.5 meses (IC del 95%: 9.7, 13.5) para el grupo de pembrolizumab intravenoso y de 10.6 meses (IC del 95%: 8.8, 12.0) para el grupo de placebo, con un HR de 0.86 (IC del 95%: 0.68, 1.10).

Cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico recurrente tratado previamente para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10)

KEYNOTE-181

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-181 (NCT02564263), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo que incluyó a 628 pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico que progresó durante una línea previa de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada o después de esta. Los pacientes con cáncer esofágico positivo para HER2/neu debían haber recibido tratamiento con terapia dirigida para HER/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 pharmDx de PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requiriera esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmunitaria activa, o una afección médica que requiriera inmunosupresión no eran elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas o alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia por vía intravenosa seleccionado por el investigador: paclitaxel 80-100 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 [GEJ]) y la región geográfica (Asia frente a otras regiones distintas de Asia). El tratamiento con pembrolizumab intravenoso o quimioterapia continuó hasta la aparición de toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso se les permitió continuar después de la primera progresión de la enfermedad definida por 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 se confirmara la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad al menos 4 semanas después con la repetición de los estudios por imágenes. Los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. La medición de resultados de eficacia principal fue la OS evaluada en las siguientes poblaciones coprimarias: pacientes con ESCC, pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 10 y todos los pacientes aleatorizados. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS, la ORR y la DoR, 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.

Se inscribió un total de 628 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso (n = 314) o al tratamiento elegido por el investigador (n = 314). De estos 628 pacientes, 167 (27%) tenían ESCC que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 . De estos 167 pacientes, 85 fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso y 82 pacientes para recibir el tratamiento elegido por el investigador [paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecán (n = 13)]. Las características iniciales de estos 167 pacientes fueron las siguientes: edad media de 65 años (rango: de 33 a 80), 51% tenía 65 años o más; 84% hombres; 32% blancos, 68% asiáticos; el 38% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 62% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 90% presentaba enfermedad en estadio M1 y el 10%, 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.

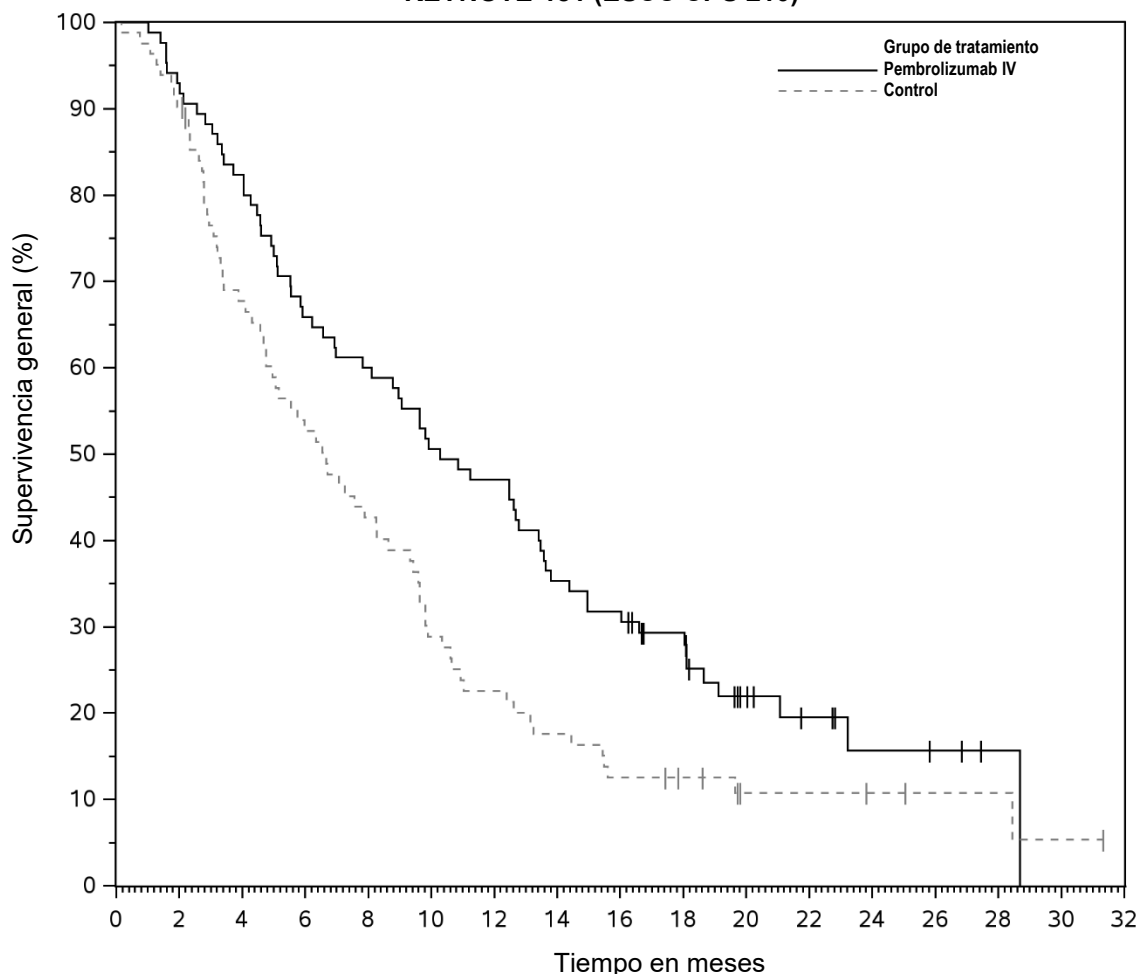
El índice de riesgos observado de la OS fue de 0.77 (IC del 95%: 0.63, 0.96) en pacientes con ESCC, 0.70 (IC del 95%: 0.52, 0.94) en pacientes con tumores que expresaban PD-L1 con CPS ≥ 10 y 0.89 (IC del 95%: 0.75, 1.05) en todos los pacientes aleatorizados. En el examen adicional en pacientes cuyos tumores del ESCC expresaban PD-L1 (CPS ≥ 10), se observó una mejora en la OS entre los pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en comparación con la quimioterapia. En la Tabla 85 y en la Figura 27, se resumen las mediciones de eficacia clave de KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC con CPS ≥ 10 .

Tabla 85: Resultados de eficacia en pacientes con ESCC recurrente o metastásico (CPS ≥10) en KEYNOTE-181

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=85	Quimioterapia n=82
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	68 (80%)	72 (88%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.64 (0.46, 0.90)	
PFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	76 (89%)	76 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.1, 4.4)	2.3 (2.1, 3.4)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.66 (0.48, 0.92)	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC del 95%)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Número de respuestas completas (%)	4 (5)	1 (1)
Número 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+)

* Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado por región geográfica (Asia frente a regiones distintas de Asia).

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-181 (ESCC CPS ≥ 10)



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0	0
Control	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1	0

KEYNOTE-180

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-180 (NCT02559687), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado y abierto que incluyó a 121 pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico que progresó durante un mínimo de 2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada o después de estos. Con la excepción de la cantidad de líneas de terapia previas, los criterios de elegibilidad fueron similares a KEYNOTE-181, así como el régimen de dosificación.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, 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.

De los 121 pacientes inscritos, el 29% ($n = 35$) tenía ESCC que expresaba PD-L1 con una CPS ≥ 10 . Las características iniciales de estos 35 pacientes fueron las siguientes: edad media de 65 años (rango: de 47 a 81), el 51% tenía 65 años o más; 71% hombres; 26% blancos, 69% asiáticos; el 40% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 60% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 100% tenían enfermedad en estadio M1.

La ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaban PD-L1 fue del 20% (IC del 95%: 8, 37). Entre 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.

14.11 Cáncer de cuello uterino

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

La eficacia de pembrolizumab intravenoso en combinación con CRT (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 599 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014 (el tumor compromete el tercio inferior de la vagina o la pared lateral pélvica, o se presenta hidronefrosis/riñón no funcional o diseminación a órganos pélvicos adyacentes, pero sin diseminación a órganos distantes), y 459 pacientes con enfermedad en estadio IB2-IIB FIGO 2014 lesión clínica >4 cm que no se ha extendido más allá del cuello uterino, o lesión clínica de cualquier tamaño con extensión más allá del útero, pero que no se ha diseminado a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina) 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 arcoterapia volumétrica modulada [VMAT] frente a sin IMRT y sin VMAT), estadio en el momento de la detección del cáncer de cuello uterino (estadio IB2-IIB FIGO 2014 frente a estadio III-IVA FIGO 2014) y dosis total planificada de radioterapia (EBRT + dosis de braquiterapia de <70 Gy frente a ≥70 Gy según dosis equivalente [EQD2]).

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

- Pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 versión 1.1, 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 CRT durante los primeros dos años, seguida de cada 24 semanas en el año 3 y, luego, anualmente. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron 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, o la confirmación histopatológica y la OS.

Entre los 599 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014, las características iniciales fueron: edad media de 52 años (rango: de 22 a 87), el 17% tenía 65 años o más; 36% blancos, 34% asiáticos, 2% negros; 38% hispanos o latinos; el 68% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 32% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; 93% con CPS ≥1; el 71% tenía ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos positivos y el 29% 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 86% de los pacientes recibieron IMRT o EBRT con VMAT, y la dosis mediana de EQD2 fue de 87 Gy (rango: de 7 a 114).

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS y la OS en la población ITT. Los análisis exploratorios de la PFS y la OS, según el factor de estratificación del estadio FIGO 2014, mostraron que la mejora en la población ITT se atribuyó principalmente a los resultados observados en los pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014. En la Tabla 86 y las Figuras 28 y 29, se resumen los resultados de los análisis de subgrupos exploratorios de 599 pacientes con enfermedad en estadio III-IVA FIGO 2014.

Tabla 86: Resultados de eficacia en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014)

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas. con CRT n=295	Placebo con CRT n=304
OS*		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	61 (21)	90 (30)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.65 (0.47, 0.90)	
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, 0.81)	

CRT = Quimiorradioterapia

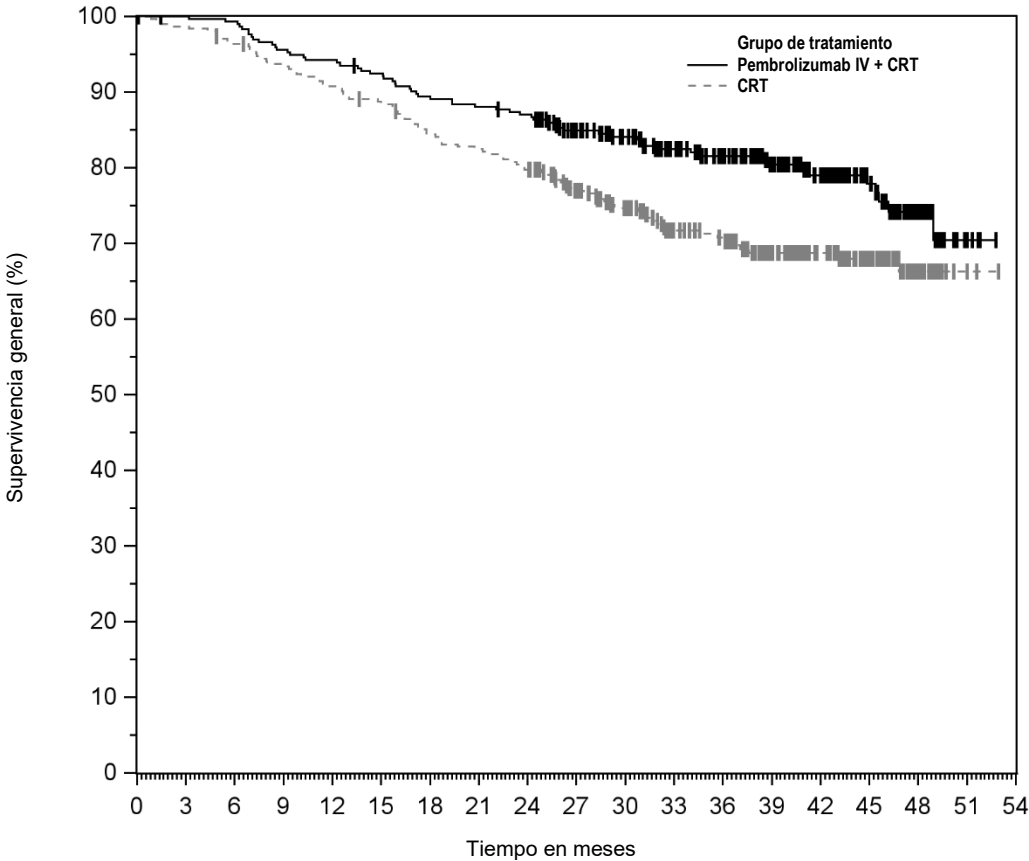
NA = no se alcanzó

* Resultados en el momento del análisis final especificado previamente de la OS

[†] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

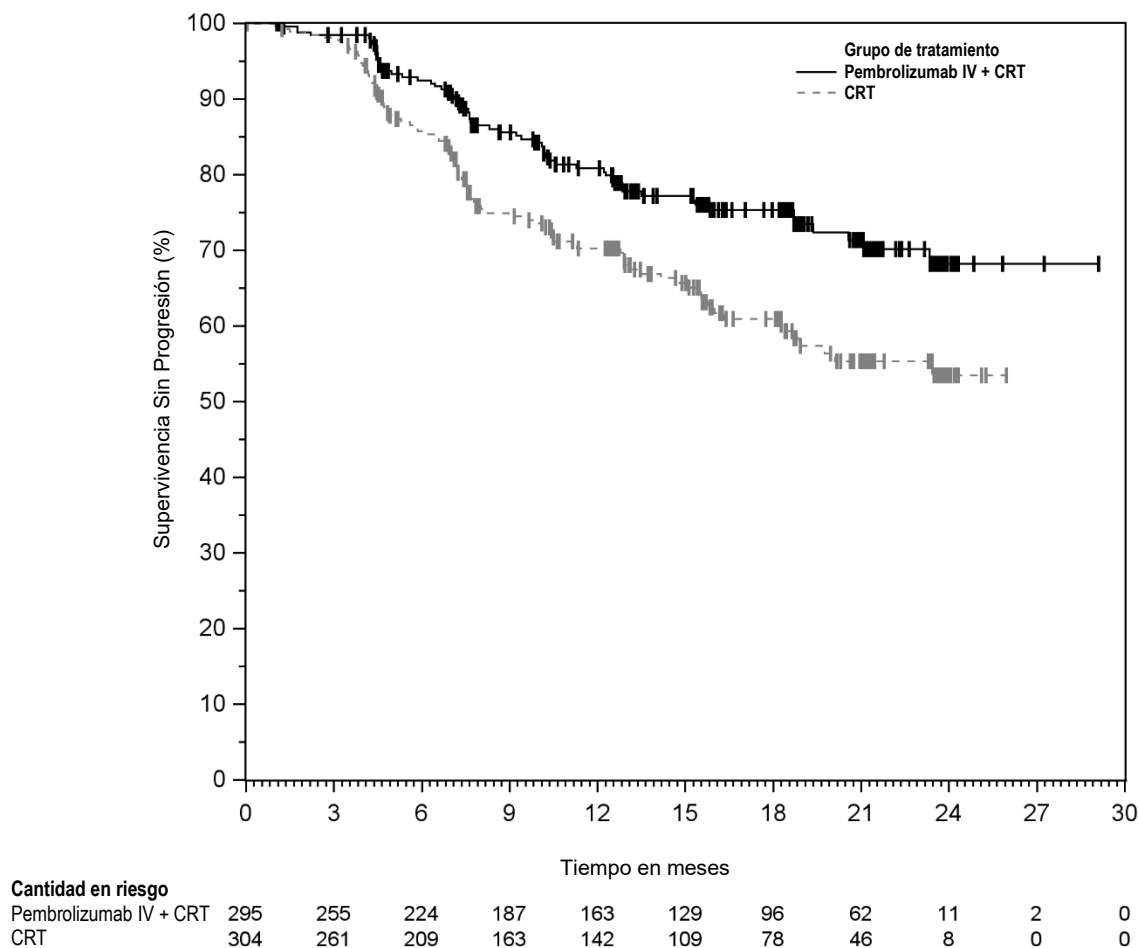
[‡] Resultados en el momento del primer análisis provisorio especificado previamente para PFS.

Figura 28: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014)



Cantidad en riesgo																
Pembrolizumab IV + CRT	295	293	291	280	276	270	261	257	253	226	209	189	167	137	105	70
CRT	304	300	292	283	274	266	253	247	239	210	186	160	149	118	91	59

Figura 29: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-A18 (pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVA FIGO 2014)



Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en KEYNOTE-826 (NCT03635567), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 617 pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico de primera línea que no habían sido tratadas con quimioterapia, excepto cuando se utilizó en simultáneo como agente radiosensibilizante. Se inscribió a las pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera 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 , CPS 1 a < 10 o CPS ≥ 10). Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) en uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo de tratamiento 1: 200 mg de pembrolizumab intravenoso 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 + AUC de carboplatino 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + AUC de carboplatino 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todos los medicamentos del estudio se administraron como una infusión intravenosa. Todos los tratamientos del estudio se administraron el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podía administrarse el día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST versión 1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso después de la progresión 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 a las 9 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 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 mediciones 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 estas 548 pacientes inscritas con tumores con expresión de PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizadas a pembrolizumab intravenoso 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: edad media de 51 años (rango: de 22 a 82), 16% tenían 65 años o más; 59% blancas, 18% asiáticas, 6% nativas norteamericanas o nativas de Alaska y 1% negras; 37% hispanas o latinas; el 56% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 43% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 75% tenía carcinoma de células escamosas, el 21% adenocarcinoma, el 5% histología adenoescamosa y el 32% de las pacientes tenían 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 quimiorradioterapia previamente y el 17% había recibido quimiorradioterapia previa más cirugía.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS en pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso 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 87 y en la Figura 30, se resumen las mediciones de eficacia para KEYNOTE-826 para pacientes con tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

Tabla 87: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente, persistente o metastásico (CPS ≥1) en KEYNOTE-826

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	NA (19.8, NA)	16.3 (14.5, 19.4)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.64 (0.50, 0.81)	
Valor de p [‡]	0.0001	
OS actualizada		
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 (IC del 95%)	10.4 (9.7, 12.3)	8.2 (6.3, 8.5)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.62 (0.50, 0.77)	
Valor de p [§]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [¶] (IC 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)

[†] Basado en el 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).

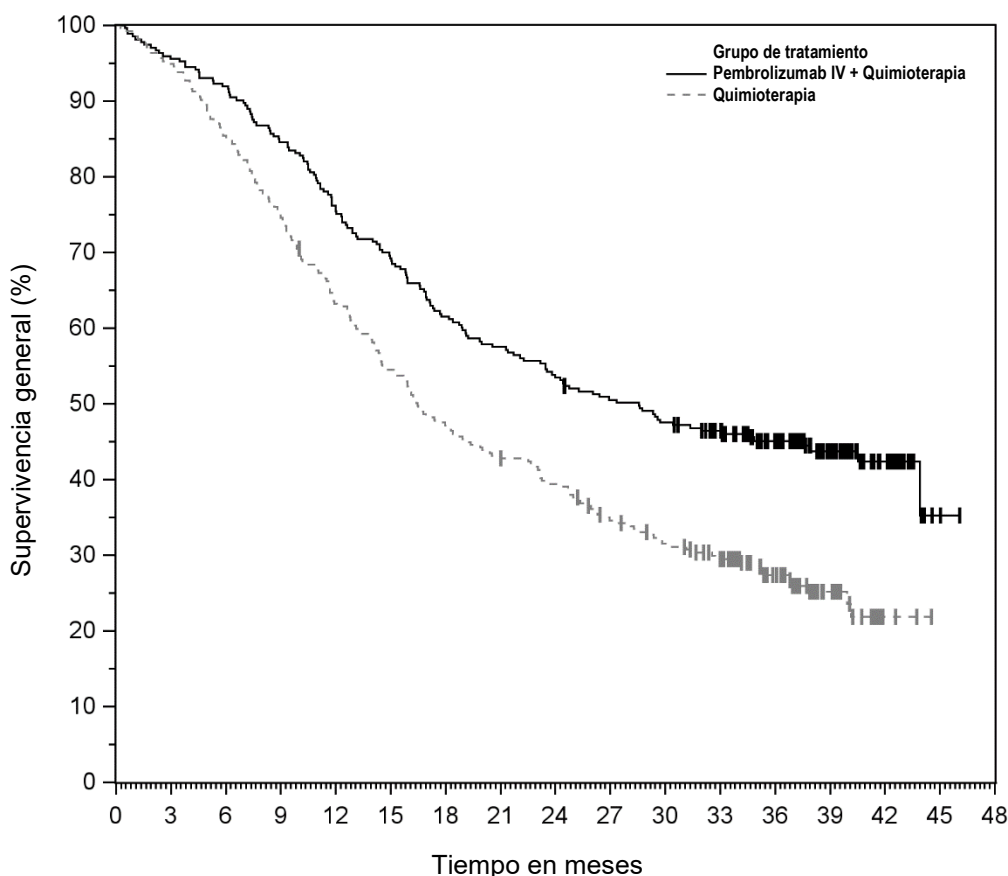
[§] Valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0014 para este análisis provisorio (con el 82% de la cantidad prevista de eventos para el análisis final).

[¶] Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

Figura 30: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-826 (CPS ≥ 1)*,†



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + 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 pembrolizumab intravenoso más quimioterapia, con o sin bevacizumab, en comparación con placebo más quimioterapia, con o sin bevacizumab.

†Basado en el análisis de la OS final especificado en el protocolo.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico anteriormente tratado para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 1)

Se investigó la eficacia del pembrolizumab intravenoso en 98 pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico inscritos en una única cohorte (cohorte E) en KEYNOTE-158 (NCT02628067), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de múltiples cohortes. Se excluyó del estudio a los pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o se documentó una progresión de la enfermedad. Las pacientes con progresión de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales del tratamiento durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, fuera de progresión rápida, requiriera intervención urgente u ocurriera con un deterioro del estado general. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento por 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, 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.

Entre los 98 pacientes asignados a la cohorte E, 77 (79%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con 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 pharmDx de IHC 22C3. Las características iniciales de estos 77 pacientes fueron: edad media de 45 años (rango: de 27 a 75); 81% blancos, 14% asiáticos y 3% negros; el 32% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 68% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 92% tenía carcinoma de células escamosas, el 6% adenocarcinoma y el 1% histología adenoescamosa; el 95% tenía enfermedad en estadio M1 y el 5% tenía enfermedad recurrente; el 35% tenía una línea de terapia en el contexto recurrente o metastásico, mientras que el 65% tenía dos líneas de terapia o más.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1 (CPS < 1). Los resultados de eficacia se resumieron en la Tabla 88 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

Tabla 88: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n = 77*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 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 de 0.6 a 22.7 meses)

[†] Basado en pacientes (n = 11) con una respuesta según una revisión independiente.

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

14.12 Carcinoma hepatocelular

HCC tratado previamente

La eficacia del pembrolizumab intravenoso 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 $< 10^4$ copias/ml). No fueron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica en el plazo de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. Tampoco fueron elegibles 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.

La aleatorización se estratificó según el tratamiento previo: sorafenib en comparación con quimioterapia basada en oxaliplatino, invasión macrovascular y etiología (VHB activo frente a otros [VHC activo, no infectado]). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas o placebo.

El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado del tumor cada 6 semanas. La medición de resultados de eficacia principal fue la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS, la ORR y la DoR, 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.

El estudio incluyó a 453 pacientes. De estos, 360 (79%) tenían hepatitis B activa. Las características de la población en pacientes con hepatitis B activa fueron: edad media de 52 años (rango: de 23 a 82), el 16% tenía 65 años o más; 86% hombres; 100% asiáticos; el 42% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 58% tenía un estado funcional según la escala 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 pembrolizumab intravenoso en comparación con placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 89 y en la Figura 31.

Tabla 89: Resultados de eficacia en pacientes con carcinoma hepatocelular en KEYNOTE-394

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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)
Número de respuestas completas (%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)
Número de respuestas parciales (%)	24 (10%)	1 (0.8%)
Duración de la respuesta*		
Mediana en meses [¶] (rango)	23.9 (2.6+, 44.4+)	5.6 (3.0+, 5.6)

* Resultados del análisis final de OS especificado previamente

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

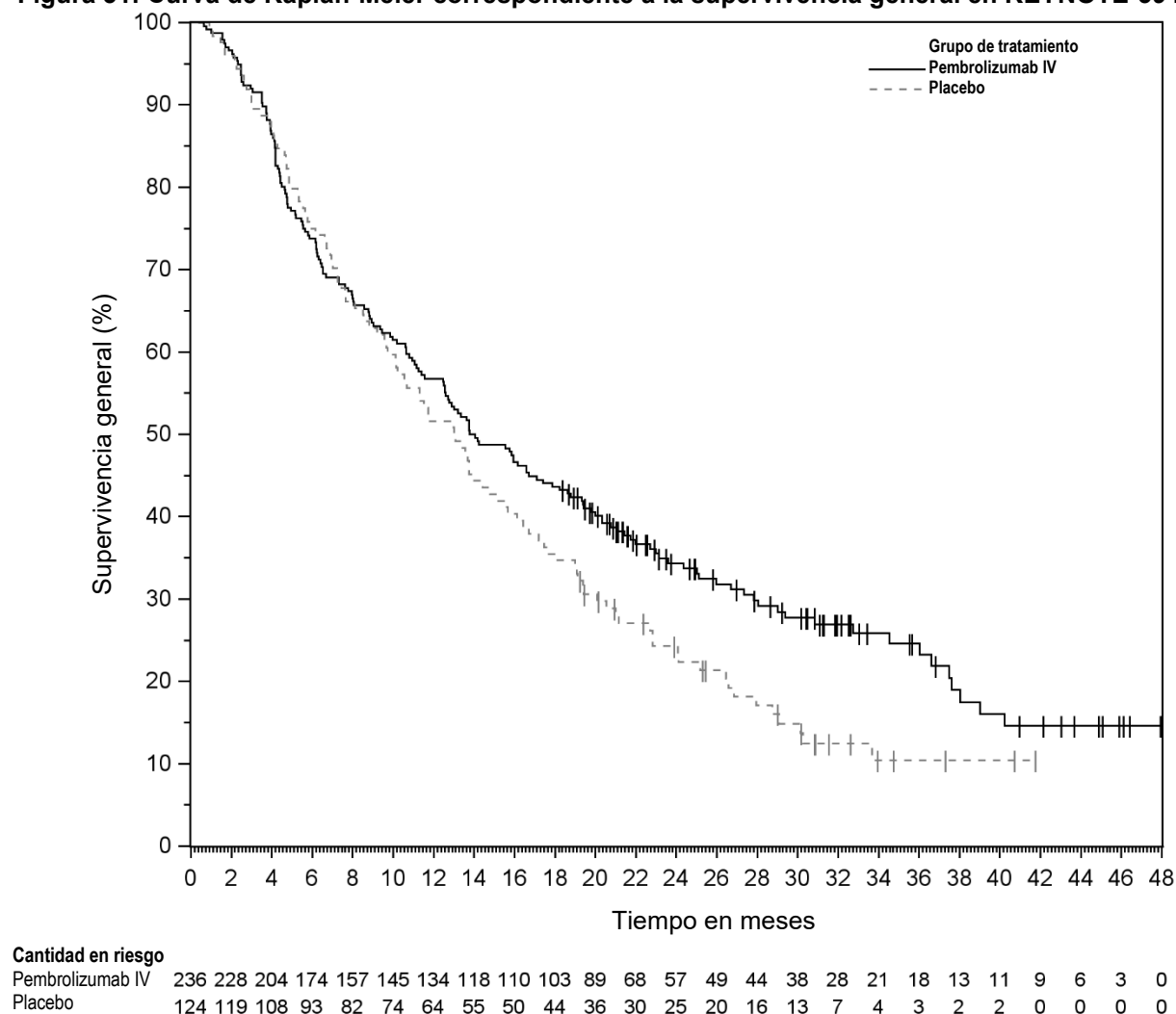
‡ Resultados del análisis de OS provisorio especificado previamente

§ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

+ Indica respuesta constante.

Figura 31: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-394



14.13 Cáncer de las vías biliares

La eficacia de pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino se investigó en KEYNOTE-966 (NCT04003636), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se 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 fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región (Asia frente a otras regiones diferentes de Asia), localmente avanzado o metastásico y sitio de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg el día 1 más gemcitabina en dosis de 1000 mg/m² y cisplatino en dosis de 25 mg/m² el día 1 y el día 8 cada 3 semanas, o placebo en el día 1 más gemcitabina en dosis de 1000 mg/m² y cisplatino en dosis de 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 progresión 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.

Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso con quimioterapia después de la progresión 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: de 23 a 85), el 47% de 65 años o más; 52% hombres; 49% blancos, 46% asiáticos, 1.3% negros o afroamericanos; 10% hispanos o latinos; el 46% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 54% tenía un estado funcional según la escala 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 de resultados de eficacia principal fue la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la PFS, la ORR y la DoR, 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 la Tabla 90 y en la Figura 32 se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-966.

Tabla 90: Resultados de eficacia en KEYNOTE-966

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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)
Número de respuestas completas (%)	11 (2.1%)	7 (1.3%)
Número de respuestas parciales (%)	142 (27%)	146 (27%)
Valor de p [#]	NS	
Duración de la respuesta*		
	n=156	n=152
Mediana en meses ^p (IC del 95%)	8.3 (6.9, 10.2)	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 de p unilateral basado en una prueba de orden logarítmico estratificado.

§ Resultados del análisis final especificado previamente de PFS y ORR.

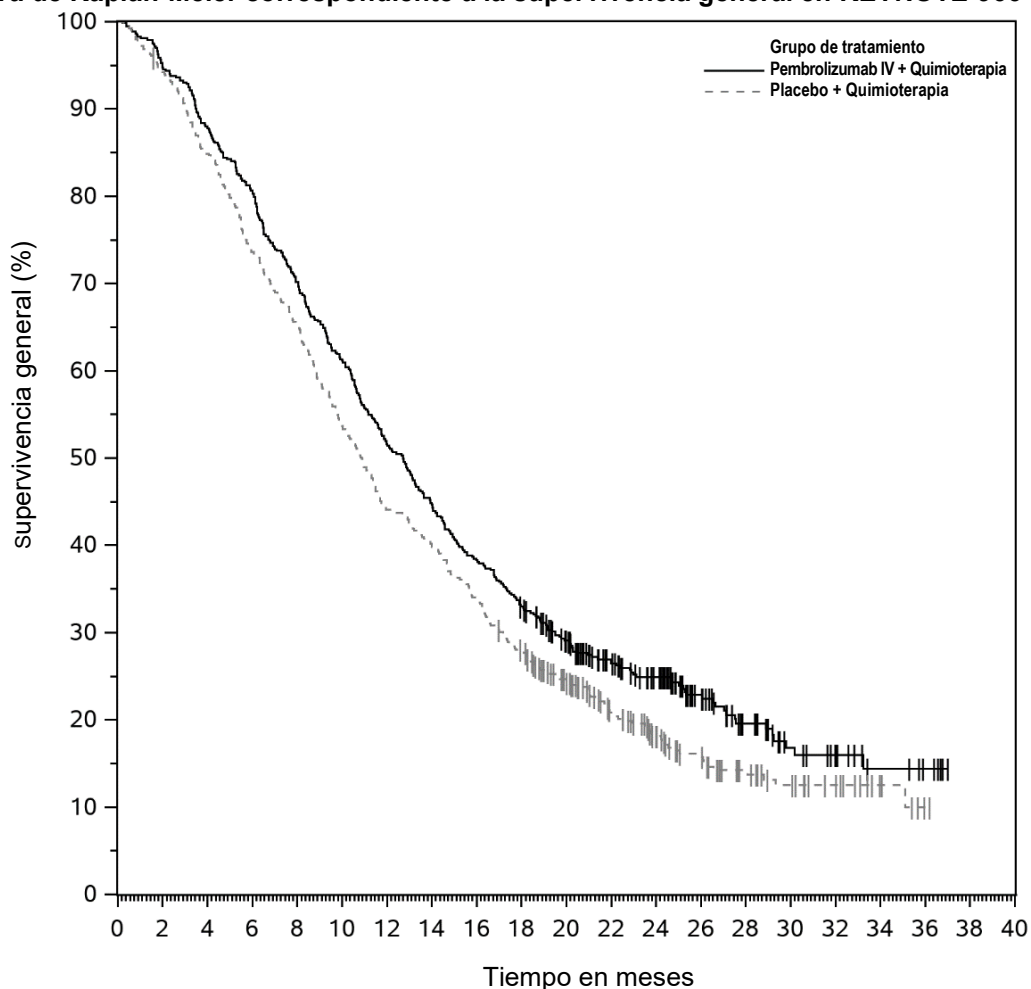
¶ Respuesta completa o respuesta parcial confirmada.

Valor de p unilateral basado en el análisis estratificado de Miettinen y Nurminen.

▷ Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

NS = no significativo

Figura 32: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-966



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + 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

14.14 Carcinoma de células de Merkel

La eficacia de pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-017 (NCT02267603) y KEYNOTE-913 (NCT03783078), dos ensayos multicéntricos, no aleatorizados y abiertos en los que se inscribieron a 105 pacientes con MCC localmente avanzado o metastásico recurrente que no habían recibido terapia sistémica previa para su enfermedad avanzada. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 2 mg/kg (KEYNOTE-017) o 200 mg (KEYNOTE-913) cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fue sintomática, progresó rápidamente, requirió intervención urgente, ocurrió con una disminución en el estado funcional o fue confirmada al menos 4 semanas después con repetición de imágenes. Los pacientes sin progresión de la enfermedad recibieron tratamiento por un máximo de 24 meses.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR, conforme a RECIST versión 1.1.

Entre los 105 pacientes inscritos, la edad media fue de 73 años (rango: de 38 a 91), el 79% tenía 65 años o más; 62% hombres; 80% blancos, 19% de raza desconocida o faltante, y 1% asiáticos; el 53% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 47% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 13% tenía enfermedad en estadio IIIB y el 84% tenía estadio IV. El 76% de los pacientes se había sometido a una cirugía previa y el 51% había recibido radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 91.

Tabla 91: Resultados de eficacia en KEYNOTE-017 y KEYNOTE-913

Criterio de valoración	KEYNOTE-017 Pembrolizumab intravenoso 2 mg/kg cada 3 semanas n=50	KEYNOTE-913 Pembrolizumab intravenoso 200 mg o 2 mg/kg cada 3 semanas n=55
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC del 95%)	56% (41, 70)	49% (35, 63)
Respuestas completas, n (%)	12 (24%)	9 (16%)
Respuestas parciales, n (%)	16 (32%)	18 (33%)
Duración de la Respuesta	n=28	n=27
Mediana de DoR en meses (rango)	NA (5.9, 34.5+)	NA (4.8, 25.4+)
Pacientes con una duración de ≥6 meses, n (%)	27 (96%)	25 (93%)
Pacientes con una duración de ≥12 meses, n (%)	15 (54%)	19 (70%)

+ Indica respuesta constante.
NA = no se alcanzó

14.15 Carcinoma de células renales

Tratamiento de primera línea con axitinib

KEYNOTE-426

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426 (NCT02853331), un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto realizado en 861 pacientes que no habían recibido terapia sistémica para el RCC avanzado. Se inscribió a los pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieran inmunosupresión sistémica en los últimos 2 años. La aleatorización fue estratificada por las categorías de riesgo del Consorcio Internacional de Bases de Datos de RCC metastásico (IMDC) (favorable, intermedio o deficiente) y por región geográfica (América del Norte, Europa Occidental o el “resto del mundo”).

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas durante un máximo de 24 meses en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraban el axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas) podían aumentar a 7 mg y, luego, 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 en dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y, luego, interrumpir el tratamiento por 2 semanas.

El tratamiento con pembrolizumab intravenoso y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad, definida por RECIST versión 1.1, o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso y axitinib después de la progresión 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, después de la aleatorización en la semana 12, luego, cada 6 semanas hasta la semana 54 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 62 años (rango: de 26 a 90), 38% de 65 años o más; 73% hombres; 79% blancos y 16% asiáticos; el 20% de los pacientes tenían un KPS inicial de 70 a 80 y el 80% de los pacientes tenían un KPS inicial de 90 a 100; la distribución de pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% malo.

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 BICR. Una mejoría estadísticamente significativa en la OS fue demostrada en el primer análisis provisorio especificado previamente en pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con axitinib si se compara con sunitinib. El ensayo también demostró mejorías estadísticamente significativas en la PFS y en la ORR. Se llevó a cabo un análisis de OS actualizado cuando se observaron 418 muertes en función del número previsto de muertes para el análisis final especificado previamente. En la Tabla 92 y en la Figura 33, se resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-426.

Tabla 92: Resultados de eficacia en KEYNOTE-426

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	45.7 (43.6, NA)	40.1 (34.3, 44.2)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.73 (0.60, 0.88)	
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor de p [†]	0.0001 [§]	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [¶] (IC 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	

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

‡ 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).

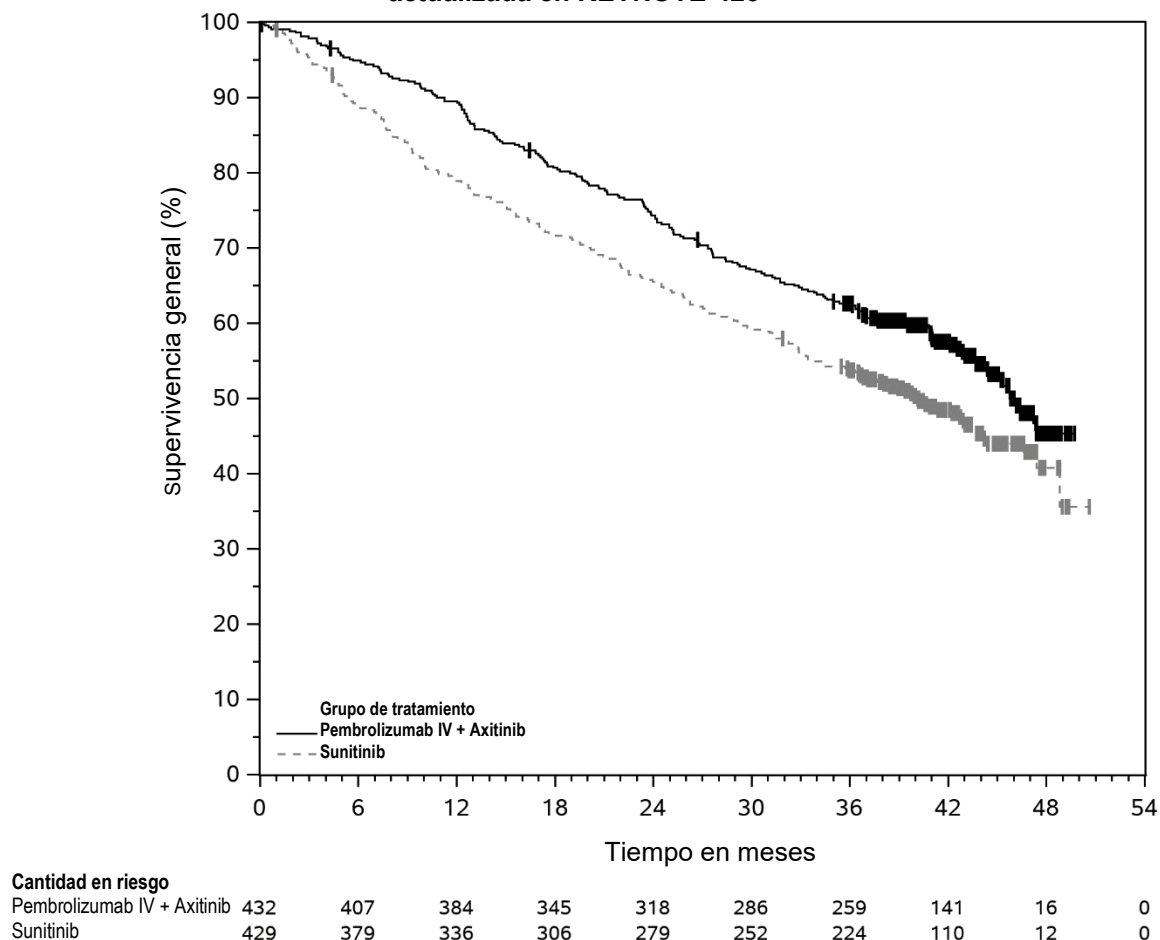
§ El valor de p (unilateral) se compara con los valores de alfa asignados de 0.0013 para este análisis provisorio (con el 81% de la cantidad prevista de eventos para el análisis final).

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

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

NA = no se alcanzó

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general actualizada en KEYNOTE-426



En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la OS en pacientes con riesgo IMDC favorable, intermedio, intermedio/malo y malo demostró un HR de 1.17 (IC del 95%: 0.76, 1.80), 0.67 (IC del 95%: 0.52, 0.86), 0.64 (IC del 95%: 0.52, 0.80) y 0.51 (IC del 95%: 0.32, 0.81), respectivamente.

Tratamiento de primera línea con lenvatinib

KEYNOTE-581

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-581 (NCT02811861), un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado realizado en 1069 pacientes con RCC avanzado en el contexto de primera línea. Se inscribió a los pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización fue estratificada por región geográfica (América del Norte, Europa Occidental o el “resto del mundo”) y los grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable, intermedio o riesgo bajo).

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

- Pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas durante un máximo de 24 meses en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral, una vez al día.
- Lenvatinib en dosis de 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus por vía oral una vez al día.
- Sunitinib en dosis de 50 mg 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 progresión de la enfermedad. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideró que brindaría beneficios clínicos. El pembrolizumab intravenoso 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: edad media de 62 años (rango: de 29 a 88 años), 42% de 65 años o más; 75% hombres; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% de otras razas; el 18% de los pacientes tenía un KPS basal de 70 a 80, mientras que el 82% de los pacientes tenían un KPS basal de 90 a 100; la distribución de pacientes por categorías de riesgo del MSKCC fue 27% favorable, 64% intermedio y 9% bajo. Las zonas comunes de procesos metastáticos en los 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), conforme a RECIST versión 1.1, y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada por evaluación de la IRC. El pembrolizumab intravenoso 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 93 y en las Figuras 34 y 35, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-581.

Tabla 93: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-581

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)		
Cantidad de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Enfermedad progresiva	145 (41%)	196 (55%)
Muerte	15 (4%)	9 (3%)
Mediana de PFS en meses (IC del 95%)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor de p†	<0,0001	
Supervivencia general (OS)		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de OS en meses (IC del 95%)	NA (33.6, NA)	NA (NA, NA)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor de p†	0.0049	
OS actualizada		
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 del tumor se basan en RECIST 1.1. Para la ORR, solo se incluyen las respuestas confirmadas.

Fecha de cierre de los datos = 28 de agosto de 2020, fecha de cierre de la OS actualizada = 31 de julio de 2022

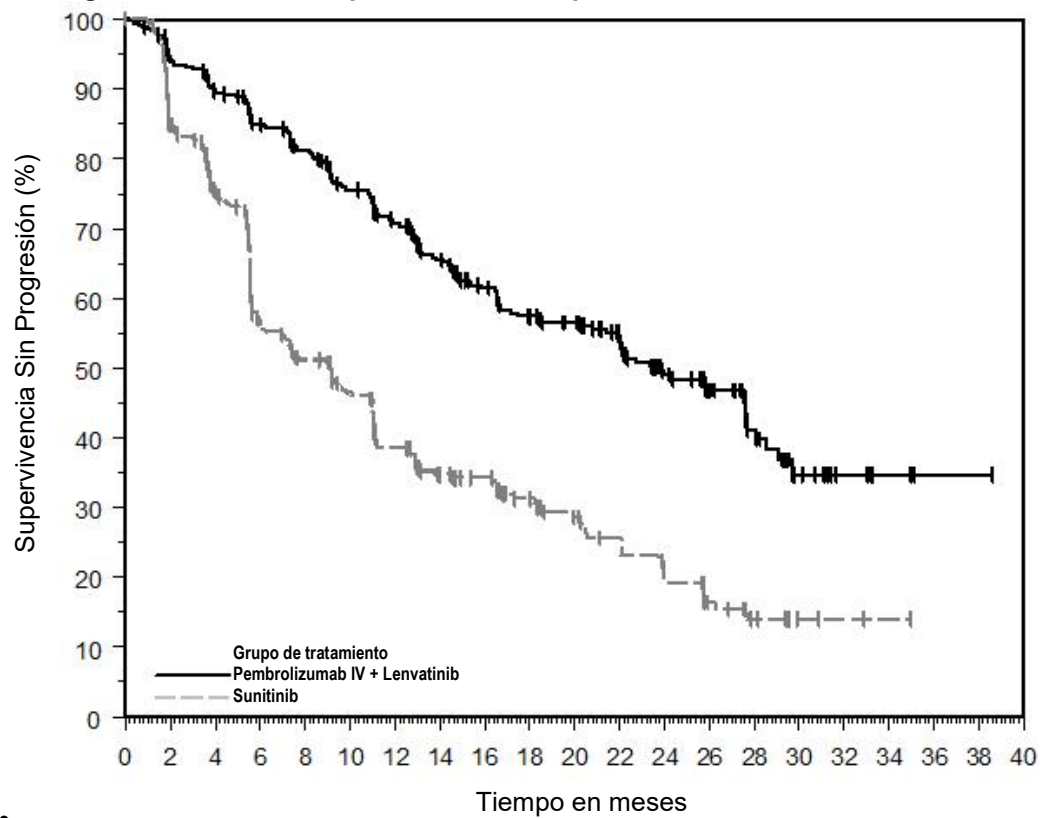
IC = intervalo de confianza; NA= no se alcanzó

* El índice de riesgos se basa en el modelo de riesgos proporcional de Cox. Se estratificó por región geográfica y grupos de pronóstico del MSKCC.

† Valor de p bilateral basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

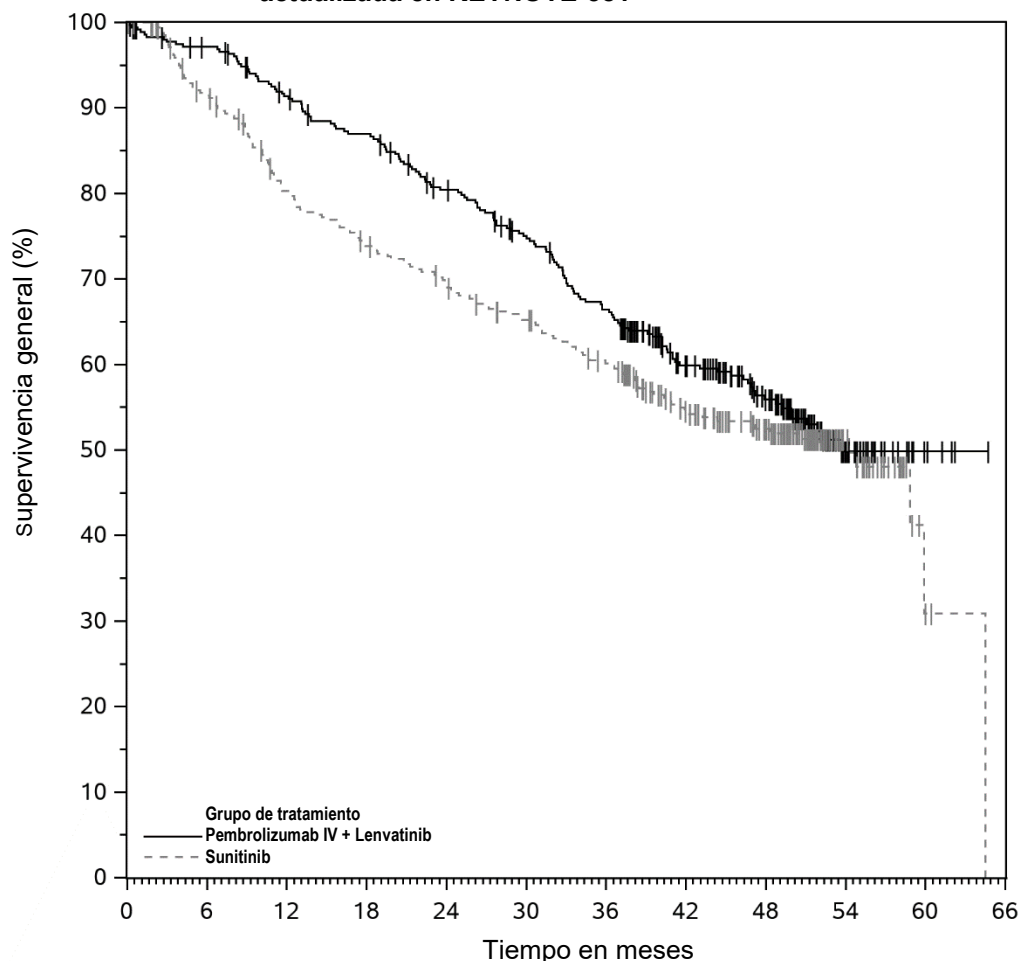
‡ Valor de p bilateral basado en la prueba de CMH.

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la PFS en KEYNOTE-581



Cantidad en riesgo		Tiempo en meses																					
		355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0	
Pembrolizumab IV + 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 35: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general actualizada en KEYNOTE-581



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + 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 pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-B61 (NCT04704219), un ensayo multicéntrico de un solo grupo en el que se inscribió a 160 pacientes con RCC de células no transparentes avanzado o metastásico en el contexto de primera línea. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron 400 mg de pembrolizumab intravenoso cada 6 semanas en combinación con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso se continuó durante un máximo de 24 meses, pero el tratamiento con lenvatinib pudo continuarse más allá de los 24 meses. El tratamiento continuó hasta la toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Se permitió la administración de pembrolizumab intravenoso con lenvatinib después de la progresión de la enfermedad definida conforme a RECIST si el investigador consideró que le brindaría beneficios clínicos al paciente.

Entre los 158 pacientes tratados, las características iniciales fueron: edad media de 60 años (rango: de 24 a 87 años); 71% hombres; 86% blancos, 8% asiáticos y 3% negros; <1% hispano o latino. El 22% de los pacientes tenían un KPS inicial de 70 a 80 y el 78% de los pacientes tenían un KPS inicial de

90 a 100. 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 metastáticos en los pacientes fueron los ganglios linfáticos (65%), los pulmones (35%), los huesos (30%) y el hígado (21%).

La medición de resultados de eficacia principal fue la ORR, según lo evaluado por una BICR, conforme a RECIST versión 1.1. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyeron la DoR, según lo evaluado por una BICR, conforme a RECIST versión 1.1. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 94.

Tabla 94: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-B61

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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.

+ Indica respuesta constante.

Tratamiento adyuvante de RCC (KEYNOTE-564)

Se investigó la eficacia del pembrolizumab intravenoso como terapia adyuvante para el RCC en KEYNOTE-564 (NCT03142334), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en el que se inscribió a 994 pacientes con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia de RCC o M1 sin evidencia de enfermedad (NED). La categoría de riesgo intermedio-alto incluía: pT2 con grado 4 o características sarcomatoides; pT3, cualquier grado sin compromiso ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluía: pT4, cualquier grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier grado con compromiso 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 debían haberse sometido a una nefrectomía parcial nefroprotectora o una nefrectomía radical completa (y resección completa de la(s) lesión(es) metastásica(s) en pacientes de estadio 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 fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 mg de pembrolizumab intravenosa cada tres semanas o placebo durante un máximo de un año hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado de metástasis (M0, M1 NED). Además, el grupo M0 se estratificó según la escala de estado funcional ECOG (0,1) y la región geográfica (Estados Unidos, fuera de Estados Unidos).

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 60 años (rango: de 25 a 84), 33% de 65 años o más; 71% hombres; 75% blancos, 14% asiáticos, 9% desconocidos, 1% negros o afroamericanos, 1% nativos americanos o nativos de Alaska, 1% multirraciales; 13% hispanos o latinos, 78% no hispanos o latinos, 8% desconocidos; el 85% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 15% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 94% de los pacientes inscritos presentaban enfermedad N0; el 11% tenía características sarcomatoides; el 86% tenían riesgo intermedio-alto; el 8% tenía riesgo alto y el 6% tenían M1 NED. El 92% de los pacientes se sometieron a una nefrectomía radical y el 8% se sometió a una nefrectomía parcial.

La medición de resultados 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 resultados adicional fue la OS. Se demostraron las mejoras estadísticamente significativas en la DFS y la OS en análisis provisionales especificados previamente en pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab intravenoso en comparación con el placebo. En la Tabla 95 y en las Figuras 36 y 37, se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 95: Resultados de eficacia en KEYNOTE-564

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas n=496	Placebo n=498
DFS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	109 (22%)	151 (30%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA	NA
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.68 (0.53, 0.87)	
Valor de p [†]	0.0010 [‡]	
Tasa de DFS a los 24 meses (IC del 95%)	77% (73, 81)	68% (64, 72)
OS		
Cantidad (%) de pacientes con el evento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.62 (0.44, 0.87)	
Valor de p [†]	0.0024 [§]	
Tasa de OS a los 48 meses (IC del 95%)	91% (88, 93)	86% (83, 89)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

‡ El valor de p (unilateral) se compara con un límite de 0.0114.

§ El valor de p (unilateral) se compara con un límite de 0.0072.

NA = no se alcanzó

Figura 36: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin enfermedad en KEYNOTE-564

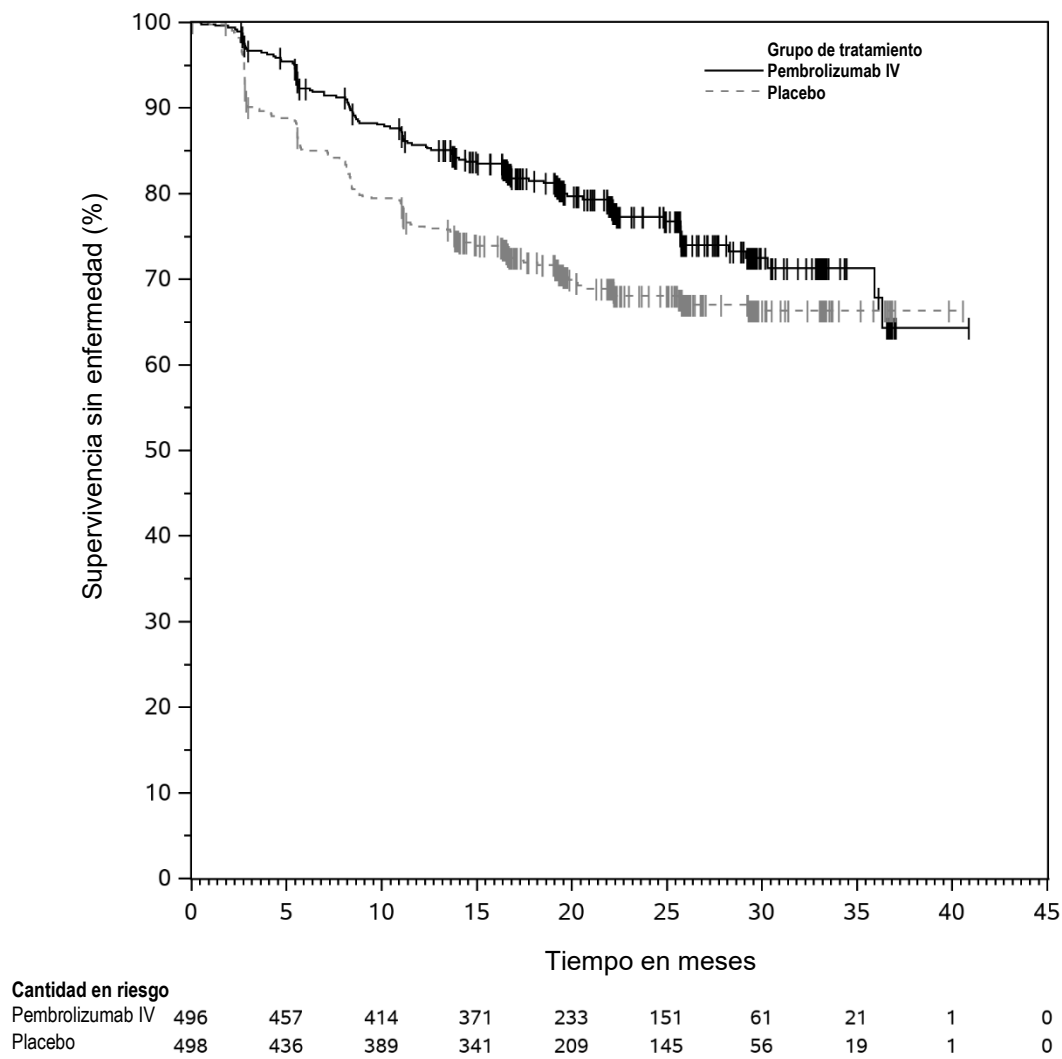
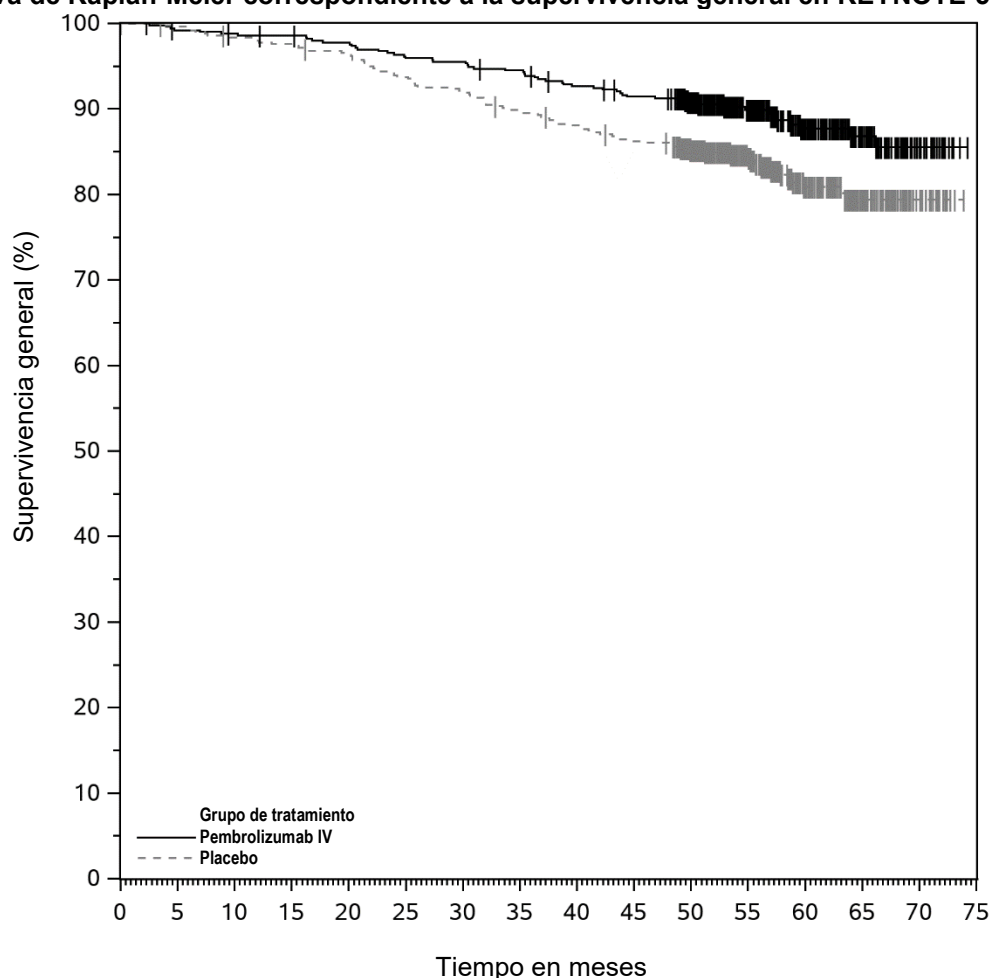


Figura 37: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-564



Cantidad en riesgo																
Pembrolizumab IV	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

14.16 Carcinoma endometrial

En combinación con paclitaxel y carboplatino para el tratamiento del carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel y carboplatino se investigó en KEYNOTE-868/NRG-GY018 (NCT03914612), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se inscribió a 810 pacientes con carcinoma endometrial 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 endometrial 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 endometrial, incluido el carcinosarcoma, o pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR, la escala de estado funcional ECOG (0 o 1 frente a 2) y quimioterapia adyuvante previa.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel en dosis de 175 mg/m² y AUC de carboplatino en dosis de 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de pembrolizumab intravenoso en dosis de 400 mg cada 6 semanas por un máximo de 14 ciclos.
- Placebo cada 3 semanas, paclitaxel en dosis de 175 mg/m² y AUC de carboplatino en dosis de 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido de placebo cada 6 semanas por un máximo de 14 ciclos.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (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 pembrolizumab intravenoso o placebo por un máximo de 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 medición de resultados de eficacia principal fue la PFS, según lo evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1. Una medición de resultados de eficacia adicional fue la supervivencia general.

Las características de la población con dMMR fueron las siguientes: edad media de 66 años (rango: de 37 a 86), el 55% tenía 65 años o más; 79% blancas, 9% negras y 3% asiáticas; 5% hispanas o latinas; el 64% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0, el 33% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1 y el 3% tenía un estado funcional según la escala 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 endometrial (81%), adenocarcinoma NEOM (11%), carcinoma seroso (2%) y otros (6%).

Las características de la población con pMMR fueron las siguientes: edad media de 66 años (rango: de 29 a 94), el 54% tenía 65 años o más; 72% blancas, 16% negras y 5% asiáticas; 6% hispanas o latinas; el 67% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0, el 30% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1 y el 3% tenía un estado funcional según la escala 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 endometrial (52%), carcinoma seroso (26%), adenocarcinoma NEOM (10%), carcinoma de células claras (7%) y otros (5%).

El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS en las pacientes aleatorizadas para recibir pembrolizumab intravenoso 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 96 y en las Figuras 38 y 39, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-868 según el estado de MMR. En el momento del análisis de PFS, los datos de OS no eran concluyentes; había un 12% de muertes en la población con dMMR y un 17% de muertes en la población con pMMR.

Tabla 96: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-868

Criterio de valoración	Población con dMMR		Población con pMMR	
	Pembrolizumab intravenoso con paclitaxel y carboplatino n=110	Placebo con paclitaxel y carboplatino n=112	Pembrolizumab intravenoso 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†	0.30 (0.19, 0.48)		0.60 (0.46, 0.78)	
Valor de p‡	<0,0001		<0,0001	

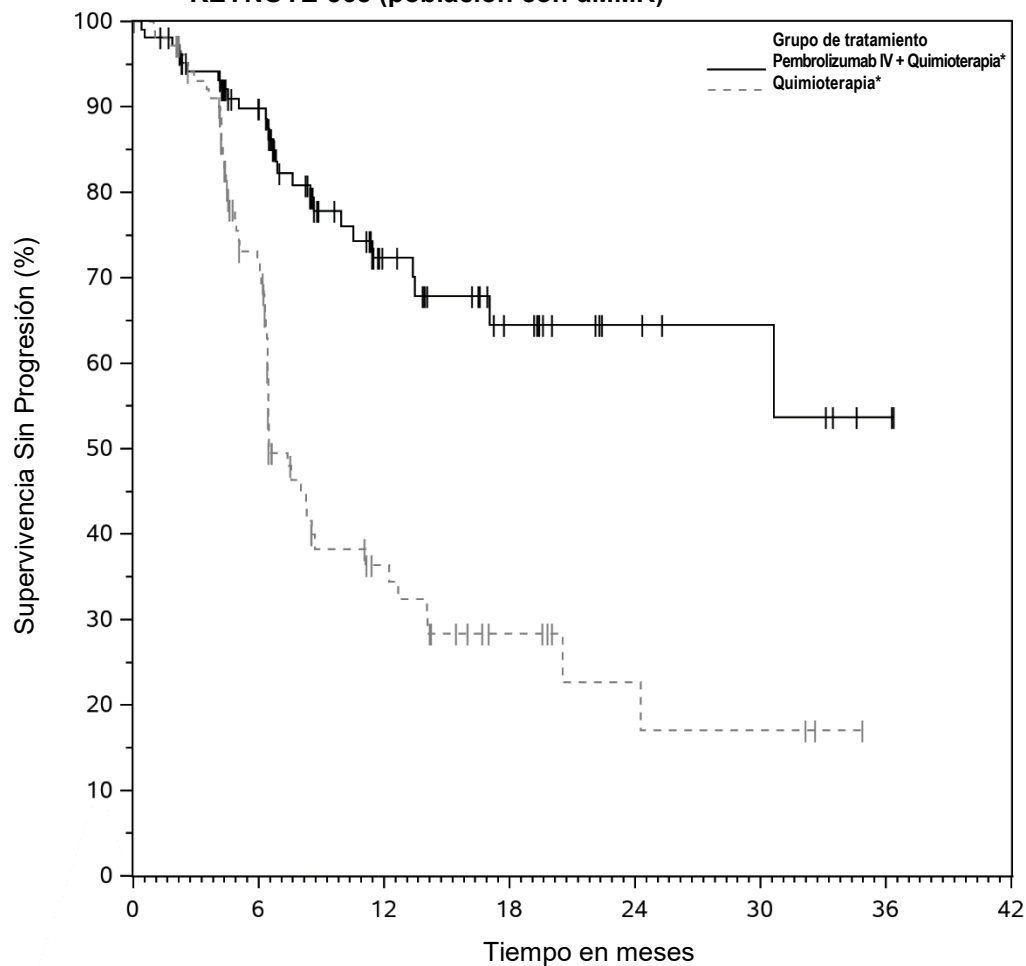
* Basado en un análisis provisorio de PFS; las fracciones de información para los análisis provisorios fueron del 49% para dMMR y del 55% para pMMR.

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

NA = no se alcanzó

Figura 38: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-868 (población con dMMR)

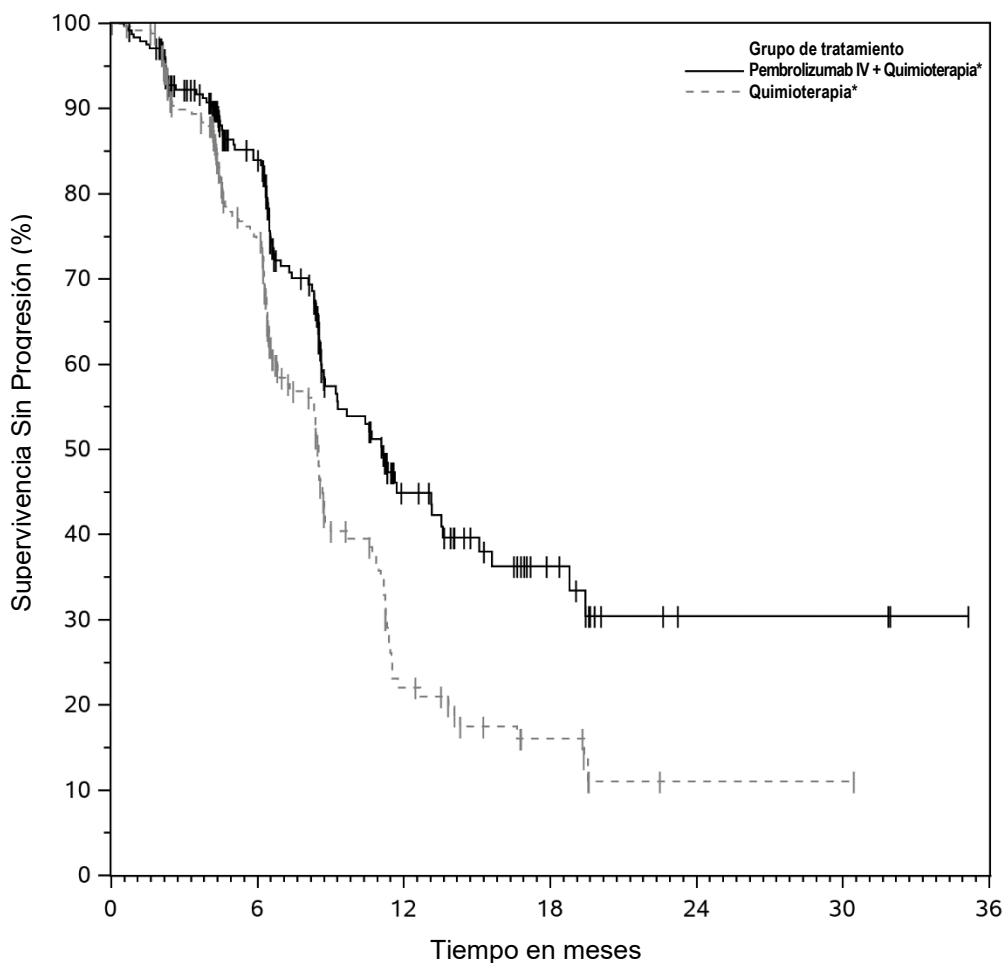


Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + Quimioterapia*	110	78	33	17	8	6	2	0
Quimioterapia*	112	58	18	8	4	3	0	0

*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-868 (población con pMMR)



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + Quimioterapia*	294	140	36	14	3	3	0
Quimioterapia*	294	126	22	8	1	1	0

*Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)

Falta de eficacia del tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma endometrial

La seguridad de pembrolizumab intravenoso en combinación con carboplatino y paclitaxel, con o sin radiación, se investigó en KEYNOTE-B21 (NCT04634877), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 1095 pacientes con cáncer endometrial de alto riesgo recién diagnosticado sin evidencia de enfermedad en las imágenes posteriores a una cirugía curativa. La enfermedad de alto riesgo se definió como cualquiera de las siguientes (determinación del estadio según FIGO 2009): estadio I/II con invasión miometrial e histología no endometriode o expresión anormal de p53 o mutación de p53, o estadio III/IVA. El ensayo no cumplió con el criterio de valoración principal especificado previamente para la DFS evaluada por el investigador, con un HR de 1.02 (IC del 95%: 0.79, 1.32).

En combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado que no es MSI-H o es pMMR

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775 (NCT03517449), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y con control activo en el que se inscribió a 827 pacientes con carcinoma endometrial avanzado que habían recibido tratamiento previo con al

menos un régimen de quimioterapia basado en platino en cualquier contexto, incluidos los contextos neoadyuvante y adyuvante. No fueron elegibles las pacientes con sarcoma endometrial, incluido el carcinosarcoma, o pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Las pacientes que tenían carcinoma endometrial con pMMR (conforme el uso de la prueba de panel VENTANA MMR RxDx) o sin MSI-H se estratificaron por estado funcional ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas en combinación con lenvatinib en dosis de 20 mg por vía oral una vez al día.
- Elección del investigador, que consiste en doxorrubicina en dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel en dosis de 80 mg/m² administrados semanalmente; 3 semanas con tratamiento/1 semana sin tratamiento.

El tratamiento con pembrolizumab intravenoso y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1, verificada por BICR, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses (para pembrolizumab intravenoso). Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST versión 1.1 si el investigador consideró que le brindaría beneficios clínicos al paciente y el tratamiento presentó buena tolerancia. Se realizó la evaluación del estado del tumor cada 8 semanas. 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 fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR.

Entre los 697 pacientes con pMMR, se aleatorizó a 346 para recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con lenvatinib y a 351 para recibir la elección del investigador, que era doxorrubicina (n = 254) o paclitaxel (n = 97). Las características de la población con pMMR fueron las siguientes: edad media de 65 años (rango: de 30 a 86), 52% de 65 años o más; 62% blancos, 22% asiáticos y 3% negros; el 60% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 40% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometriode (55%), seroso (30%), carcinoma de células claras (7%), mixto (4%) y otros (3%). Todos estos 697 pacientes recibieron terapia sistémica previa para carcinoma endometrial: el 67% había recibido una, el 30% dos y el 3% 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 97 y las Figuras 40 y 41.

Tabla 97: Resultados de eficacia en KEYNOTE-775

	Carcinoma endometrial (pMMR o no MSI-H)	
Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
Índice de riesgos* (IC 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 (IC del 95%)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
Índice de riesgos* (IC del 95 %)	0.60 (0.50, 0.72)	
Valor de p [†]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR [‡] (IC 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+)

* Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado.

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

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica.

Figura 40: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia general en KEYNOTE-775 (pMMR o no MSI-H)

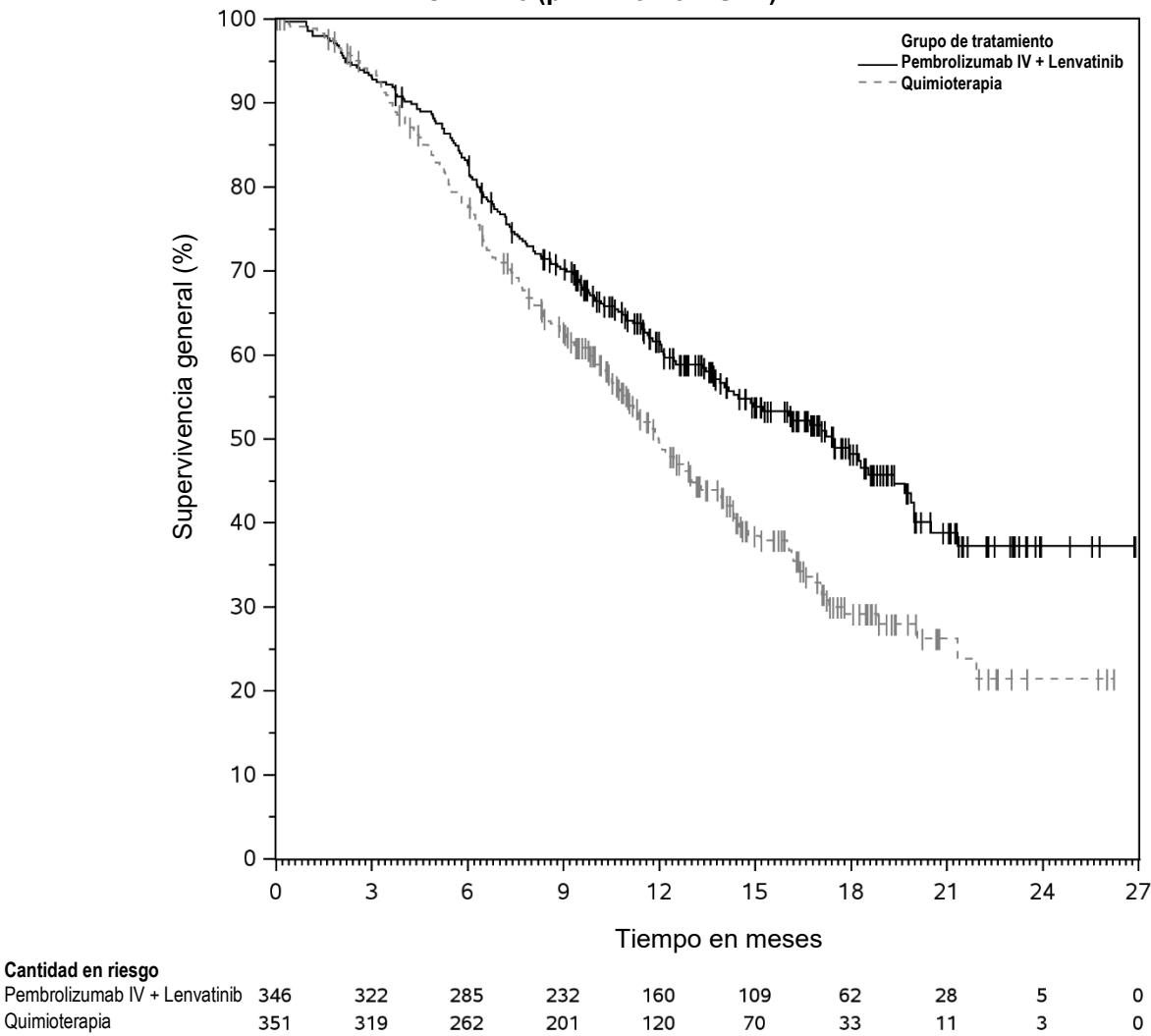
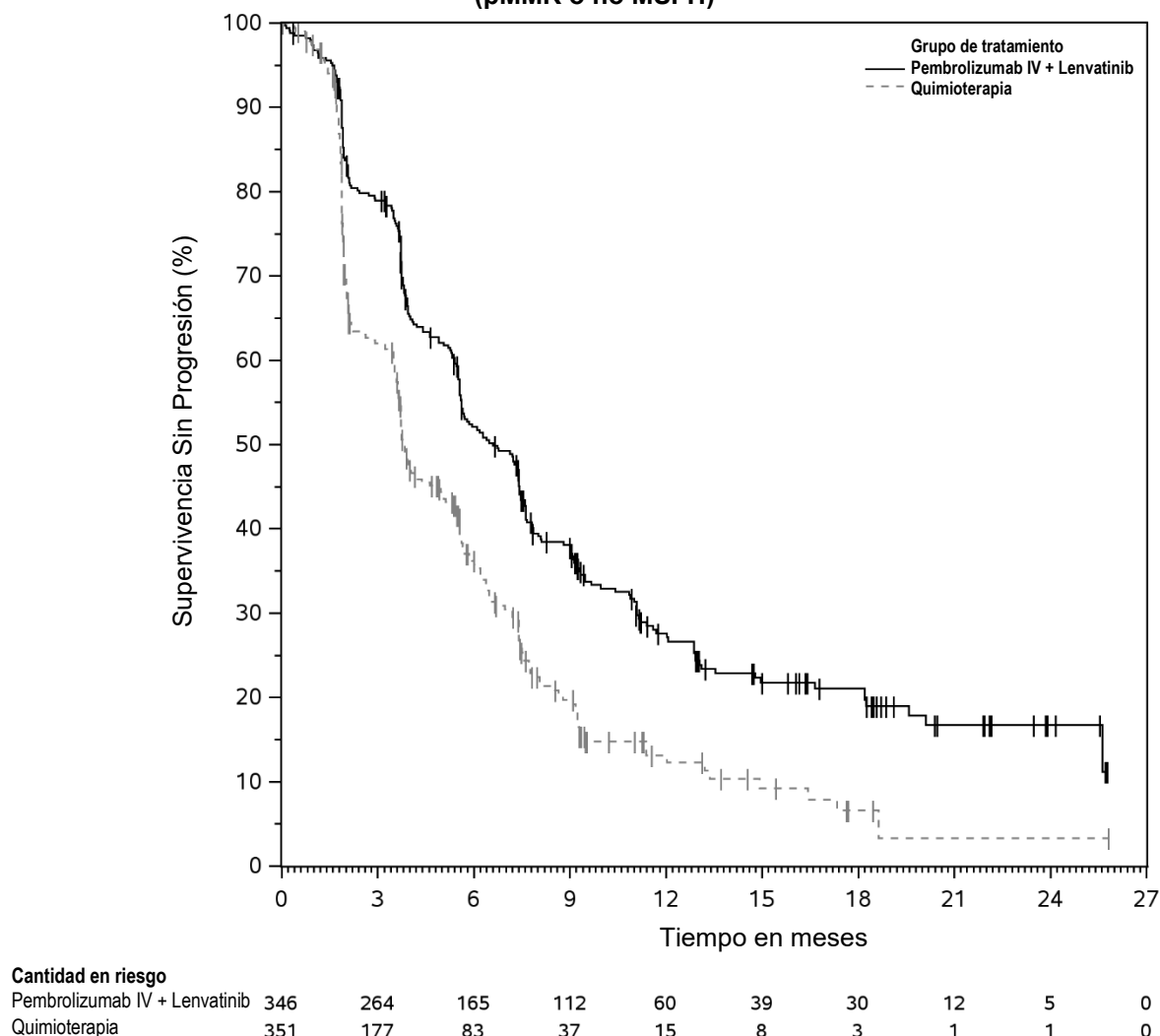


Figura 41: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-775 (pMMR o no MSI-H)



Como agente único para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado con MSI-H o dMMR

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en KEYNOTE-158 (NCT02628067), un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de múltiples cohortes. En el ensayo, se inscribió a 90 pacientes con carcinoma endometrial con MSI-H o dMMR no resecable o metastásico en las cohortes D y K. El estado de MSI se determinó mediante una reacción de polimerasa en cadena (PCR) y el estado de MMR, mediante una reacción inmunohistoquímica (IHC). No fueron elegibles las pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o se documentó una progresión de la enfermedad. Los pacientes tratados con pembrolizumab intravenoso sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 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 versión 1.1, modificados para monitorizar un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano.

Entre las 90 pacientes tratadas, las características iniciales fueron: edad media de 64 años (rango: de 42 a 86); 83% blancas, 8% asiáticas y 3% negras; 12% hispanas o latinas; el 39% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 61% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 96% tenía enfermedad en estadio M1 y el 4% tenía enfermedad en estadio M0 al ingresar al estudio; y 51% había recibido una línea de terapia previa, mientras que el 48% había recibido dos o más. Nueve pacientes recibieron solo terapia adyuvante y una paciente recibió solo terapia neoadyuvante y adyuvante antes de participar en el estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 98.

Tabla 98: Resultados de Eficacia en Pacientes con Carcinoma de Endometrio Avanzado con MSI-H o dMMR en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso n = 90*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 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 de 0.5 a 62.1 meses)

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

14.17 Cáncer con una alta carga mutacional tumoral

La eficacia del pembrolizumab intravenoso se investigó en un análisis retrospectivo planificado de manera prospectiva de 10 cohortes (A a J) de pacientes con diversos tumores sólidos no resecables o metastásicos tratados previamente con alta carga de mutación tumoral (TMB-H) que se inscribieron en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado y abierto, KEYNOTE-158 (NCT02628067). Se excluyó del estudio a las pacientes que habían recibido anticuerpos bloqueadores de PD-1 u otros anticuerpos monoclonales inmunomodulares, que tenían una enfermedad autoinmune o que tenían una afección médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o se documentó una progresión de la enfermedad. 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 CDx de FoundationOne como puntos de corte para evaluar TMB. Las pruebas de TMB se hicieron a ciego con respecto a los resultados clínicos. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la ORR y la DoR en pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab intravenoso, 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 que tenían tejido suficiente para realizar la prueba basada en los requisitos especificados por 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: edad media de 61 años (rango: de 27 a 80), el 34% tenía 65 años o más; 34% hombres; 81% blancos; el 41% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 58% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 56% de los pacientes tenía al menos 2 líneas de terapia previas.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 99 y 100.

Tabla 99: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer TMB-H en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas	
	TMB ≥10 mut/Mb n = 102*	TMB ≥13 mut/Mb n=70
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 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

[†] Del método del límite del producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

+ Indica respuesta constante.

NA = no se alcanzó

Tabla 100: Respuesta por Tipo de Tumor (TMB ≥10 mut/Mb)

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%) IC del 95%		Duración del rango de respuesta (meses)
General*	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 endometrial	15	7 (47%)	(21%, 73%)	(8.4+, 33.9+)
Cáncer de ano	14	1 (7%)	(0.2%, 34%)	18.8+
Cáncer de vulva	12	2 (17%)	(2%, 48%)	(8.8, 11.0)
Cáncer neuroendocrino	5	2 (40%)	(5%, 85%)	(2.2+, 32.6+)
Cáncer de glándula salival	3	PR, SD, PD		31.3+
Cáncer de tiroides	2	CR, CR		(8.2, 33.2+)
Mesotelioma	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 tenía TMB ≥10 mut/Mb y <13 mut/Mb, la ORR fue del 13% (IC del 95%: 4%, 29%), incluidas dos respuestas completas y dos respuestas parciales.

14.18 Carcinoma cutáneo de células escamosas

Se investigó la eficacia del pembrolizumab intravenoso en pacientes con cSCC recurrente o metastásico o con cSCC localmente avanzado inscritos en KEYNOTE-629 (NCT03284424), un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, no aleatorizado y abierto. Se excluyó del estudio a los pacientes que tenían enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta que se documentó progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses. Las pacientes con progresión de la enfermedad radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de pembrolizumab intravenoso durante la confirmación de la progresión, a menos que esta fuera sintomática, de progresión rápida, requiriera intervención urgente u se presentara con 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 versión 1.1, 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 tratados, las características de la población del estudio fueron: edad media de 72 años (rango: de 29 a 95), 71% de 65 años o más; 76% hombres; 70% blancos, 25% raza desconocida; el 34% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 66% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 45% de los pacientes tenía solo cSCC localmente recurrente, el 24% tenía solo cSCC metastásico y el 31% tenía cSCC localmente recurrente y metastásico. El 87% recibió una o más líneas de terapia previas; el 73% recibió radioterapia previa.

Entre los 54 pacientes con cSCC localmente avanzado tratados, las características de la población del estudio fueron: edad media de 76 años (rango: de 35 a 95), 80% de 65 años o más; 72% hombres; 83% blancos, 13% raza desconocida; el 41% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 59% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 22% recibió una o más líneas de terapia previas; el 63% recibió radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 101.

Tabla 101: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-629

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso cSCC recurrente o metastásico n=105	Pembrolizumab intravenoso cSCC localmente avanzado n=54
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC del 95%)	35% (26, 45)	52% (38, 66)
Tasa de respuesta completa	12%	22%
Tasa de respuesta parcial	23%	30%
Duración de la respuesta*	n=37	n=28
Mediana en meses (rango)	NA (2.7, 64.2+)	47.2 (1.0+, 49.9+)
% con duración ≥6 meses	76%	89%
% con duración ≥12 meses	68%	75%

* Mediana del tiempo de seguimiento: cSCC recurrente o metastásico: 23.8 meses; cSCC localmente avanzado: 48.0 meses

+ Indica respuesta constante.

14.19 Cáncer de mama triple negativo

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante de TNBC de alto riesgo en etapa inicial

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con pembrolizumab intravenoso 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 cáncer de mama triple negativo de alto riesgo en etapa inicial, recientemente diagnosticado y sin tratamiento previo (tamaño del tumor >1 cm, con ≤2 cm de diámetro y compromiso ganglionar o tamaño del tumor >2 cm de diámetro, independientemente del compromiso ganglionar). Se inscribió a los pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera terapia sistémica en el plazo de los dos años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por estado ganglionar (positivo o negativo), tamaño del tumor (T1/T2 o T3/T4) y la elección de carboplatino (administración de dosis cada 3 semanas o semanal).

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 pembrolizumab intravenoso prequirúrgico en dosis de 200 mg 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 en dosis de 80 mg/m² todas las semanas los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
- Seguido de cuatro ciclos adicionales de pembrolizumab intravenoso prequirúrgico en dosis de 200 mg cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorubicina en dosis de 60 mg/m² -o- epirubicina en dosis de 90 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida en dosis de 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 pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg cada 3 semanas.
- **Grupo 2:**
 - Cuatro ciclos de placebo prequirúrgico 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 en dosis de 80 mg/m² todas las semanas los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
 - Seguido de cuatro ciclos de placebo prequirúrgico cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Doxorubicina en dosis de 60 mg/m² -o- epirubicina en dosis de 90 mg/m² cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5 a 8 del régimen de tratamiento -y-
 - Ciclofosfamida en dosis de 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.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de pembrolizumab intravenoso en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la tasa de pCR y la EFS. La pCR se define como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0); su evaluación a ciego estuvo a cargo del patólogo local en el momento de la cirugía definitiva. La EFS se definió como el tiempo transcurrido 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 malignidad primaria o muerte debido a cualquier causa. Un resultado de eficacia adicional fue la supervivencia general (OS).

Las características de la población del estudio fueron: edad media de 49 años (rango: de 22 a 80), 11% de 65 años o más; 99.9% mujeres; 64% blancas, 20% asiáticas, 4.5% negras y 1.8% nativas americanas o nativas de Alaska; el 87% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 13% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 56% presentaban estado premenopáusico y el 44% estaban en estado posmenopáusico; el 7% presentaba tumor primario 1 (T1), el 68% T2, el 19% T3 y el 7% T4; el 49% tenía compromiso ganglionar 0 (N0), el 40% N1, el 11% N2 y el 0.2% N3; el 75% de las pacientes se encontraban en estadio general II y el 25% en estadio III.

Las mejoras estadísticamente significativas en la pCR, la EFS y la OS se demostraron en análisis provisionarios especificados previamente para los pacientes aleatorizados a pembrolizumab intravenoso en combinación con quimioterapia seguido de pembrolizumab intravenoso como agente único en comparación con los pacientes aleatorizados con placebo en combinación con quimioterapia seguida de placebo solo.

En la Tabla 102 y en las Figuras 42 y 43, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-522.

Tabla 102: Resultados de eficacia en KEYNOTE-522

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 200 mg cada 3 semanas con quimioterapia/ pembrolizumab intravenoso n=784	Placebo con quimioterapia/placebo n=390
pCR (ypT0/Tis ypN0)*		
Cantidad de pacientes con pCR	494	217
Tasa de pCR (%), (IC 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%)
Índice de riesgos (IC del 95%) [§]	0.63 (0.48, 0.82)	
Valor de p ^{¶,¶}	0.00031	
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	115 (15%)	85 (22%)
Índice de riesgos (IC del 95%) [§]	0.66 (0.50, 0.87)	
Valor de p ^{¶,¶}	0.00150	

* Basado en toda la población con intención de tratar en n = 1174 pacientes.

† Basado en un análisis provisional de pCR especificado previamente 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).

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

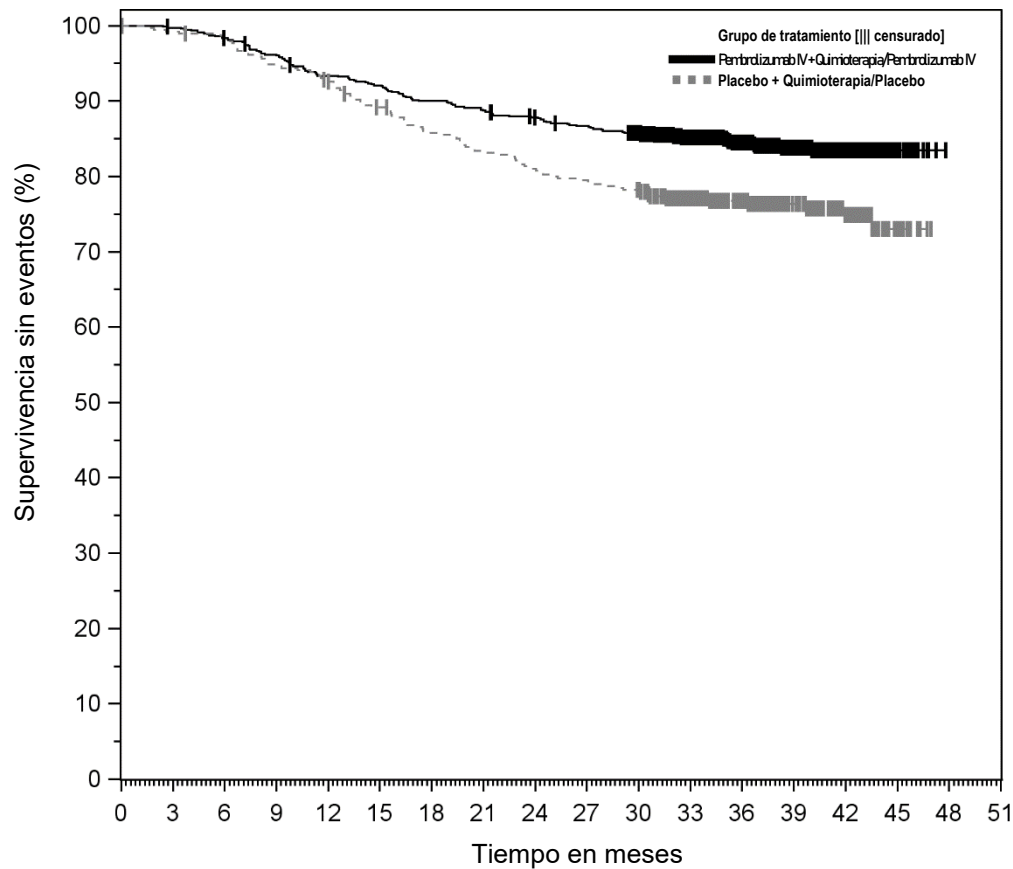
§ Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

¶ Basado en un análisis provisionario de EFS especificado previamente (en comparación con un nivel de significancia de 0.0052).

Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino.

▷ Basado en un análisis provisionario especificado previamente (en comparación con un nivel de significación de 0.0050).

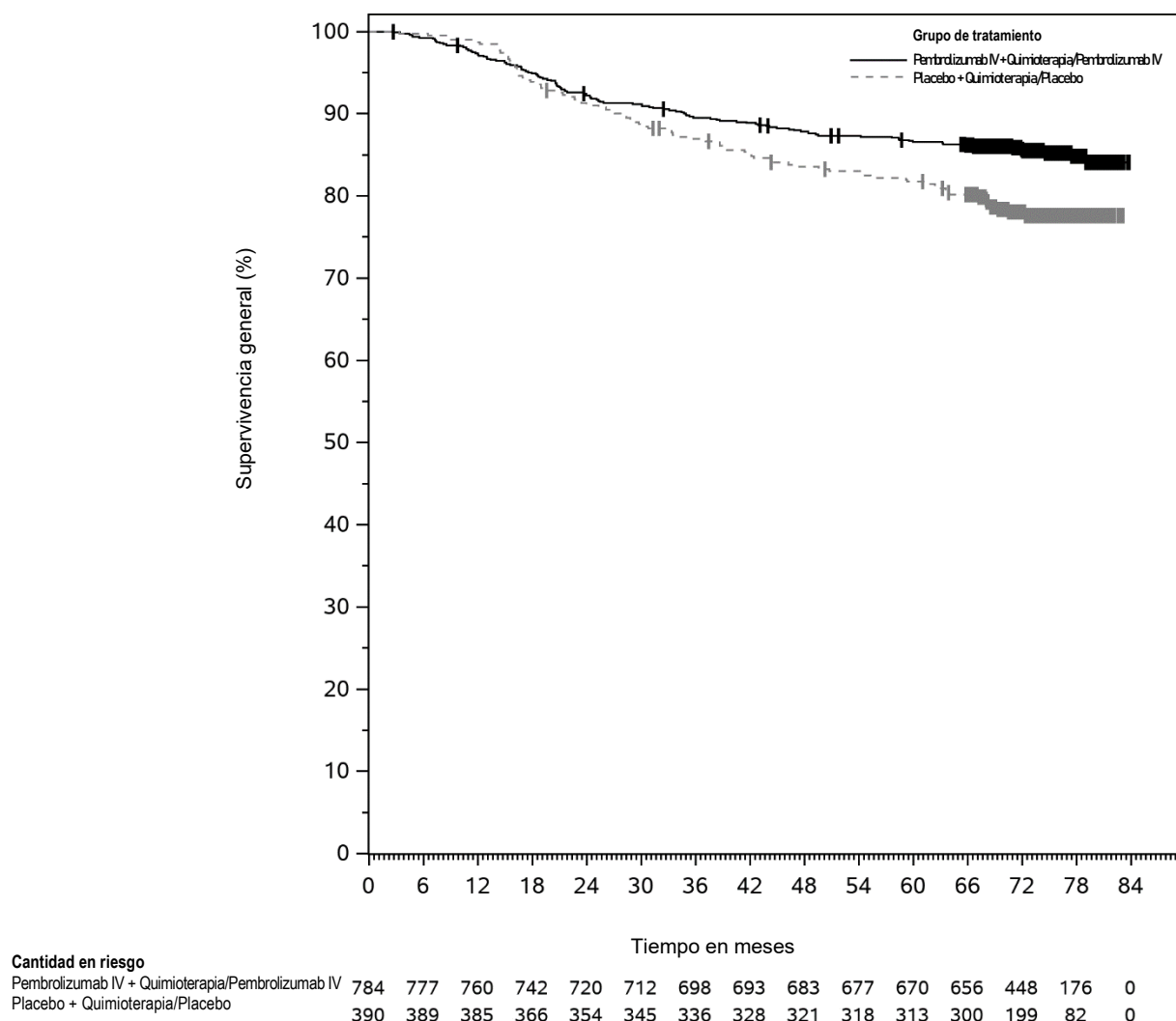
Figura 42: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin eventos en KEYNOTE-522



Cantidad en riesgo

Pembrolizumab IV + Quimioterapia/Pembrolizumab IV	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

Figura 43: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier en KEYNOTE-522



Cáncer de mama triple negativo localmente recurrente, no resecable o metastásico para tumores que expresan PD-L1 (CPS ≥ 10)

La eficacia del pembrolizumab intravenoso 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 realizado en 847 pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor, que no habían sido tratados previamente 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 ensayo pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí o 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:

- Pembrolizumab intravenoso en dosis de 200 mg el día 1 cada 3 semanas en combinación con paclitaxel unido a proteínas en dosis de 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días, paclitaxel en dosis de 90 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina en dosis de 1000 mg/m² y AUC de carboplatino en dosis 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 en dosis de 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días, paclitaxel en dosis de 90 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina en dosis de 1000 mg/m² y AUC de carboplatino en dosis de 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. 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, analizadas en un subgrupo de pacientes con CPS ≥10. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR y la DoR, según lo evaluado por una BICR.

Las características de la población de estudio para los pacientes fueron: edad media de 53 años (rango: de 22 a 85), 21% de 65 años o más; 100% mujeres; 68% blancas, 21% asiáticas y 4% negras; el 60% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 0 y el 40% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1; el 68% estaban en estado posmenopáusico. El 75% de las 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 103 y en las Figuras 44 y 45, se resumen los resultados de eficacia de KEYNOTE-355.

Tabla 103: Resultados de eficacia en KEYNOTE-355 (CPS ≥10)

Criterio de valoración	Pembrolizumab intravenoso 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 (IC del 95%)	23 (19.0, 26.3)	16.1 (12.6, 18.8)
Índice de riesgos [†] (IC 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 (IC del 95%)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
Índice de riesgos [†] (IC del 95%)	0.65 (0.49, 0.86)	
Valor de p [¶]	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva (confirmada)*		
ORR (IC 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 (IC del 95%)	12.8 (9.9, 25.9)	7.3 (5.5, 15.4)

* Basado en el análisis final previamente especificado.

† Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

‡ Valor de p unilateral basado en la prueba del orden logarítmico estratificada (en comparación con un nivel de significancia de 0.0113).

§ Basado en un análisis provisorio especificado previamente.

¶ Valor de p unilateral basado en la prueba del orden logarítmico estratificada (en comparación con un nivel de significancia de 0.00411).

Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia general en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)

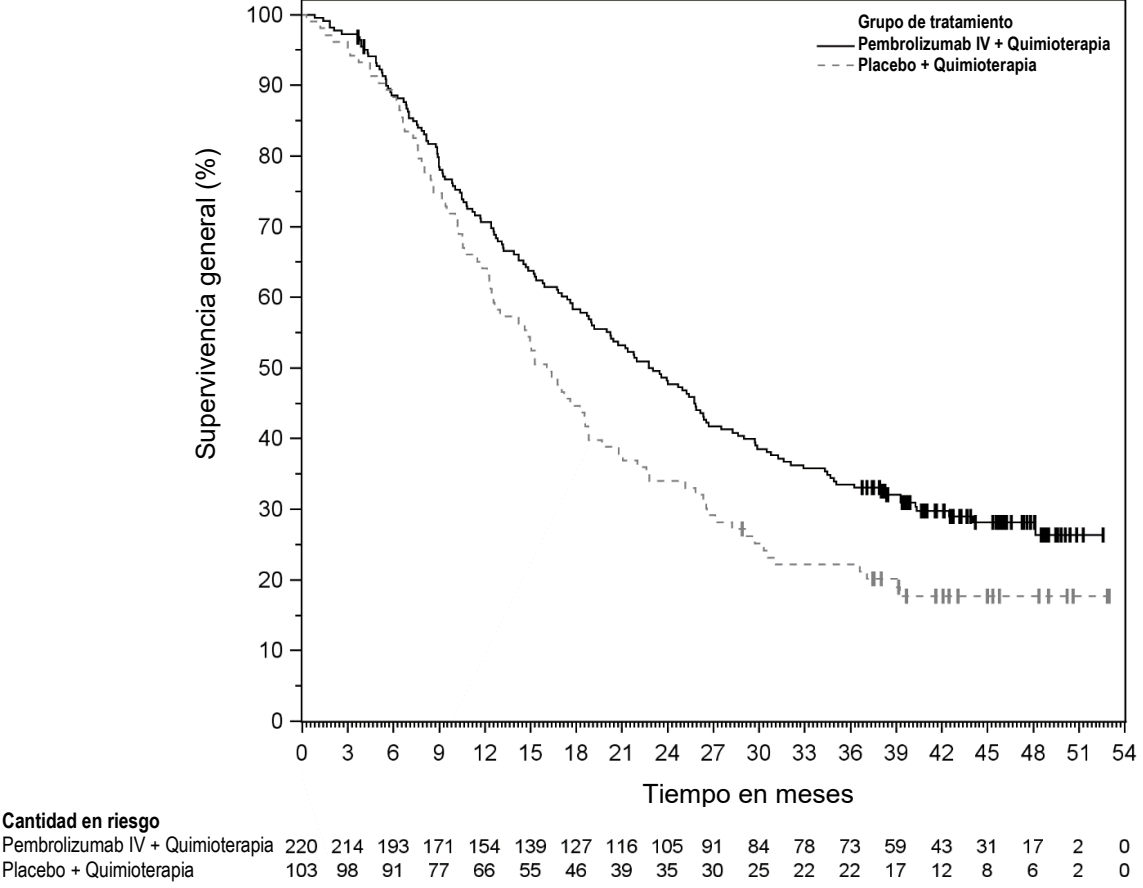
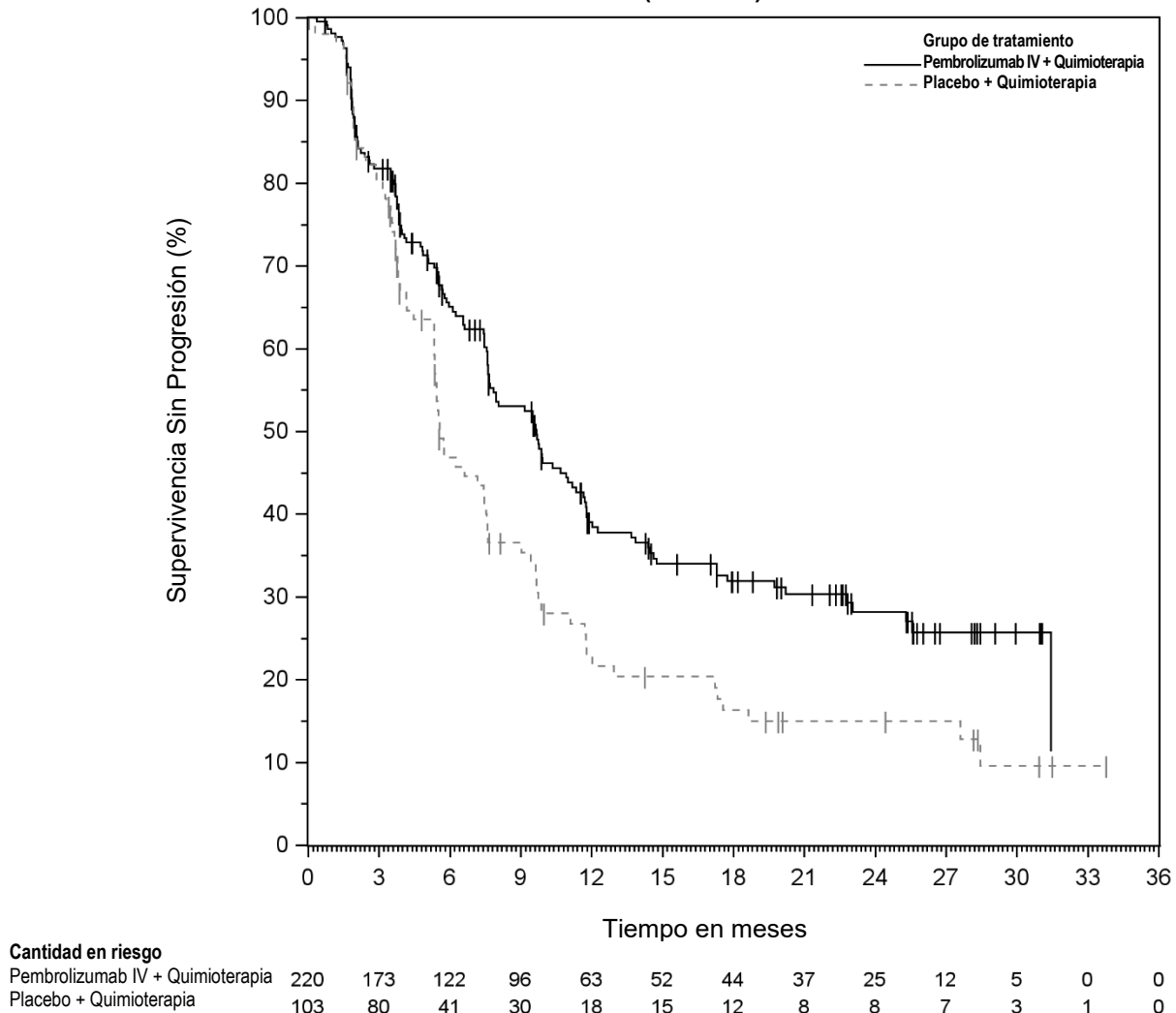


Figura 45: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-355 (CPS ≥ 10)



14.20 Cáncer ovárico

La eficacia del pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel, con o sin bevacizumab, se evaluó en KEYNOTE-96 (NCT05116189), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que incluyó 643 pacientes inscritas con carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario resistente al platino que habían recibido una o dos líneas de terapia sistémica anteriormente para el carcinoma de ovario. Las pacientes debían haber recibido al menos una línea de quimioterapia basada en platino para el cáncer ovárico con evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad en un plazo de 6 meses posteriores a la última dosis. Se permitía la terapia previa con un inhibidor de PD-1/PD-L1, un inhibidor de PARP o bevacizumab. Se inscribió a las pacientes independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o con una afección médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la decisión del investigador de utilizar bevacizumab, la región geográfica (EE. UU., Unión Europea o resto del mundo), y el estado de PD-L1 según el ensayo pharmDx de PDL1 IHC 22C3 (CPS < 1 , CPS 1 a < 10 o CPS ≥ 10). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab intravenoso 400 mg cada 6 semanas más paclitaxel 80 mg/m² con o sin bevacizumab 10 mg/kg

- Placebo cada 6 semanas más paclitaxel 80 mg/m² con o sin bevacizumab 10 mg/kg

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa. Se administró pembrolizumab intravenoso 400 mg o placebo en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 6 semanas, y paclitaxel 80 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. La opción de usar bevacizumab se basó en la decisión del investigador antes de la aleatorización. Se administró bevacizumab 10 mg/kg en el día 1 del ciclo de tratamiento de 2 semanas. El tratamiento con pembrolizumab intravenoso continuó hasta el progreso de la enfermedad definida conforme a RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de pembrolizumab intravenoso 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 cada 9 semanas durante el primer año 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 v1.1. Una medición adicional del resultado de eficacia fue la supervivencia general.

Entre los 643 pacientes aleatorizados, 466 (72%) tenían tumores con expresión de PD-L1 con CPS ≥ 1 . Las características de la población de estos 466 pacientes fueron las siguientes: edad media de 62 años (rango: de 37 a 85 años), 38% de 65 años o más; 67% blancos, 20% asiáticos, 8% sin información, 3% de múltiples razas, 2% negros, 0.4% nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico; 13% hispanos o latinos; 55% y 44% con estado general según la escala del ECOG de 0 o 1, respectivamente; el 73% recibió bevacizumab como tratamiento del estudio; el 36% de los pacientes había recibido una línea previa y el 64% había recibido dos líneas previas de terapia; la terapia sistémica previa incluyó: 46% con bevacizumab; 39% con un inhibidor de PARP o 3% con un inhibidor de PD-1/PD-L1. El intervalo libre de platino tras la línea de terapia más reciente fue de <3 meses en el 47% de los pacientes, y de 3 a 6 meses en el 53% de los pacientes.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS y OS en los pacientes aleatorizados para recibir pembrolizumab intravenoso en combinación con paclitaxel con o sin bevacizumab en comparación con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes que tenían tumores con expresión de PD-L1 de CPS ≥ 1 . Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 104 y en las Figuras 46 y 47.

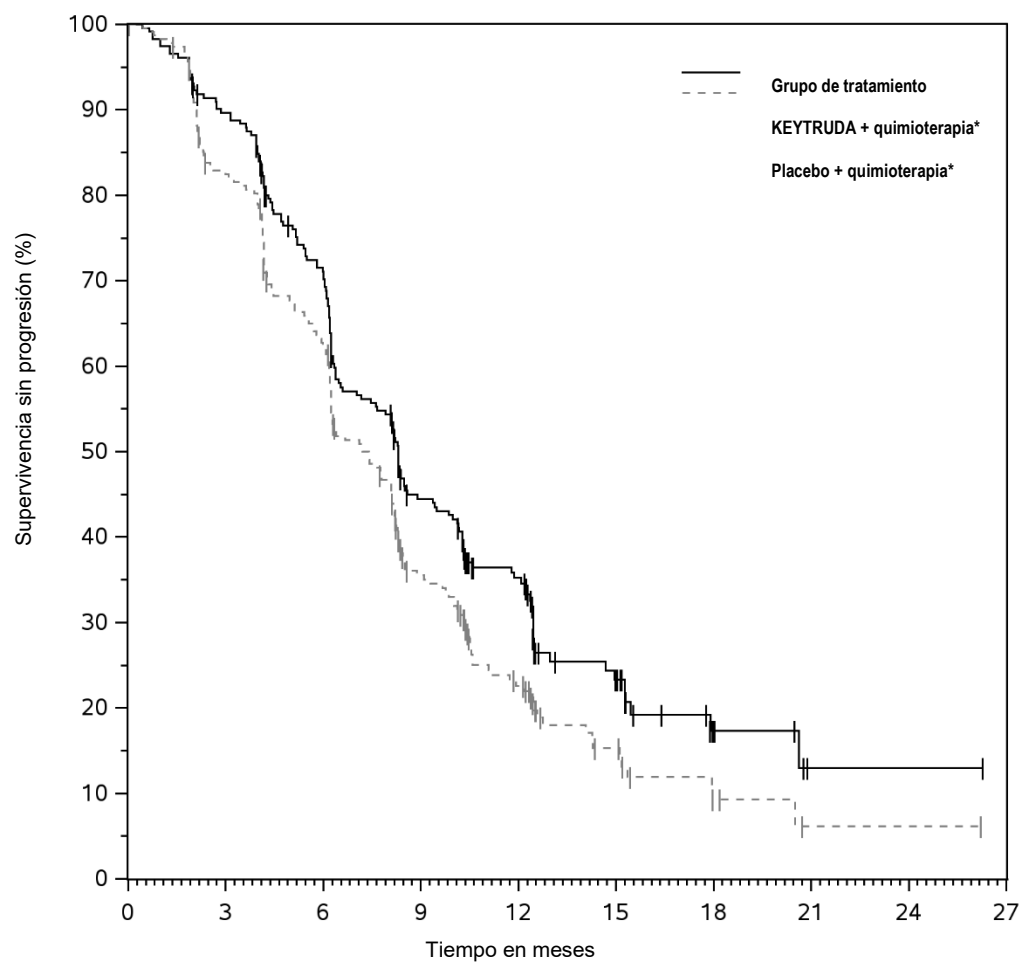
Tabla 104: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-B96 (CPS ≥ 1)

Criterio de valoración	pembrolizumab intravenoso 400 mg cada 6 semanas más paclitaxel con o sin bevacizumab n = 234	Placebo más paclitaxel con o sin bevacizumab n = 232
PFS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	162 (69)	180 (78)
Mediana en meses (IC del 95%)	8.3 (7.0, 9.4)	7.2 (6.2, 8.1)
Índice de riesgos (IC del 95%)	0.72 (0.58, 0.89)	
Valor de p	0.0014*	
OS		
Cantidad de pacientes con el evento (%)	157 (67)	175 (75)
Mediana en meses (IC del 95%)	18.2 (15.3, 21.0)	14.0 (12.5, 16.1)
Índice de riesgos (IC del 95%)	0.76 (0.61, 0.94)	
Valor de p	0.0053†	

* Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificados (valor de p [unilateral] en comparación con un límite alfa de 0.0116)

† Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificados (valor de p [unilateral] en comparación con un límite alfa de 0.0083)

Figura 46: Curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia sin progresión en KEYNOTE-B96 (CPS ≥ 1)

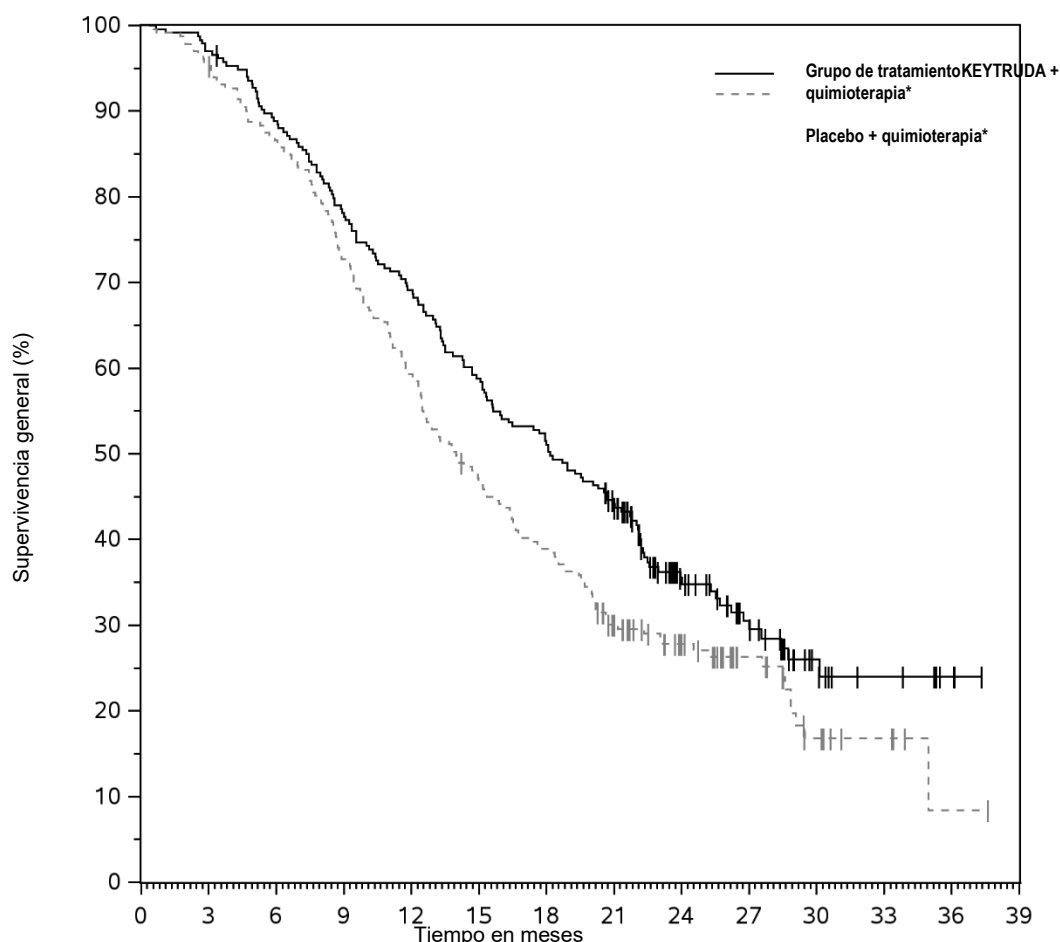


Cantidad en riesgo

KEYTRUDA + quimioterapia*	234	206	158	92	56	21	6	1	1	0
Placebo + quimioterapia*	232	186	138	69	36	16	5	1	1	0

* Quimioterapia (paclitaxel) con o sin bevacizumab

Figura 47: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia general en KEYNOTE-B96 (CPS ≥ 1)



Cantidad en riesgo

KEYTRUDA + quimioterapia*	234	227	207	182	161	137	120	98	49	31	13	7	3	0
Placebo + quimioterapia*	232	222	200	168	137	107	89	62	41	23	10	5	1	0

* Quimioterapia (paclitaxel) con o sin bevacizumab

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de KEYTRUDA QLEX (pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a algo opalescente, entre incolora y amarilla pálida que se presenta en viales de dosis única para administración subcutánea. Cada caja contiene un vial de dosis única, en sus dos presentaciones:

- 395 mg de pembrolizumab y 4,800 unidades de berahyaluronidasa alfa por 2.4 ml (165 mg/2,000 unidades por ml), NDC 0006-3083-01
- 790 mg de pembrolizumab y 9,600 unidades de berahyaluronidasa alfa por 4.8 ml (165 mg/2,000 unidades por ml), NDC 0006-5083-01

Conserve los viales refrigerados a una temperatura de 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para proteger de la luz. No lo congele. No se debe agitar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente leer la etiqueta para pacientes autorizada 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 QLEX. Estas reacciones pueden incluir las siguientes:
 - Neumonitis: aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de cuidados de la salud de inmediato en caso de tos nueva o empeoramiento de la tos, dolor de pecho o falta de aire [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Colitis: aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de cuidados de la salud de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal intenso [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Hepatitis: aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de cuidados de la salud de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos intensos, o moretones y sangrado fáciles [ver 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 cuidados de la salud de inmediato ante signos o síntomas de nefritis [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Reacciones graves en la piel: aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de cuidados de la salud de inmediato ante cualquier signo o síntoma de reacciones graves en la piel, SSJ o NET [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Otras reacciones adversas inmunomediadas:
 - Informe a los pacientes que pueden presentar reacciones adversas inmunomediadas en cualquier sistema de órganos y aconséjeles que se comuniquen con su proveedor de cuidados de la salud de inmediato ante cualquier signo o síntoma nuevo o que empeore [ver 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) [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la administración

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante signos o síntomas de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la administración [ver 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 [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Toxicidad Embrifetal

- Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del riesgo potencial para el feto y recomiéndelas que informen a su proveedor de atención médica en caso de embarazo confirmado o sospechado [ver 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 QLEX y durante 4 meses después de la última dosis [ver Advertencias y precauciones (5.5), *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Lactancia

- Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA QLEX y durante 4 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Pruebas de laboratorio

- Informe a los pacientes sobre la importancia de cumplir con las citas programadas para los análisis de sangre u otras pruebas de laboratorio [*ver 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 sobre patentes: www.msd.com/research/patent

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivos titulares.

Copyright © 2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk3475a-i-2602r003

US-PDS-00635