1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab.
Cada ml de concentrado contiene 25 mg de pembrolizumab.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, con pH entre 5,2 y 5,8.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que hayan sido sometidos a resección completa (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva en adultos (para los criterios de selección, ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (para los criterios de selección, ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) ≥ 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS ≥ 1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir KEYTRUDA.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable.

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma urotelial

KEYTRUDA, en combinación con enfortumab vedotina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico en adultos.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino (ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 (ver sección 5.1).

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

KEYTRUDA, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 (ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS ≥ 50% y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1).

Carcinoma de células renales (CCR)

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos (ver sección 5.1).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos (ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas (para los criterios de selección, ver sección 5.1).

Tipos de cáncer con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés)

Cáncer colorrectal
KEYTRUDA en monoterapia está indicado en adultos con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR en los siguientes contextos:
- tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico;
- tratamiento del cáncer colorrectal irresecable o metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.

Tipos de cáncer no colorrectal
KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores con MSI-H o dMMR en adultos con:
- cáncer de endometrio avanzado o recurrente que ha progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia;
- cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, irresecable o metastásico que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo.

Carcinoma de esófago

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 (ver sección 5.1).

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento en adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva (ver sección 5.1).

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (ver sección 5.1).

Cáncer de endometrio (CE)

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente en mujeres adultas que son candidatas a tratamiento sistémico.

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

Cáncer de cuello uterino

KEYTRUDA, en combinación con quimiorradioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado en

estadio III - IVA según la estadificación FIGO 2014, en mujeres adultas que no han recibido tratamiento definitivo previo.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1.

Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, y quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 (ver sección 5.1).

Carcinoma de vías biliares (CVB)

KEYTRUDA, en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma de vías biliares localmente avanzado irresecable o metastásico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Pruebas de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 se debe confirmar mediante una prueba validada (ver las secciones 4.1, 4.4, 4.8 y 5.1).

Pruebas de MSI/MMR

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo al estado tumoral MSI-H/dMMR se debe confirmar mediante una prueba validada (ver las secciones 4.1 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en monoterapia en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad con LHc o pacientes a partir de 12 años de edad con melanoma es 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg) cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Para utilizar en combinación, ver el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de los tratamientos administrados en combinación.

Los pacientes deben recibir tratamiento con KEYTRUDA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (y hasta la duración máxima del tratamiento si se especifica para una

indicación). Se han observado respuestas atípicas (por ej. un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, del CPNM o del CCR, KEYTRUDA se debe administrar hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o una duración del tratamiento de hasta un año.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPNM resecable, los pacientes deben recibir tratamiento neoadyuvante con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en 4 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 2 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con KEYTRUDA en monoterapia en 13 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 7 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia, no deben recibir KEYTRUDA en monoterapia como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CMTN, los pacientes deben recibir tratamiento neoadyuvante con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con KEYTRUDA en monoterapia en 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir KEYTRUDA en monoterapia como tratamiento adyuvante.

Para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado, las pacientes deben recibir tratamiento con KEYTRUDA al mismo tiempo que la quimiorradioterapia, seguido de KEYTRUDA en monoterapia. KEYTRUDA se puede administrar en dosis de 200 mg cada 3 semanas o de 400 mg cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

Suspensión temporal de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento (ver también sección 4.4)
No se recomiendan reducciones de la dosis de KEYTRUDA. KEYTRUDA se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas tal como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones del tratamiento recomendadas para KEYTRUDA

Reacciones adversas inmunomediadas	**Gravedad**	**Modificación del tratamiento**
Neumonitis	Grado 2	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grados 3 o 4 o recurrente de Grado 2	Suspender definitivamente
Colitis	Grados 2 o 3	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado 4 o recurrente de Grado 3	Suspender definitivamente

Reacciones adversas inmunomediadas	**Gravedad**	**Modificación del tratamiento**
Nefritis	Grado 2 con creatinina > 1,5 a ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 veces el LSN	Suspender definitivamente
Endocrinopatías	Insuficiencia suprarrenal e hipofisitis de Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva
	Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática de Grados 3 o 4 Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de Grado ≥ 3 (glucosa > 250 mg/dl o > 13,9 mmol/l) o asociada a cetoacidosis Hipertiroidismo de Grado ≥ 3	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario, en pacientes con endocrinopatías de Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
	Hipotiroidismo	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
Hepatitis **NOTA:** para pacientes con CCR tratados con **pembrolizumab en combinación con axitinib** que presentan las enzimas hepáticas elevadas, ver directrices de dosis después de esta tabla.	Grado 2 con la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) > 3 a 5 veces el LSN o la bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado ≥ 3 con la AST o la ALT > 5 veces el LSN o la bilirrubina total > 3 veces el LSN	Suspender definitivamente
	En caso de metástasis hepática en estado basal con elevación de Grado 2 de la AST o la ALT, hepatitis con la AST o la ALT elevadas ≥ 50% y ésta dura ≥ 1 semana	Suspender definitivamente
Reacciones cutáneas	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado 4 o confirmación de SSJ o NET	Suspender definitivamente

Reacciones adversas inmunomediadas	Gravedad	Modificación del tratamiento
Otras reacciones adversas inmunomediadas	De acuerdo con la gravedad y tipo de la reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1[*]
	Miocarditis de Grados 3 o 4 Encefalitis de Grados 3 o 4 Síndrome de Guillain-Barré de Grados 3 o 4	Suspender definitivamente
	Grado 4 o recurrente de Grado 3	Suspender definitivamente
Reacciones adversas asociadas a la perfusión	Grados 3 o 4	Suspender definitivamente

Nota: los grados de toxicidad son coherentes con los Criterios de Terminología Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute versión 4 (CTCAE del NCI v.4).

[*] Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grados 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, KEYTRUDA se debe suspender definitivamente.

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis inmunomediada.

KEYTRUDA, en monoterapia o en tratamiento combinado, se debe suspender definitivamente por reacciones adversas inmunomediadas de Grado 4 o recurrentes de Grado 3, a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1.

Solo en pacientes con LHc, KEYTRUDA se debe suspender temporalmente por toxicidad hematológica de Grado 4, hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

KEYTRUDA en combinación con axitinib en CCR
Para pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, ver el SmPC de axitinib para lo relacionado con la dosificación. Cuando se usa en combinación con pembrolizumab, se puede considerar el escalado de dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg, a intervalos de seis semanas o más (ver sección 5.1).

Para elevaciones de las enzimas hepáticas, en pacientes con CCR que son tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si ALT o AST es ≥ 3 veces el LSN, pero < 10 veces el LSN sin que la bilirrubina total concurrente sea ≥ 2 veces el LSN, KEYTRUDA y axitinib se deben suspender hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Se puede valorar un tratamiento con corticosteroides. Se puede valorar volver a administrar un único medicamento o volver a administrar ambos medicamentos de forma secuencial después de recuperarse. Si se vuelve administrar axitinib, se puede valorar la reducción de dosis tal como indica el SmPC de axitinib.
- Si ALT o AST es ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, KEYTRUDA y axitinib se deben suspender de forma permanente y valorar el tratamiento con corticosteroides.

KEYTRUDA en combinación con lenvatinib
Cuando se utiliza en combinación con lenvatinib, uno o ambos medicamentos se deben interrumpir según corresponda. Lenvatinib se debe suspender temporalmente, reducir su dosis o suspender definitivamente de acuerdo con las instrucciones del SmPC de lenvatinib para la combinación con pembrolizumab. No se recomienda reducir la dosis de KEYTRUDA.

Se debe dar a los pacientes tratados con KEYTRUDA la tarjeta de información para el paciente y se les debe informar sobre los riesgos de KEYTRUDA (ver también el prospecto).

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años excepto en pacientes pediátricos con melanoma o LHc. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

KEYTRUDA es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante perfusión durante 30 minutos. KEYTRUDA no se debe administrar como inyección intravenosa rápida (bolus).

Cuando KEYTRUDA se administra en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero KEYTRUDA.

Cuando KEYTRUDA se administra en combinación con enfortumab vedotina, se debe administrar KEYTRUDA después de enfortumab vedotina cuando se administren el mismo día.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Determinación de la expresión de PD-L1
Al evaluar el estado de PD-L1 del tumor, es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para reducir al mínimo los resultados falsos negativos o falsos positivos.

Reacciones adversas inmunomediadas
En pacientes que reciben pembrolizumab, se han producido reacciones adversas inmunomediadas, incluidos casos graves y mortales. La mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo. También se produjeron reacciones adversas inmunomediadas después de la última dosis de pembrolizumab. Se pueden producir reacciones adversas inmunomediadas en más de un sistema/órgano simultáneamente.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se deben administrar

corticosteroides. Tras la mejoría a Grado ≤ 1, se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Pembrolizumab se podría reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, si la reacción adversa se recupera a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa inmunomediada recurrente de Grado 3 y por toxicidad de la reacción adversa inmunomediada de Grado 4, excepto por endocrinopatías que estén controladas con terapia hormonal sustitutiva (ver las secciones 4.2 y 4.8).

En pacientes con enfermedad autoinmune preexistente, los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas tras el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario puede aumentar en comparación con el riesgo en pacientes sin enfermedad autoinmune preexistente. Además, los brotes de la enfermedad autoinmune subyacente fueron frecuentes, pero la mayoría fueron leves y controlables.

Neumonitis inmunomediada
Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de neumonitis de Grado 3, Grado 4 o recurrente de Grado 2 (ver sección 4.2).

Colitis inmunomediada
Se ha notificado colitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de colitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de colitis de Grado 2 o Grado 3 y se debe suspender definitivamente en caso de colitis de Grado 4 o recurrente de Grado 3 (ver sección 4.2). Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

Hepatitis inmunomediada
Se ha notificado hepatitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función hepática (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a síntomas de hepatitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día (en caso de acontecimientos de Grado 2) y 1-2 mg/kg/día (en acontecimientos de Grado ≥ 3) de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, pembrolizumab se debe suspender temporalmente o suspender definitivamente (ver sección 4.2).

Nefritis inmunomediada
Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de la creatinina, pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de nefritis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de nefritis de Grado 3 o Grado 4 (ver sección 4.2).

Endocrinopatías inmunomediadas
Con el tratamiento con pembrolizumab se han observado endocrinopatías graves, tales como insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

En casos de endocrinopatías inmunomediadas podría ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva.

Se ha notificado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que recibieron pembrolizumab. También se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluido hipopituitarismo) y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otras terapias hormonales sustitutivas según esté clínicamente indicado. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis de Grado 2 hasta que el acontecimiento se haya controlado con terapia hormonal sustitutiva. Pembrolizumab se debe suspender temporal o definitivamente por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática de Grados 3 o 4. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario (ver sección 4.2). Se debe vigilar la función hipofisaria y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1 y se debe suspender temporalmente pembrolizumab en casos de diabetes tipo 1 asociada con hiperglucemia o cetoacidosis de Grado ≥ 3, hasta que se alcance el control metabólico (ver sección 4.2).

Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibieron pembrolizumab y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. El hipotiroidismo se ha notificado más frecuentemente en pacientes con CCECC que se han sometido a radioterapia previa. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipertiroidismo de Grado ≥ 3 hasta que se recupere a Grado ≤ 1. Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario, en pacientes con endocrinopatías de Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas
Se han notificado reacciones cutáneas graves inmunomediadas, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente por reacciones cutáneas de Grado 3 hasta que se recuperen a Grado ≤ 1 o suspender definitivamente por reacciones cutáneas de Grado 4 y se deben administrar corticosteroides (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Si hay sospecha de SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se debe derivar al paciente a una unidad

especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender definitivamente (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas inmunomediadas
En ensayos clínicos o en la experiencia tras la comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales clínicamente significativas: uveítis, artritis, miositis, miocarditis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, anemia hemolítica, sarcoidosis, encefalitis, mielitis, vasculitis, colangitis esclerosante, gastritis, cistitis no infecciosa, hipoparatiroidismo y pericarditis (ver las secciones 4.2 y 4.8).

De acuerdo a la gravedad y tipo de reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente por acontecimientos de Grado 2 o Grado 3 y administrar corticosteroides.

Pembrolizumab se puede reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, si la reacción adversa se recupera a Grado ≤ 1 y la dosis del corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa inmunomediada recurrente de Grado 3 y por cualquier reacción adversa inmunomediada de Grado 4

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré de Grados 3 o 4 (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones adversas relacionadas con los trasplantes

Rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con pembrolizumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)

TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab
Se han observado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y de enfermedad veno-oclusiva hepática en pacientes con LHc sometidos a un TPH alogénico tras la exposición previa a pembrolizumab. Hasta que se disponga de nuevos datos, se deben valorar de forma detenida, caso por caso, los posibles beneficios del TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante (ver sección 4.8).

TPH alogénico previo al tratamiento con pembrolizumab
En pacientes con antecedentes de TPH alogénico, tras el tratamiento con pembrolizumab se ha notificado EICH aguda, incluida EICH mortal. Los pacientes que experimentaron EICH después de su trasplante, pueden tener un mayor riesgo de EICH después del tratamiento con pembrolizumab. Se debe valorar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de posible EICH en pacientes con antecedentes de TPH alogénico.

Reacciones asociadas a la perfusión
Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Por reacciones a la perfusión de Grados 3 o 4, se debe detener la perfusión y pembrolizumab se debe suspender definitivamente (ver sección 4.2). Los pacientes con reacción a la perfusión de Grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo

pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos.

Uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia
Pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se debe usar con precaución en pacientes ≥ 75 años después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual (ver sección 5.1).

Precauciones específicas de cada enfermedad

Uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa basada en platino
Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con peores características pronósticas y/o enfermedad agresiva. En el carcinoma urotelial, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 2 meses con pembrolizumab comparado con la quimioterapia (ver sección 5.1). Los factores asociados con las muertes tempranas fueron la progresión rápida de la enfermedad con el tratamiento previo con platino y las metástasis hepáticas.

Uso de pembrolizumab en carcinoma urotelial en pacientes que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10
Las características basales y las características pronósticas de la enfermedad en la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes candidatos a una combinación basada en carboplatino, en los que el beneficio ha sido evaluado en un ensayo comparativo (KEYNOTE-361). En el ensayo KEYNOTE-361, se observó un mayor número de muertes los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia, con pembrolizumab en monoterapia en comparación con la quimioterapia (ver sección 5.1). No se pudieron identificar factores específicos asociados con las muertes tempranas. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que son candidatos a quimioterapia en combinación basada en carboplatino. El ensayo KEYNOTE-052 también incluyó pacientes candidatos a quimioterapia en monoterapia, para los que no hay datos aleatorizados disponibles. Además, no se dispone de datos de seguridad y eficacia en pacientes más debilitados (p. ej. estado funcional ECOG 3), no considerados candidatos a quimioterapia. En ausencia de estos datos, pembrolizumab se debe usar con precaución en esta población después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM
En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes (ver las secciones 4.2 y 4.8). No se dispone de una comparación directa de pembrolizumab cuando se usa en combinación con quimioterapia frente a pembrolizumab en monoterapia.

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con CPNM no tratados previamente cuyos tumores expresen PD-L1.

En el ensayo KEYNOTE-042, se observó un mayor número de muertes los 4 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia, con pembrolizumab en monoterapia en comparación con la quimioterapia (ver sección 5.1).

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCECC
En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con CCECC cuyos tumores expresen PD-L1 (ver sección 5.1).

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR
No se dispone de una comparación directa de pembrolizumab cuando se usa en combinación con lenvatinib frente a pembrolizumab en monoterapia. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con lenvatinib) en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente con MSI-H o dMMR.

Uso de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma
Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia de reacciones adversas graves en pacientes de ≥ 75 años. Los datos de seguridad de pembrolizumab en el contexto adyuvante del melanoma en pacientes ≥ 75 años son limitados.

Uso de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR
Cuando pembrolizumab se administra con axitinib, se han notificado elevaciones de ALT y AST de Grados 3 y 4 con unas frecuencias más altas que las esperadas en pacientes con CCR avanzado (ver sección 4.8). Se deben vigilar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se puede valorar una mayor frecuencia de control de las enzimas hepáticas en comparación con el uso de los medicamentos en monoterapia. Se deben seguir para ambos medicamentos las guías de manejo clínico (ver sección 4.2 del SmPC de axitinib).

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H/dMMR
En el ensayo KEYNOTE-177, las tasas de riesgo para los acontecimientos de supervivencia global fueron mayores con pembrolizumab comparado con quimioterapia durante los primeros 4 meses de tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia con pembrolizumab (ver sección 5.1).

Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CVB
En pacientes con CVB son frecuentes colangitis e infecciones de vías biliares. Se notificaron acontecimientos de colangitis en el ensayo KEYNOTE-966 en ambos grupos de tratamiento (11,2% [n=59] de los participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 10,3% [n=55] de los participantes en el grupo placebo más quimioterapia). En el ensayo KEYNOTE-966, los pacientes con *stents* y tubos de drenaje biliares (n=74) tuvieron un mayor riesgo de colangitis e infecciones de vías biliares (39,4% [n=13] de los participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia frente a 29,3% [n=12] de los participantes en el grupo placebo más quimioterapia). Se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes con CVB (en especial los que tienen *stents* biliares) para detectar la aparición de colangitis o infecciones de vías biliares antes de iniciar el tratamiento y a partir de ahí, periódicamente.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos
Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con los siguientes problemas: metástasis activas en el SNC; estado funcional ECOG ≥ 2 (excepto para carcinoma urotelial y CCR); infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C (excepto para CVB); enfermedad autoinmune sistémica activa; enfermedad pulmonar intersticial; neumonitis previa que precisa tratamiento con corticosteroides sistémicos; antecedentes de hipersensibilidad grave a otros anticuerpos monoclonales; que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor y antecedentes de reacciones adversas graves inmunomediadas, debidas al tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de Grado 4 o de Grado 3 que requirió tratamiento con corticosteroides (> 10 mg/día de prednisona o equivalente) durante más de 12 semanas. Los pacientes con infecciones activas fueron excluidos de los ensayos clínicos y se requirió el tratamiento de la infección antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes con infecciones activas que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron controlados con

tratamiento médico adecuado. Los pacientes con anomalías, clínicamente significativas en el estado basal, renales (creatinina > 1,5 x LSN) o hepáticas (bilirrubina > 1,5 x LSN, ALT, AST > 2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas) fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que la información en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática de moderada a grave es limitada.

Los datos sobre la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes con melanoma ocular son limitados (ver sección 5.1).

Después de considerar cuidadosamente el potencial aumento del riesgo, se puede usar pembrolizumab con un control médico adecuado en estos pacientes.

Tarjeta de información para el paciente
Todos los prescriptores de KEYTRUDA deben estar familiarizados con la Información para el médico y las Directrices de manejo. El prescriptor debe explicar al paciente los riesgos del tratamiento con KEYTRUDA. Se le debe proporcionar al paciente la tarjeta de información para el paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Sin embargo, se puede usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4). Los corticosteroides también se pueden usar como medicación previa, cuando pembrolizumab se usa en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de la pérdida fetal (ver sección 5.3). Estos resultados indican un posible riesgo, de acuerdo a su mecanismo de acción, de que la administración de pembrolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G4 (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, siendo una IgG4, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con pembrolizumab.

Lactancia
Se desconoce si pembrolizumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

Fertilidad
No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. No hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, de acuerdo a los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pembrolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se han notificado mareo y fatiga después de la administración de pembrolizumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab (ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" más abajo). Las frecuencias incluidas a continuación y en la Tabla 2 se basan en todas las reacciones adversas medicamentosas notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad por el investigador.

Pembrolizumab en monoterapia (ver sección 4.2)
Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 7 631 pacientes en los diferentes tipos de tumores y en cuatro dosis (2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, la mediana del tiempo de observación fue de 8,5 meses (rango: 1 día a 39 meses) y las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (31%), diarrea (22%) y náuseas (20%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de Grados 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas inmunomediadas y reacciones graves asociadas a la perfusión (ver sección 4.4). La incidencia de reacciones adversas inmunomediadas con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante fue del 37% para todos los Grados y del 9% para Grados 3-5 y, en el contexto metastásico fue del 25% para todos los Grados y del 6% para Grados 3-5. No se identificaron nuevas reacciones adversas inmunomediadas en el contexto adyuvante.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia (CRT, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.2)
Cuando pembrolizumab se administre en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes del tratamiento en combinación, antes de iniciar el tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia o CRT en ensayos clínicos en 6 334 pacientes en los diferentes tipos de tumores que recibieron 200 mg, 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (52%), anemia (51%), fatiga (36%), diarrea (35%), estreñimiento (32%), vómitos (28%), recuento de neutrófilos disminuido (27%) y apetito disminuido (27%). La incidencia de reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con CPNM fue del 69% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 61% con la quimioterapia sola, en pacientes con CCECC fue del 85% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 84% con la quimioterapia más cetuximab, en pacientes con carcinoma de esófago fue del 86% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 83% con la quimioterapia sola, en pacientes con CMTN fue del 80% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 77% con la quimioterapia sola, en pacientes con cáncer de cuello uterino fue del 77% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación (quimioterapia con o sin bevacizumab o en combinación con CRT) y del 71% con la quimioterapia con o sin bevacizumab o CRT sola, en pacientes con cáncer gástrico fue del 74% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación (quimioterapia con o sin trastuzumab) y del 68% con la quimioterapia con o sin trastuzumab, en

pacientes con carcinoma de vías biliares fue del 85% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 84% con la quimioterapia sola, en pacientes con CE fue del 59% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 46% con la quimioterapia sola y en pacientes con mesotelioma pleural maligno fue del 44% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 30% con la quimioterapia sola.

Pembrolizumab en combinación con un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITC) (ver sección 4.2)
Cuando pembrolizumab se administre en combinación con axitinib o lenvatinib, consulte el SmPC de axitinib o lenvatinib antes del inicio del tratamiento. Para información adicional de seguridad sobre lenvatinib relacionada con el CCR avanzado, ver el SmPC de Kisplyx, y para el CE avanzado, ver el SmPC de Lenvima. Para información adicional de seguridad sobre axitinib y la elevación de las enzimas hepáticas, ver también la sección 4.4.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib en CCR avanzado y en combinación con lenvatinib en CE avanzado en ensayos clínicos, en un total de 1 456 pacientes con CCR avanzado o CE avanzado que recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas con axitinib 5 mg dos veces al día o con lenvatinib 20 mg una vez al día, según correspondía. En estas poblaciones de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (58%), hipertensión (54%), hipotiroidismo (46%), fatiga (41%), apetito disminuido (40%), náuseas (40%), artralgia (30%), vómitos (28%), peso disminuido (28%), disfonía (28%), dolor abdominal (28%), proteinuria (27%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (26%), erupción (26%), estomatitis (25%), estreñimiento (25%), dolor musculoesquelético (23%), cefalea (23%) y tos (21%). Las reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con CCR fueron el 80% para pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib y el 71% para sunitinib en monoterapia. En pacientes con CE, las reacciones adversas de Grados 3-5 fueron el 89% para pembrolizumab en combinación con lenvatinib y el 73% para la quimioterapia sola.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia o CRT u otros medicamentos antitumorales o notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas que se sabe que se producen con pembrolizumab o con los componentes del tratamiento en combinación administrados solos, pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso aunque estas reacciones no fueran notificadas en los ensayos clínicos del tratamiento en combinación.
Para información adicional de seguridad cuando pembrolizumab se administra en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes del tratamiento en combinación.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab[†]

Clasificación por Órganos y Sistemas y por categoría de frecuencia de MedDRA	**Monoterapia**	**En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia**	**En combinación con axitinib o lenvatinib**
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes			infección del tracto urinario
Frecuentes	neumonía	neumonía	neumonía

Clasificación por Órganos y Sistemas y por categoría de frecuencia de MedDRA	Monoterapia	En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia
Frecuentes	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Poco frecuentes	leucopenia, trombocitopenia inmune, eosinofilia	anemia hemolítica*, eosinofilia	eosinofilia
Raras	anemia hemolítica*, linfohistiocitosis hemofagocítica, aplasia eritrocitaria pura	trombocitopenia inmune	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción asociada a la perfusión*	reacción asociada a la perfusión*	reacción asociada a la perfusión*
Poco frecuentes	sarcoidosis*		
Raras		sarcoidosis	
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo*	hipotiroidismo*	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo	insuficiencia suprarrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*	insuficiencia suprarrenal*, hipertiroidismo, tiroiditis*
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal*, hipofisitis*, tiroiditis*	hipofisitis*	hipofisitis*
Raras	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo	hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	apetito disminuido	hipocalemia, apetito disminuido	apetito disminuido
Frecuentes	hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*	diabetes mellitus tipo 1*
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes		insomnio	
Frecuentes	insomnio		insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica, cefalea, mareo	cefalea, disgeusia

Clasificación por Órganos y Sistemas y por categoría de frecuencia de MedDRA	Monoterapia	En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia	disgeusia	mareo, neuropatía periférica, letargia
Poco frecuentes	síndrome miasténico*, epilepsia	encefalitis*, epilepsia, letargia	síndrome miasténico*, encefalitis*
Raras	síndrome de Guillain-Barré*, encefalitis*, mielitis*, neuritis óptica, meningitis (aséptica)*	síndrome miasténico*, síndrome de Guillain-Barré*, mielitis, neuritis óptica, meningitis (aséptica)	neuritis óptica
Trastornos oculares			
Frecuentes	ojo seco	ojo seco	ojo seco
Poco frecuentes	uveítis*	uveítis*	uveítis*
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos cardiacos			
Frecuentes	arritmia cardiaca‡ (que incluye fibrilación auricular)	arritmia cardiaca‡ (que incluye fibrilación auricular)	arritmia cardiaca‡ (que incluye fibrilación auricular)
Poco frecuentes	miocarditis, pericarditis*, derrame pericárdico	miocarditis*, pericarditis*, derrame pericárdico	miocarditis, derrame pericárdico
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	hipertensión	
Poco frecuentes		vasculitis*	vasculitis*
Raras	vasculitis*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea, tos	disnea, tos	disnea, tos
Frecuentes	neumonitis*	neumonitis*	neumonitis*
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	diarrea, dolor abdominal*, náuseas, vómitos, estreñimiento	diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal*, estreñimiento	diarrea, dolor abdominal*, náuseas, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	colitis*, boca seca	colitis*, gastritis*, boca seca	colitis*, pancreatitis*, gastritis*, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis*, gastritis*, ulceración gastrointestinal*	pancreatitis*, ulceración gastrointestinal*	ulceración gastrointestinal*
Raras	insuficiencia pancreática exocrina, perforación de intestino delgado, enfermedad celíaca	insuficiencia pancreática exocrina, perforación de intestino delgado, enfermedad celíaca	perforación de intestino delgado

Clasificación por Órganos y Sistemas y por categoría de frecuencia de MedDRA	Monoterapia	En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Frecuencia no conocida			insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares			
Frecuentes	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Raras	colangitis esclerosante	colangitis esclerosante*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	prurito*, erupción*	erupción*, alopecia, prurito*	erupción*, prurito*
Frecuentes	reacciones cutáneas graves*, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo*, eczema, alopecia, dermatitis acneiforme	reacciones cutáneas graves*, dermatitis, eritema, piel seca, dermatitis acneiforme, eczema	reacciones cutáneas graves*, dermatitis, piel seca, eritema, dermatitis acneiforme, alopecia
Poco frecuentes	psoriasis, queratosis liquenoide*, pápula, cambios de color del pelo	psoriasis, queratosis liquenoide*, vitíligo*, pápula	eczema, queratosis liquenoide*, psoriasis, vitíligo*, pápula, cambios de color del pelo
Raras	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, necrólisis epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, cambios de color del pelo	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético*, artralgia	dolor musculoesquelético*, artralgia	artralgia, dolor musculoesquelético*, miositis*, dolor en una extremidad
Frecuentes	miositis*, dolor en una extremidad, artritis*	miositis*, dolor en una extremidad, artritis*	artritis*
Poco frecuentes	tenosinovitis*	tenosinovitis*	tenosinovitis*
Raras	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes		lesión renal aguda	nefritis*
Poco frecuentes	nefritis*	nefritis*, cistitis no infecciosa	
Raras	cistitis no infecciosa		cistitis no infecciosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, astenia, edema*, pirexia	fatiga, astenia, pirexia, edema*	fatiga, astenia, edema*, pirexia
Frecuentes	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes		alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada	lipasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada

Clasificación por Órganos y Sistemas y por categoría de frecuencia de MedDRA	Monoterapia	En combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada	bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina en sangre elevada, hipercalcemia	amilasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia
Poco frecuentes	amilasa elevada	amilasa elevada	

†Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 2 pueden no ser totalmente atribuibles a pembrolizumab en monoterapia, sino también incluir contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos usados en combinación.

‡Basado en una consulta estándar que incluye bradiarritmias y taquiarritmias.

*Los siguientes términos representan a un grupo de acontecimientos relacionados que describen a una enfermedad más que a un acontecimiento aislado:

- anemia hemolítica (anemia hemolítica autoinmune y anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa)
- reacción asociada a la perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión, síndrome de liberación de citocina y enfermedad del suero)
- sarcoidosis (sarcoidosis cutánea y sarcoidosis pulmonar)
- hipotiroidismo (mixedema, hipotiroidismo inmunomediado e hipotiroidismo autoinmune)
- insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal aguda e insuficiencia adrenocortical secundaria)
- tiroiditis (tiroiditis autoinmune, tiroiditis silenciosa, trastorno de tiroides, tiroiditis aguda y tiroiditis inmunomediada)
- hipertiroidismo (enfermedad de Graves)
- hipofisitis (hipopituitarismo e hipofisitis linfocítica)
- diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)
- síndrome miasténico (miastenia gravis, incluida la exacerbación)
- encefalitis (encefalitis autoinmune y encefalitis no infecciosa)
- síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante)
- mielitis (incluida la mielitis transversa)
- meningitis aséptica (meningitis y meningitis no infectiva)
- uveítis (coriorretinitis, iritis e iridociclitis)
- miocarditis (miocarditis autoinmune)
- pericarditis (pericarditis autoinmune, pleuropericarditis y miopericarditis)
- vasculitis (vasculitis del sistema nervioso central, aortitis y arteritis de células gigantes)
- neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizativa, neumonitis inmunomediada, enfermedad pulmonar inmunomediada y enfermedad pulmonar autoinmune)
- dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen)
- colitis (colitis microscópica, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, colitis autoinmune y enterocolitis inmunomediada)
- gastritis (gastritis erosiva, gastritis hemorrágica y gastritis inmunomediada)
- pancreatitis (pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda y pancreatitis inmunomediada)
- ulceración gastrointestinal (úlcera gástrica y úlcera duodenal)
- hepatitis (hepatitis autoinmunitaria, hepatitis inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis aguda)
- colangitis esclerosante (colangitis inmunomediada)
- prurito (urticaria, urticaria papular y prurito genital)
- erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital)
- reacciones cutáneas graves (erupción exfoliativa, pénfigo y las siguientes reacciones de Grado ≥ 3: vasculitis cutánea, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme, liquen plano,

liquen plano oral, penfigoide, prurito, prurito genital, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustular, necrosis de la piel y erupción cutánea tóxica)
- vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)
- queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)
- dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis)
- miositis (mialgia, miopatía, miositis necrotizante, polimialgia reumática y rabdomiolisis)
- artritis (hinchazón articular, poliartritis, derrame articular, artritis autoinmune y artritis inmunomediada)
- tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso)
- nefritis (nefritis autoinmune, nefritis inmunomediada, nefritis tubulointersticial y fallo renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis aguda)
- edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital)

Pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina (ver sección 4.2)
Cuando pembrolizumab se administre en combinación con enfortumab vedotina, consulte el SmPC de enfortumab vedotina antes de iniciar el tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina entre los 564 pacientes con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que recibieron 200 mg de pembrolizumab el Día 1 y 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En general, se observó que la incidencia de reacciones adversas para pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina era mayor que para pembrolizumab en monoterapia, lo que refleja la contribución de enfortumab vedotina y la mayor duración del tratamiento con la combinación.
Las reacciones adversas fueron generalmente similares a las observadas en pacientes que recibieron pembrolizumab o enfortumab vedotina como monoterapia. La incidencia de erupción maculopapular fue de 36% en todos los Grados (10% Grados 3-4), que es mayor que la observada con pembrolizumab en monoterapia.
En general, las frecuencias de acontecimientos adversos fueron mayores en pacientes de ≥ 65 años de edad en comparación con los de < 65 años de edad, en especial para acontecimientos adversos graves (56,3% y 35,3%, respectivamente) y acontecimientos ≥ de Grado 3 (80,3% y 64,2%, respectivamente), de manera similar a las observaciones con el comparador de quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en pacientes que recibieron pembrolizumab en cuatro dosis (2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas) en ensayos clínicos (ver sección 5.1). Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada
Se produjo neumonitis en 324 (4,2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) y 9 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3,9 meses (rango: 2 días a 27,2 meses). La mediana de duración fue de 2,0 meses (rango: 1 día a 51,0+ meses). La neumonitis se produjo más frecuentemente en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (8,1%) que en pacientes que no recibieron radiación torácica previa (3,9%). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 131 (1,7%) pacientes y se resolvió en 196 pacientes, 6 con secuelas.

En pacientes con CPNM, se produjo neumonitis en 230 (6,1%), incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) y 10 (0,3%) pacientes, respectivamente. En pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, se produjo neumonitis en el 8,9% con antecedentes de radiación torácica previa. En pacientes con LHc, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) osciló entre 5,2% y 10,8% para pacientes con LHc en el ensayo KEYNOTE-087 (n=210) y en el ensayo KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

Colitis inmunomediada
Se produjo colitis en 158 (2,1%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 49 (0,6%), 82 (1,1%) y 6 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4,3 meses (rango: 2 días a 24,3 meses). La mediana de duración fue de 1,1 mes (rango: 1 día a 45,2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 48 (0,6%) pacientes y se resolvió en 132 pacientes, 2 con secuelas. En pacientes con cáncer colorrectal tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=153), la incidencia de colitis fue de 6,5% (todos los Grados) con 2,0% de Grado 3 y 1,3% de Grado 4.

Hepatitis inmunomediada
Se produjo hepatitis en 80 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 12 (0,2%), 55 (0,7%) y 8 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 3,5 meses (rango: 8 días a 26,3 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (rango: 1 día a 29,0+ meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 37 (0,5%) pacientes y se resolvió en 60 pacientes.

Nefritis inmunomediada
Se produjo nefritis en 37 (0,5%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 11 (0,1%), 19 (0,2%) y 2 (< 0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 4,2 meses (rango: 12 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 28,2+ meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 17 (0,2%) pacientes y se resolvió en 25 pacientes, 5 con secuelas. En pacientes con CPNM no escamoso tratados con pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=488), la incidencia de nefritis fue de 1,4% (todos los Grados) con 0,8% de Grado 3 y 0,4% de Grado 4.

Endocrinopatías inmunomediadas
Se produjo insuficiencia suprarrenal en 74 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 34 (0,4%), 31 (0,4%) y 4 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 5,4 meses (rango: 1 día a 23,7 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango: 3 días a 40,1+ meses). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 13 (0,2%) pacientes y se resolvió en 28 pacientes, 11 con secuelas.

Se produjo hipofisitis en 52 (0,7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 23 (0,3%), 24 (0,3%) y 1 (< 0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 5,9 meses (rango: 1 día a 17,7 meses). La mediana de duración fue de 3,6 meses (rango: 3 días a 48,1+ meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 14 (0,2%) pacientes y se resolvió en 23 pacientes, 8 con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 394 (5,2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 108 (1,4%) y 9 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 23,2 meses). La mediana de duración fue de 1,6 meses (rango: 4 días a 43,1+ meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 4 (0,1%) pacientes y se resolvió en 326 (82,7%) pacientes, 11 con secuelas. En pacientes con melanoma, CPNM y CCR tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=2 060), la incidencia de hipertiroidismo fue del 11,0%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Se produjo hipotiroidismo en 939 (12,3%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 687 (9,0%) y 8 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3,4 meses (rango: 1 día a 25,9 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango: 2 días a 63,0+ meses). El hipotiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0,1%) pacientes. El hipotiroidismo se resolvió en 216 (23,0%) pacientes, 16 con secuelas. En pacientes con LHc (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, de la que todos los casos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes con CCECC tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=909), la incidencia de hipotiroidismo fue de 16,1% (todos los Grados), con 0,3% de

Grado 3. En pacientes con CCECC tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15,2%, de los cuales todos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib (n=1 456), la incidencia de hipotiroidismo fue de 46,2% (todos los Grados) con 0,8% de Grado 3 o 4. En pacientes con melanoma, CPNM y CCR tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=2 060), la incidencia de hipotiroidismo fue del 18,5%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas
Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas en 130 (1,7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) y 1 (< 0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 2,8 meses (rango: 2 días a 25,5 meses). La mediana de duración fue de 1,9 meses (rango: 1 día a 47,1+ meses). Las reacciones cutáneas graves condujeron a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 18 (0,2%) pacientes. Las reacciones cutáneas graves se resolvieron en 95 pacientes, 2 con secuelas.

Se han observado casos raros de SSJ y NET, algunos de ellos con desenlace mortal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Complicaciones del TPH alogénico en LHc
En el ensayo KEYNOTE-013, de 14 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 6 pacientes notificaron EICH aguda y 1 paciente notificó EICH crónica, sin ser ninguno de los casos mortal. Dos pacientes sufrieron enfermedad veno-oclusiva hepática, siendo uno de los casos mortal. Un paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

En el ensayo KEYNOTE-087, de 32 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 16 pacientes notificaron EICH aguda y 7 pacientes notificaron EICH crónica, siendo dos de los casos mortales. Ningún paciente sufrió enfermedad veno-oclusiva hepática. Ningún paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

En el ensayo KEYNOTE-204, de 14 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 8 pacientes notificaron EICH aguda y 3 pacientes notificaron EICH crónica, sin ser ninguno de los casos mortal. Ningún paciente sufrió enfermedad veno-oclusiva hepática. Un paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

Enzimas hepáticas elevadas cuando pembrolizumab se combina con axitinib en CCR
En un ensayo clínico con pacientes con CCR, no tratados previamente, que recibieron pembrolizumab en combinación con axitinib, se observó una incidencia más alta de lo esperado en ALT elevada (20%) y AST elevada (13%) de Grados 3 y 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT elevada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n=116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con ALT elevada recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, a 92 (84%) se les volvió a administrar pembrolizumab (3%) o axitinib (31%) en monoterapia, o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvieron recidiva de ALT > 3 veces el LSN, y de estos pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo acontecimientos hepáticos de Grado 5.

Anomalías de laboratorio
En pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 9,9% para linfocitos disminuidos, 7,3% para sodio disminuido, 5,7% para hemoglobina disminuida, 4,6% para glucosa elevada, 4,5% para fosfato disminuido, 3,1% para ALT elevada, 2,9% para AST elevada, 2,6% para fosfatasa alcalina elevada, 2,2% para potasio disminuido, 2,1% para neutrófilos disminuidos, 1,7% para bilirrubina elevada, 1,7% para plaquetas disminuidas, 1,7% para potasio elevado, 1,6% para calcio elevado, 1,4% para albúmina disminuida, 1,3% para calcio

disminuido, 1,2% para creatinina elevada, 0,8% para leucocitos disminuidos, 0,8% para magnesio elevado, 0,6% para glucosa disminuida, 0,2% para magnesio disminuido y 0,2% para sodio elevado.

En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia o CRT, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 37, 6% para neutrófilos disminuidos, 30,9% para linfocitos disminuidos, 24,4% para leucocitos disminuidos, 20,7% para hemoglobina disminuida, 12,4% para plaquetas disminuidas, 9,3% para sodio disminuido, 7,9% para potasio disminuido, 7,3% para fosfato disminuido, 5,5% para glucosa elevada, 5,1% para ALT elevada, 4,6% para AST elevada, 3,5% para calcio disminuido, 3,1% para bilirrubina elevada, 3,0% para potasio elevado, 3,0% para creatinina elevada, 2,4% para fosfatasa alcalina elevada, 2,3% para albúmina disminuida, 1,6% para calcio elevado, 0,9% para glucosa disminuida y 0,4% para sodio elevado.

En los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 23,0% para lipasa elevada (no medida en los pacientes tratados con pembrolizumab y axitinib), 12,3% para linfocitos disminuidos, 11,4% para sodio disminuido, 11.2% para amilasa elevada, 11,2% para triglicéridos elevados, 10,4% para ALT elevada, 8,9% para AST elevada, 7,8% para glucosa elevada, 6,8% para fosfato disminuido, 6,1% para potasio disminuido, 5,1% para potasio elevado, 4,5% para colesterol elevado, 4,4% para creatinina elevada, 4,2% para hemoglobina disminuida, 4,0% para neutrófilos disminuidos, 3,1% para fosfatasa alcalina elevada, 3,0% para plaquetas disminuidas, 2,8% para bilirrubina elevada, 2,2% para calcio disminuido, 2,2% para magnesio elevado, 1,7% para leucocitos disminuidos, 1,5% para magnesio disminuido, 1,5% para protrombina INR elevada, 1,4% para glucosa disminuida, 1,2% para albúmina disminuida, 1,0% para calcio elevado, 0,4% para sodio aumentado y 0,1% para hemoglobina elevada.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada dos o tres semanas en monoterapia, 36 (1,8%) de 2 034 pacientes evaluables dió positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab, de los cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes.

Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab como monoterapia en 161 pacientes pediátricos de 9 meses a 17 años con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos PD-L1 positivos avanzados, en recaída o refractarios en dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en el ensayo de Fase I/II KEYNOTE-051. La población con LHc (n=22) incluyó a pacientes de 11 a 17 años. De manera general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos tratados con pembrolizumab. Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos) fueron pirexia (33%), vómitos (30%), cefalea (26%), dolor abdominal (22%), anemia (21%), tos (21%) y estreñimiento (20%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en monoterapia fueron de gravedad Grados 1 o 2. Setenta y seis (47,2%) pacientes tuvieron 1 o más reacciones adversas de Grados 3 a 5, de los cuales 5 (3,1%) pacientes tuvieron 1 o más reacciones adversas que derivaron en muerte. Las frecuencias se basan en todas las reacciones adversas medicamentosas notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad por el investigador. Actualmente no se dispone de datos de seguridad a largo plazo de pembrolizumab en adolescentes con melanoma en estadio IIB, IIC y III tratados en el contexto adyuvante.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

No hay información acerca de la sobredosis con pembrolizumab.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la PD-1/PDL-1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada). Código ATC: L01FF02

Mecanismo de acción
KEYTRUDA es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. KEYTRUDA potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

El efecto antiangiogénico de lenvatinib (multi-ITC) en combinación con el efecto inmunoestimulante de pembrolizumab (anti-PD-1) produce un microambiente tumoral con mayor activación de las células T para ayudar a superar la resistencia primaria y adquirida a la inmunoterapia y puede mejorar las respuestas tumorales en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. En modelos murinos preclínicos, inhibidores de PD-1 más ITC han demostrado aumentar la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos agentes por separado.

Eficacia clínica y seguridad
En ensayos clínicos en melanoma o CPNM tratado previamente, se evaluaron dosis de pembrolizumab de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas. De acuerdo a los modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición de eficacia y seguridad de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia o en la seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 400 mg cada 6 semanas (ver sección 4.2).

Melanoma
KEYNOTE-006: ensayo controlado en pacientes con melanoma sin tratamiento previo con ipilimumab
La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-006, un ensayo de Fase III, multicéntrico, abierto, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 (n=279) o 3 semanas (n=277) o ipilimumab 3 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas (n=278). No se requirió que los pacientes con melanoma con mutación de BRAF V600E hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 12 semanas y luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

De los 834 pacientes, el 60% eran varones, el 44% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango: 18-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 65% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenían antecedentes de metástasis cerebral, el 66% no habían recibido tratamiento previo y el 34% habían recibido un tratamiento previo. El 31% tenían estado funcional ECOG de 1, el 69% tenían estado funcional ECOG de 0 y el 32% tenían LDH elevada. Se notificaron mutaciones de BRAF en 302 (36%) pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 139 (46%) habían sido tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP; evaluada mediante una revisión por Evaluación Radiológica y Oncológica Integrada [ROI] usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta. La Tabla 3 resume las variables primarias de eficacia en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab en el análisis final realizado tras un mínimo de 21 meses de seguimiento. En las Figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP de acuerdo al análisis final.

Tabla 3. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-006

Variable	Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas n=279	Ipilimumab 3 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=278
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
Valor de p†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (24, ND)	No alcanzada (22, ND)	16 (14, 22)
SLP			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
Valor de p†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
Mejor respuesta objetiva			
% de TRO (IC del 95%)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Respuesta completa	13%	12%	5%
Respuesta parcial	23%	25%	8%
Duración de la respuesta‡			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,0, 22,8+)	No alcanzada (1,8, 22,8+)	No alcanzada (1,1+, 23,8+)
% que continúan a los 18 meses	68%§	71%§	70%§

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con ipilimumab) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

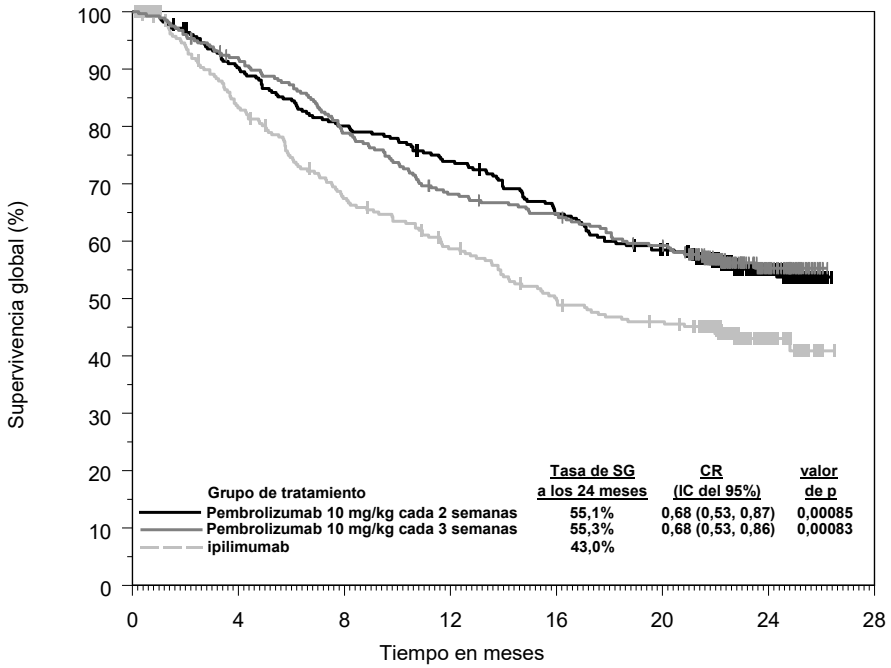
† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas

§ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

ND = no disponible

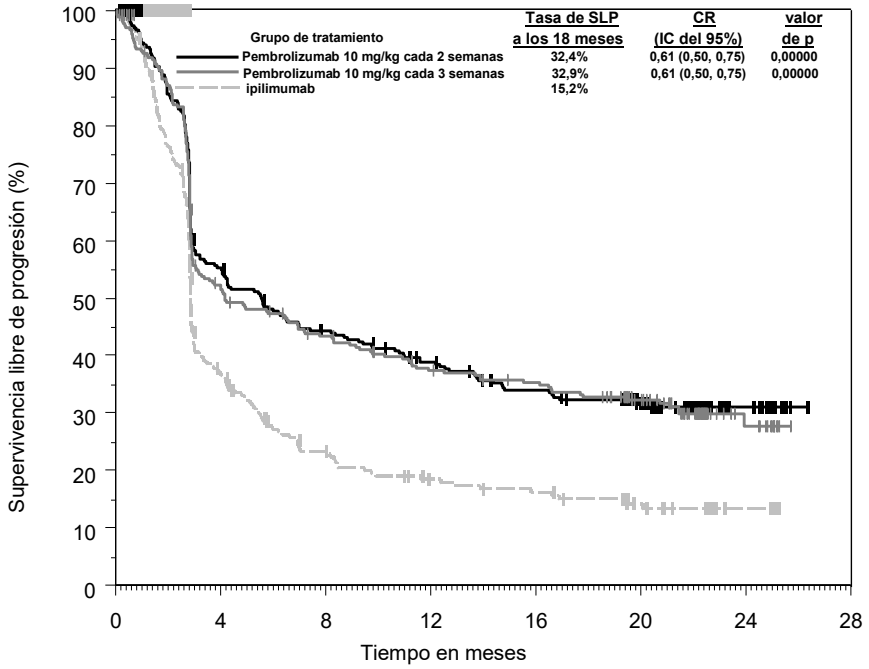
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-006 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

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

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-006 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: ensayo controlado en pacientes con melanoma tratados previamente con ipilimumab
La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-002, un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes tratados previamente con ipilimumab y si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 (n=180) o 10 mg/kg de peso corporal (n=181) cada 3 semanas o quimioterapia (n=179; incluidas dacarbazina, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino+paclitaxel). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o a aquellos que recibían inmunosupresores; criterios adicionales de exclusión fueron antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves o potencialmente mortales con el tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de Grado 4 o de Grado 3 que requería tratamiento con corticosteroides (dosis > 10 mg/día de prednisona o equivalente) durante más de 12 semanas; reacciones adversas en curso de Grado ≥ 2 por tratamientos previos con ipilimumab; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial; infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C y estado funcional ECOG ≥ 2.

Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 12 semanas y luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida posteriormente por la evaluación cada 12 semanas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, verificada de forma independiente después de la primera evaluación programada de la enfermedad, pudieron cambiar y recibir 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas, en un modelo a doble ciego.

De los 540 pacientes, el 61% eran varones, el 43% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango: 15-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 82% tenían estadio M1c, el 73% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para el melanoma avanzado y el 32% de los pacientes habían recibido tres o más. El 45% tenían estado funcional ECOG de 1, el 40% tenían LDH elevada y el 23% tenían un tumor con mutación de BRAF.

Las variables primarias de eficacia fueron la SLP evaluada mediante ROI usando los criterios RECIST versión 1.1 y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta. La Tabla 4 resume las variables primarias de eficacia en el análisis final en pacientes tratados previamente con ipilimumab y en la Figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP. Los dos grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia para la SLP, y no hubo diferencias entre las dosis de pembrolizumab. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis final de la SG, que no se ajustó en cuanto a los posibles efectos de confusión debidos al cambio de tratamiento. De los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia, el 55% cambiaron de tratamiento y, posteriormente, recibieron tratamiento con pembrolizumab.

Tabla 4. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-002

Variable	Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
SLP			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
Valor de p†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Valor de p†	0,1173	0,0106‡	---
Mediana en meses (IC del 95%)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Mejor respuesta objetiva			
% de TRO (IC del 95%)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Respuesta completa	3%	7%	0%
Respuesta parcial	19%	20%	5%
Duración de la respuesta§			
Mediana en meses (rango)	22,8 (1,4+, 25,3+)	No alcanzada (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
% que continúan a los 12 meses	73%¶	79%¶	0%¶

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

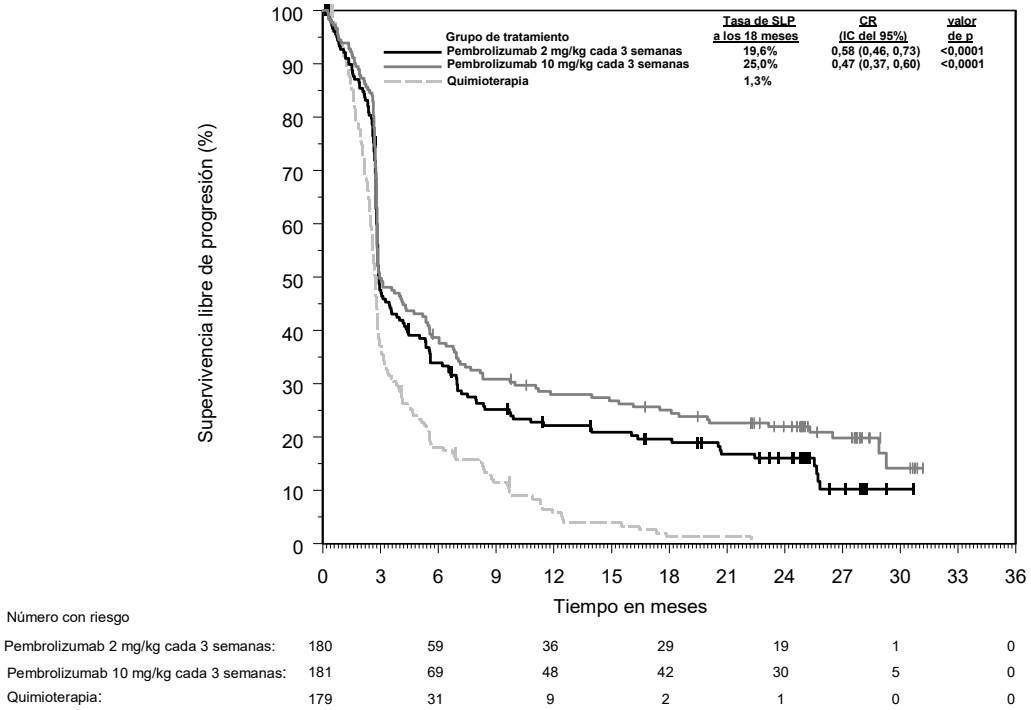
† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ No estadísticamente significativo tras un ajuste por multiplicidad

§ Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas en el análisis final

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-002 (población con intención de tratar)



KEYNOTE-001: ensayo no controlado en pacientes con melanoma sin tratamiento previo con ipilimumab y previamente tratados con ipilimumab

La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en pacientes con melanoma avanzado en un ensayo no controlado, abierto, KEYNOTE-001. Se evaluó la eficacia en 276 pacientes de dos cohortes definidas, una que incluyó a pacientes tratados previamente con ipilimumab (y, si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK) y, la otra, que incluyó a pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron similares a los del ensayo KEYNOTE-002.

De los 89 pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab que fueron tratados previamente con ipilimumab, el 53% eran varones, el 33% eran ≥ 65 años de edad y la mediana de edad era de 59 años (rango: 18-88). Todos, excepto dos pacientes, eran de raza blanca. El 84% tenían estadio M1c y el 8% de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebral. El 70% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para el melanoma avanzado y el 35% de los pacientes habían recibido tres o más. Se notificaron mutaciones de BRAF en el 13% de la población del ensayo. Todos los pacientes con tumores con mutación de BRAF fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab que eran sin tratamiento previo con ipilimumab, el 63% eran varones, el 35% tenían ≥ 65 años de edad y la mediana de edad era de 60 años (rango: 35-80). Todos, excepto uno de los pacientes, eran de raza blanca. El 63% tenían estadio M1c y el 2% de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebral. El 45% no habían recibido tratamientos previos para el melanoma avanzado. Se notificaron mutaciones de BRAF en 20 (39%) pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 10 (50%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

La variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada mediante una revisión independiente usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE; incluyendo la respuesta completa, la respuesta parcial y la enfermedad estable), la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La respuesta tumoral se evaluó a intervalos de 12 semanas. La Tabla 5 resume las variables primarias de eficacia en pacientes tratados previamente o sin tratamiento previo con ipilimumab, que recibían pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal, de acuerdo a un seguimiento mínimo de tiempo de 30 meses para todos los pacientes.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-001

Variable	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89**	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab n=51**
Mejor respuesta objetiva[*] por ROI[†]		
% de TRO (IC del 95%)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Respuesta completa	7%	12%
Respuesta parcial	19%	24%
% de tasa de control de la enfermedad[‡]	48%	49%
Duración de la respuesta[§]		
Mediana en meses (rango)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% que continúan a los 24 meses[¶]	75%	71%
SLP		
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
Tasa de SLP a los 12 meses	34%	38%
SG		
Mediana en meses (IC del 95%)	18,9 (11, no disponible)	28,0 (14, no disponible)
Tasa de SG a los 24 meses	44%	56%

[*] Incluye pacientes sin enfermedad medible en el estado basal mediante revisión radiológica independiente

[†] ROI = Evaluación radiológica y oncológica integrada usando los criterios RECIST 1.1

[‡] Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

[§] Basado en los pacientes con una respuesta confirmada mediante revisión independiente, comenzando desde la fecha en la que se registró por primera vez la respuesta; n=23 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n=18 para pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab

[¶] Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Los resultados de los pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y sin tratamiento previo con ipilimumab (n=52), que recibieron 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas, fueron similares a los observados en pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas.

Análisis de subpoblaciones

Estado de la mutación BRAF en melanoma

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final del ensayo KEYNOTE-002 en pacientes que tenían BRAF sin mutación (n=414; 77%) o BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=126; 23%), como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia por estado de la mutación BRAF en el ensayo KEYNOTE-002

	BRAF sin mutación		**BRAF con mutación con tratamiento previo**	
Variable	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas (n=136)**	**Quimioterapia (n=137)**	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas (n=44)**	**Quimioterapia (n=42)**
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
% de TRO	26%	6%	9%	0%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final del ensayo KEYNOTE-006 en pacientes que tenían BRAF sin mutación (n=525; 63%), BRAF con mutación sin tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=163; 20%) y BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=139; 17%), como se resume en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de eficacia por estado de la mutación BRAF en el ensayo KEYNOTE-006

	BRAF sin mutación		**BRAF con mutación sin tratamiento previo**		**BRAF con mutación con tratamiento previo**	
Variable	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (en conjunto)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (en conjunto)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (en conjunto)**	**Ipilimumab (n=52)**
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,68 (0,52, 0,88)	---	0,70 (0,40, 1,22)	---	0,66 (0,41, 1,04)	---
% de TRO	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con ipilimumab) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Estado de PD-L1 en melanoma

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final del ensayo KEYNOTE-002 en pacientes que eran PD-L1 positivo (expresión de PD-L1 en ≥ 1% de las células tumorales y las células inmunitarias asociadas al tumor, relativa a todas las células tumorales viables – puntuación de melanoma) frente a PD-L1 negativo. La expresión de PD-L1 se estudió de manera retrospectiva

mediante un test de inmunohistoquímica (IHQ) con el anticuerpo anti PD-L1 22C3. Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1 (79%), el 69% (n=294) eran PD-L1 positivo y el 31% (n=134) eran PD-L1 negativo. La Tabla 8 resume los resultados de eficacia por expresión de PD-L1.

Tabla 8. Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-002

Variable	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas**	**Quimioterapia**	**Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas**	**Quimioterapia**
	PD-L1 positivo		**PD-L1 negativo**	
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
% de TRO	25%	4%	10%	8%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final del ensayo KEYNOTE-006 en pacientes que eran PD-L1 positivo (n=671; 80%) frente a PD-L1 negativo (n=150; 18%). Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1 (98%), el 82% eran PD-L1 positivo y el 18% eran PD-L1 negativo. La Tabla 9 resume los resultados de eficacia por expresión de PD-L1.

Tabla 9. Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-006

Variable	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (en conjunto)**	**Ipilimumab**	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (en conjunto)**	**Ipilimumab**
	PD-L1 positivo		**PD-L1 negativo**	
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
% de TRO	40%	14%	24%	13%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con ipilimumab) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Melanoma ocular

En 20 sujetos con melanoma ocular incluidos en el ensayo KEYNOTE-001, no se notificaron respuestas objetivas; se comunicó enfermedad estable en 6 pacientes.

KEYNOTE-716: ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con resección del melanoma en estadio IIB o IIC

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-716, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma resecado en estadio IIB o IIC. Un total de 976 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (o la dosis pediátrica [de 12 a 17 años de edad] de 2 mg/kg por vía intravenosa [hasta un máximo de 200 mg] cada 3 semanas) (n=487) o placebo (n=489), hasta un año o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó mediante el estadio T de la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés). Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una enfermedad que precisara inmunosupresión o con melanoma ocular o de las mucosas. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento previo para el melanoma diferente de la cirugía. Los pacientes fueron sometidos a pruebas de imagen cada 6 meses desde la aleatorización hasta el cuarto año y 1 vez al año a partir del 5º año desde la aleatorización o hasta recidiva, lo que ocurriera primero.

Entre los 976 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 16-87; 39% de 65 años o más; 2 pacientes adolescentes [uno por grupo de tratamiento]); 60% varones; y con un estado funcional ECOG de 0 (93%) y 1 (7%). El 64% tenía estadio IIB y el 35% tenía estadio IIC.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de recidiva (SLR) evaluada por el investigador en la población total, donde la SLR se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recidiva (local, regional o metástasis a distancia) o el fallecimiento, lo que ocurriera primero. Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) y la SG en la población total. La SG no fue evaluada formalmente en el momento de este análisis. El ensayo demostró inicialmente una mejora estadísticamente significativa de la SLR (HR 0,65; IC del 95% 0,46, 0,92; valor de p = 0,00658) en los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con placebo en su análisis intermedio preespecificado. Los resultados correspondientes al análisis final preespecificado para la SLR, con una mediana de seguimiento de 20,5 meses, se resumen en la Tabla 10. Los resultados actualizados de la SLR con una mediana de seguimiento de 38,5 meses fueron coherentes con el análisis final de la SLR en los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con placebo (HR 0,62; IC del 95% 0,49, 0,79) (ver Figura 4). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLMD (HR 0,64; IC del 95% 0,47, 0,88; valor de p = 0,00292) en los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con placebo en su análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 26,9 meses. Los resultados correspondientes al análisis final preespecificado para la SLMD, con una mediana de seguimiento de 38,5 meses, se resumen en la Tabla 10 y en la Figura 5.

Tabla 10. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-716

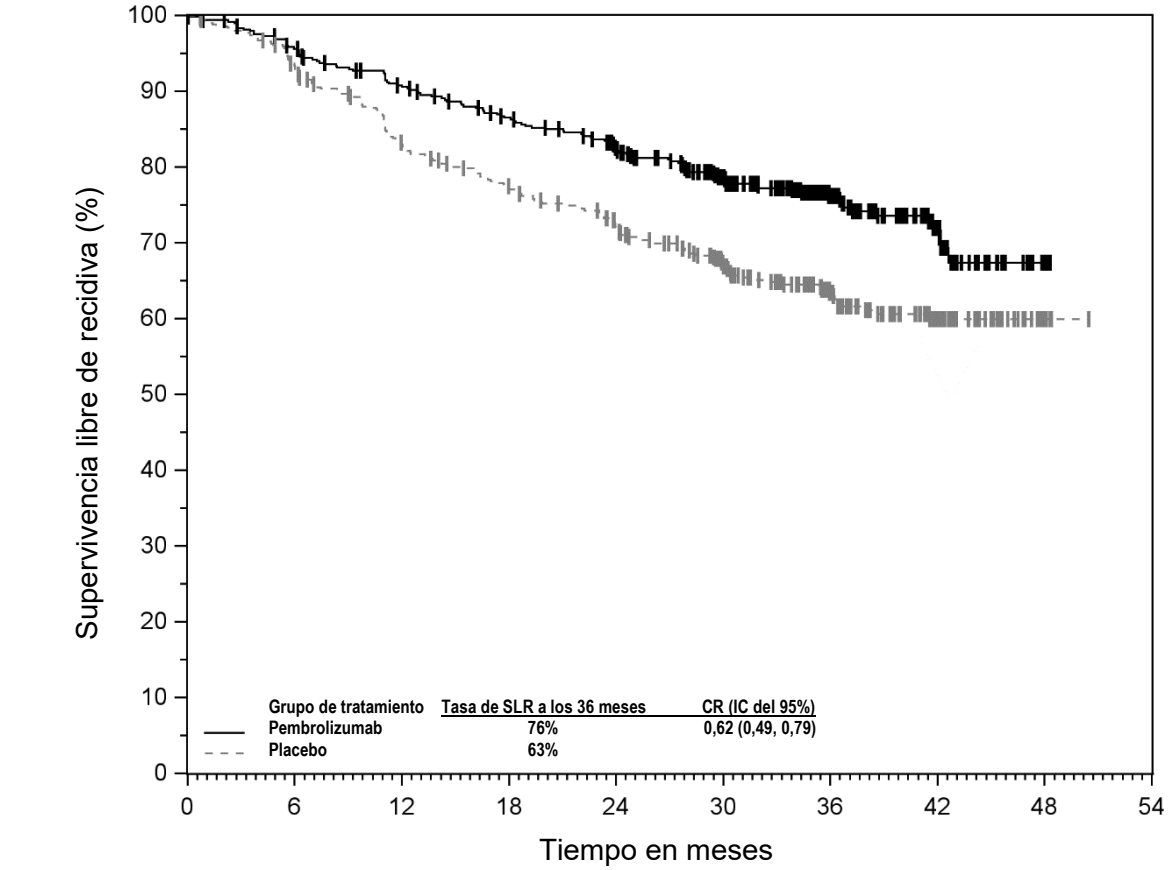
Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=487	Placebo n=489
SLR		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (29,9, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,61 (0,45, 0,82)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)†	0,00046	
SLMD		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,59 (0,44, 0,79)	

* De acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Valor de p nominal basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por el estadio T de la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés)

NA = no alcanzada

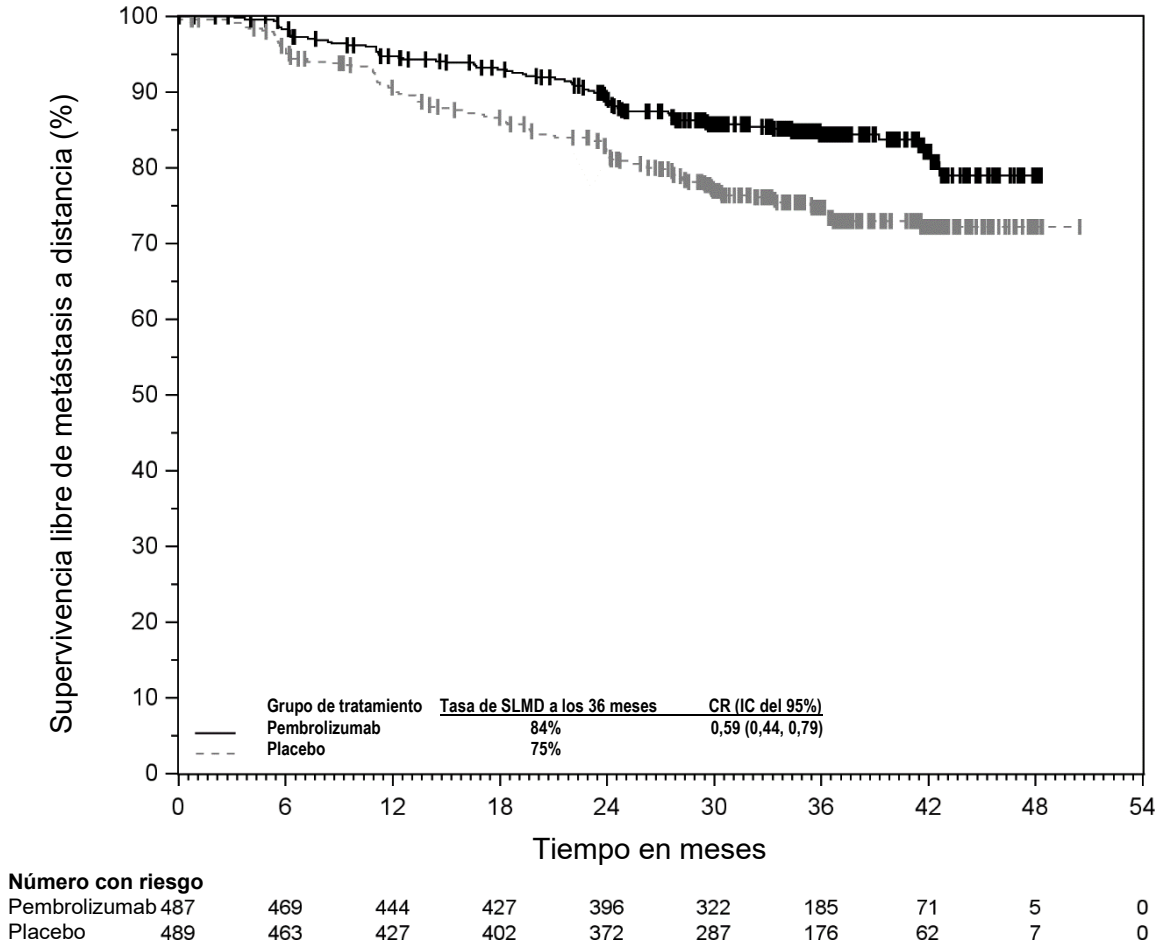
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recidiva por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-716 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis a distancia por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-716 (población con intención de tratar)



KEYNOTE-054: ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con resección completa del melanoma en estadio III

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-054, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma resecado completamente en estadio IIIA (metástasis a ganglios linfáticos > 1 mm), IIIB o IIIC. Un total de 1 019 pacientes adultos fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=514) o placebo (n=505), hasta un año hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó mediante el estadio de la 7ª edición del AJCC (IIIA frente a IIIB frente a IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos frente a IIIC ≥ 4 ganglios linfáticos positivos) y por región geográfica (Norteamérica, países europeos, Australia y otros países designados). Los pacientes debían haber sido sometidos a disección de ganglios linfáticos y, si estaba indicada, a radioterapia dentro de las 13 semanas antes de comenzar el tratamiento. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una enfermedad que precisara inmunosupresión o con melanoma ocular o de las mucosas. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento previo para el melanoma diferente de la cirugía o interferón para melanomas primarios gruesos sin evidencia de afectación de ganglios linfáticos. Los pacientes fueron sometidos a técnicas de imagen cada 12 semanas después de la

primera dosis de pembrolizumab durante los dos primeros años, después cada 6 meses desde el año 3 al 5 y, a continuación, anualmente.

Entre los 1 019 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 54 años (25% de 65 años o más); 62% varones; y con un estado funcional ECOG de 0 (94%) y de 1 (6%). El 16% tenía estadio IIIA; el 46% estadio IIIB; el 18% estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% estadio IIIC (≥ 4 ganglios linfáticos positivos); el 50% era positivo para la mutación de BRAF V600 y el 44% no tenía mutación de BRAF. La expresión de PD-L1 se estudió de manera retrospectiva mediante un test de IHQ con el anticuerpo anti PD-L1 22C3; el 84% de los pacientes presentaron melanoma PD-L1 positivo (expresión de PD-L1 en ≥ 1% de las células tumorales y las células inmunitarias asociadas al tumor, relativa a todas las células tumorales viables). Se usó el mismo sistema de puntuación para melanoma metastásico (puntuación de melanoma).

Las variables primarias de eficacia fueron la SLR evaluada por el investigador en la población total y en la población con tumores PD-L1 positivos, donde la SLR fue definida como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recidiva (local, regional o metástasis a distancia) o la muerte, lo que ocurriera primero. Las variables secundarias fueron la SLMD y la SG en la población total y en la población con tumores PD-L1 positivos. La SG no fue evaluada formalmente en el momento de estos análisis. El ensayo demostró inicialmente una mejora estadísticamente significativa de la SLR (HR 0,57; IC del 98,4% 0,43, 0,74; valor de p < 0,0001) en los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con placebo en su análisis intermedio preespecificado. Los resultados actualizados de eficacia con una mediana de seguimiento de 45,5 meses se resumen en la Tabla 11 y en las Figuras 6 y 7.

Tabla 11. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-054

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=514**	**Placebo n=505**
SLR		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	203 (40%)	288 (57%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA	21,4 (16,3, 27,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,59 (0,49, 0,70)	
SLMD		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA	40,0 (27,7, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,60 (0,49, 0,73)	
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	< 0,0001	

* De acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
NA = no alcanzada

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recidiva por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-054 (población con intención de tratar)

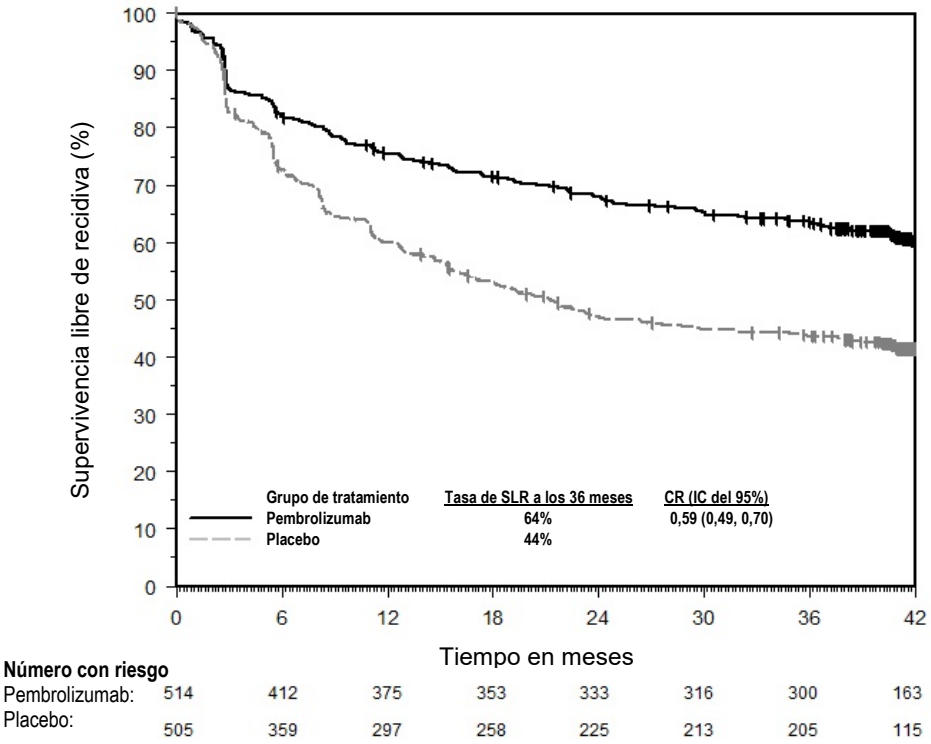
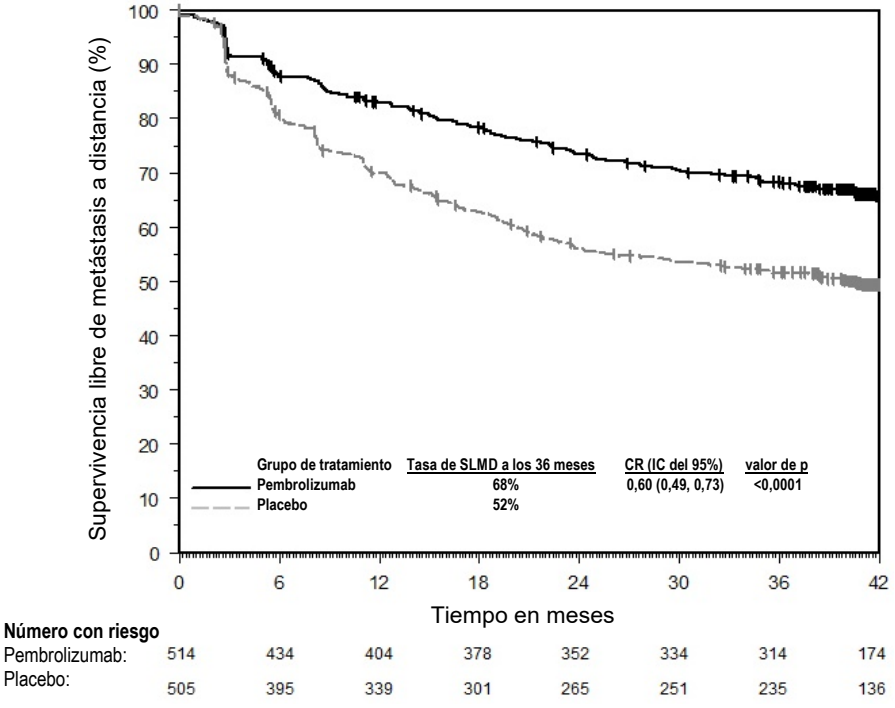


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis a distancia por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-054 (población con intención de tratar)



El beneficio de la SLR y la SLMD se demostró de forma consistente entre subgrupos, incluyendo la expresión tumoral de PD-L1, el estado de la mutación BRAF y el estadio de la enfermedad (utilizando la 7ª edición del AJCC). Estos resultados fueron consistentes cuando se reclasificaron en un análisis posterior, según la 8ª edición del sistema de estadificación actual del AJCC.

Cáncer de pulmón no microcítico
KEYNOTE-671: ensayo controlado para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) resecable
Se investigó la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante en el ensayo KEYNOTE-671, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con CPNM no tratado previamente y resecable con alto riesgo de recidiva (estadio II, IIIA o IIIB (N2) según la 8ª edición del AJCC), con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1 de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las pruebas de mutaciones tumorales o mutaciones oncoiniciadoras no fueron obligatorias para ser incluidas en el ensayo.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recidiva que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con estadio II - IIIB (N2) según la 8ª edición del sistema de estadificación: tamaño del tumor > 4 cm; o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de estadio N1 o N2; o tumores que invadan estructuras torácicas (invadan directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina); o tumores que afecten a un bronquio del tronco principal con tumores > 4 cm; o tumores > 4 cm que causen atelectasia obstructiva que se extiendan al hilio; o tumores con nódulo(s) separados en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente que el cáncer de pulmón primario.

Si estaba indicado, los pacientes recibieron radioterapia adyuvante previa a pembrolizumab adyuvante o a placebo. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por estadio (II frente a III), expresión tumoral de PD-L1 (TPS ≥ 50% o < 50%), histología (escamoso frente a no escamoso) y región geográfica (Este asiático frente a lugares fuera del Este asiático).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:
- Grupo de tratamiento A: pembrolizumab 200 mg neoadyuvante el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2 el Día 1 o gemcitabina 1 000 mg/m^2 los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 4 ciclos. Después de la cirugía, se administró pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta 13 ciclos.
- Grupo de tratamiento B: placebo neoadyuvante el Día 1 en combinación con cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2 el Día 1 o gemcitabina 1 000 mg/m^2 los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 4 ciclos. Después de la cirugía, se administró placebo cada 3 semanas hasta 13 ciclos.

Todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa. El tratamiento con pembrolizumab o placebo continuó hasta finalización del tratamiento (17 ciclos), progresión de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva, recidiva de la enfermedad 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 valoración del estado tumoral se realizó en el estado basal, en la semana 7 y en la semana 13 en la fase neoadyuvante y en el plazo de 4 semanas antes de comenzar la fase adyuvante. Después de comenzar la fase adyuvante, la valoración del estado tumoral se realizó cada 16 semanas hasta el final del Año 3 y posteriormente cada 6 meses.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la supervivencia libre de eventos (EFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador.
Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta patológica completa (RPC) y la tasa de respuesta patológica mayor (RPM), evaluadas mediante una revisión patológica independiente enmascarada (RPIE).

Un total de 797 pacientes fueron aleatorizados en el ensayo KEYNOTE-671: 397 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 400 en el grupo placebo. Las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 26 a 83), 45% de 65 años o más; 71% varones; 61% de raza blanca, 31% de raza asiática y 2% de raza negra. El sesenta y tres por ciento y el 37% tenían estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; 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% era de la región del Este asiático. El cuatro por ciento de los pacientes tenían mutaciones de EGFR y en el 66% el estado de la mutación de EGFR era desconocido. El tres por ciento de los pacientes tenían translocaciones de ALK y en el 68% el estado de la translocación de ALK era desconocido.

El ochenta y uno por ciento de los pacientes del grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino se sometieron a cirugía definitiva comparado con el 76% de los pacientes del grupo de quimioterapia basada en platino.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG, la EFS, la RPC y la RPM en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de pembrolizumab en monoterapia comparado con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de placebo solo. En el análisis intermedio preespecificado (mediana de seguimiento de 21,4 meses (rango: 0,4 a 50,6 meses)) el HR para la EFS fue 0,58 (IC del 95%: 0,46, 0,72; p < 0,0001) en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de pembrolizumab en monoterapia comparado con pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de placebo solo. En el momento del análisis, los resultados de la SG no eran maduros.

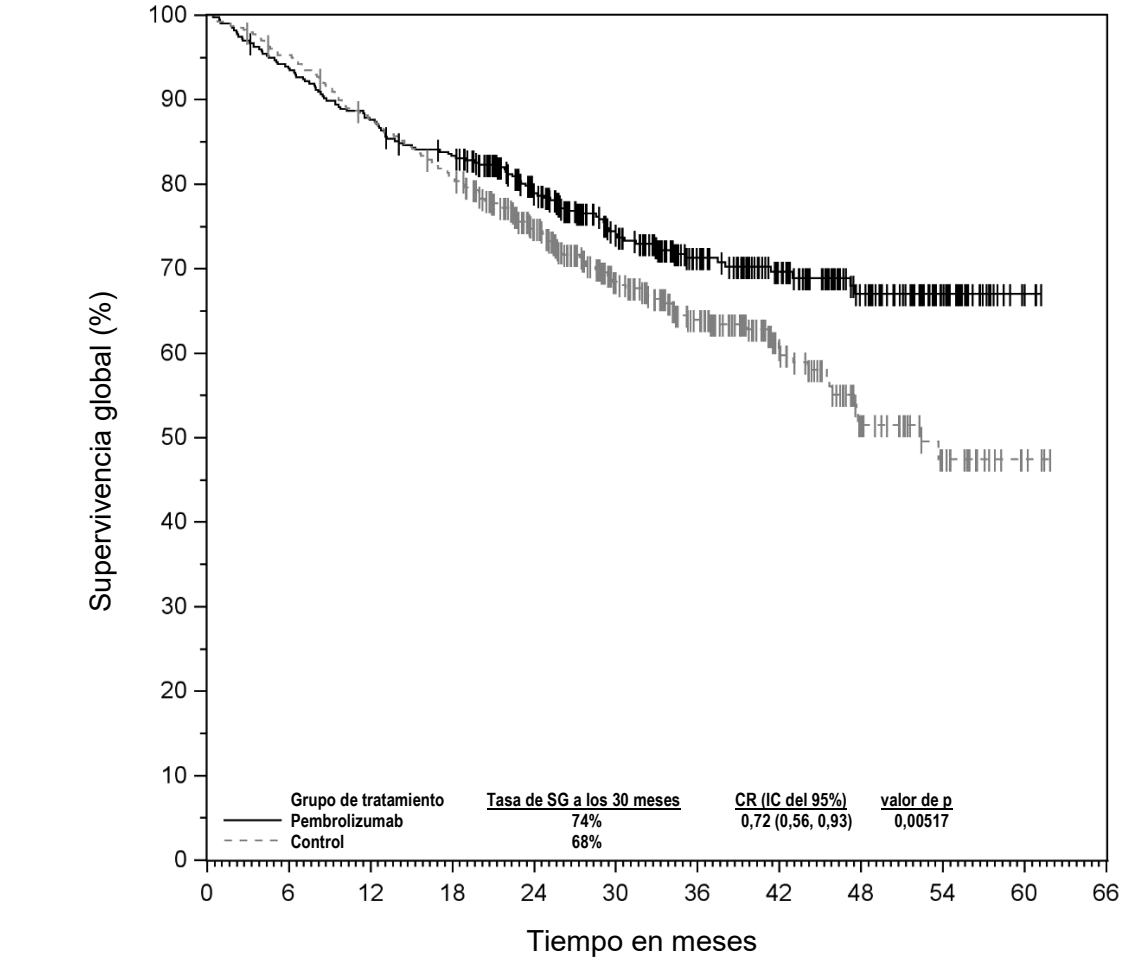
La Tabla 12 resume las variables primarias de eficacia en el análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 29,8 meses (rango: 0,4 a 62,0 meses). En las Figuras 8 y 9 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la EFS.

Tabla 12. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-671

Variable	**Pembrolizumab con quimioterapia/ Pembrolizumab n=397**	**Placebo con quimioterapia/ Placebo n=400**
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	110 (28%)	144 (36%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	NA (NA, NA)	52,4 (45,7, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,72 (0,56, 0,93)	
Valor de p‡	0,00517	
EFS		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	174 (44%)	248 (62%)
Mediana en meses* (IC del 95%)	47,2 (32,9, NA)	18,3 (14,8, 22,1)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,59 (0,48, 0,72)	

* Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier
† Basado en el modelo de regresión de Cox con el tratamiento como una variable estratificada por estadio, expresión tumoral de PD-L1, histología y región geográfica
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
NA = no alcanzada

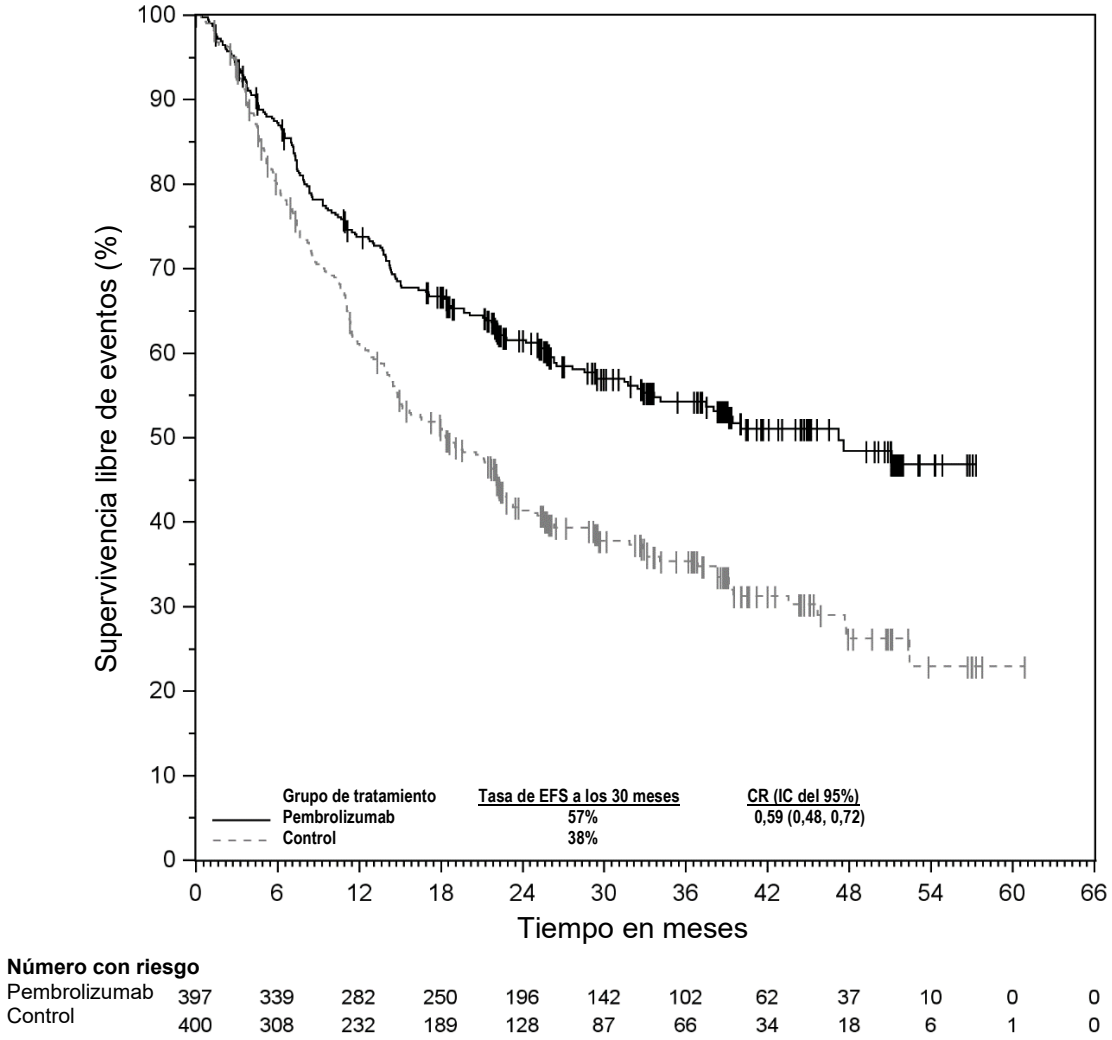
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-671 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Control	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-671 (población con intención de tratar)



Se realizó un análisis de subgrupos exploratorio posterior en el ensayo KEYNOTE-671 en pacientes que tenían expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 50% (grupo pembrolizumab [n=132; 33%] frente a grupo placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (grupo pembrolizumab [n=127; 32%] frente a grupo placebo [n=115; 29%]) y TPS < 1% (grupo pembrolizumab [n=138; 35%] frente a grupo placebo [n=151; 38%]). El HR para la EFS fue 0.48 (IC del 95%: 0,33, 0,71) en pacientes con una TPS ≥ 50%, 0,52 (IC del 95%: 0,36, 0,73) en pacientes con una TPS = 1 - 49% y 0,75 (IC del 95%: 0,56, 1,01) en pacientes con una TPS < 1%. El HR para la SG fue 0,55 (IC del 95%: 0,33, 0,92) en pacientes con una TPS ≥ 50%, 0,69 (IC del 95%: 0,44, 1,07) en pacientes con una TPS = 1 - 49% y 0,91 (IC del 95%: 0,63, 1,32) en pacientes con una TPS < 1%.

KEYNOTE-091: ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM resecado

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-091, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo en pacientes con CPNM con alto riesgo de recidiva (estadio IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA según la 7ª edición del AJCC) después de resección completa, con independencia del estado de la expresión tumoral de PD-L1, sin radioterapia neoadyuvante previa y/o quimioterapia neoadyuvante, y sin radioterapia adyuvante previa o planeada para el cáncer actual. Las pruebas de mutaciones tumorales/mutaciones oncoiniciadoras no fueron obligatorias para ser incluidos en el ensayo.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recidiva que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con estadio IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA según la 7ª edición del sistema de estadificación: tamaño del tumor ≥ 4 cm; o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de estadio N1 o N2; o tumores que sean invasivos de estructuras torácicas (invadan directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina); o tumores que afecten el bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o tumores que estén asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o diferente lóbulo ipsilateral que el primario. El ensayo no incluyó a los pacientes que tenían estadio N2 con tumores que invadían también el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina, o con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente.

Los pacientes pueden o no haber recibido quimioterapia adyuvante según lo recomendado por su médico. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; una enfermedad que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante. La aleatorización se estratificó por estadio (IB frente a II frente a IIIA), quimioterapia adyuvante (quimioterapia no adyuvante frente a quimioterapia adyuvante), expresión de PD-L1 (TPS < 1% [negativa] frente a TPS 1-49% frente a TPS ≥ 50%) y región geográfica (Europa Occidental frente a Europa Oriental frente a Asia frente al Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de pembrolizumab (n=590) o placebo (n=587) por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta recidiva de la enfermedad definida según los criterios RECIST 1.1, determinada por el investigador, toxicidad inaceptable o aproximadamente 1 año (18 dosis). Durante el primer año los pacientes fueron sometidos a pruebas de imagen cada 12 semanas después de la primera dosis de pembrolizumab, después cada 6 meses durante los años 2 a 3 y, a continuación, anualmente hasta el final del año 5. Después del año 5, las pruebas de imagen se realizaron según el estándar habitual de seguimiento de la enfermedad.

De los 1 177 pacientes aleatorizados, 1 010 (86%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de resección completa. Entre los 1 010 pacientes del ensayo KEYNOTE-091, las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 35 a 84), 49% de 65 años o más; 68% varones; y 77% de raza blanca, 18% de raza asiática, 86% fumadores o exfumadores. El sesenta y uno por ciento y el 39% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente. El doce por ciento tenía estadio IB (T2a ≥ 4 cm), el 57% tenía estadio II y el 31% estadio IIIA de la enfermedad. El treinta y nueve por ciento tenía expresión de PD-L1 con una TPS < 1% [negativa], el 33% tenía TPS 1-49%, el 28% tenía TPS ≥ 50%. El siete por ciento tenía mutaciones de EGFR conocidas, el treinta y ocho por ciento sin mutaciones de EGFR y en el cincuenta y seis por ciento el estado de la mutación de EGFR era desconocido. El cincuenta y dos por ciento era de Europa Occidental, el 20% de Europa Oriental, el 17% de Asia y el 11% del Resto del Mundo.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador en la población total y en la población que tenía expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 50% donde la SLE se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recidiva (recidiva local/regional, metástasis a distancia), un segundo cáncer o el fallecimiento, lo que ocurriera primero. Las variables secundarias de eficacia fueron la SLE evaluada por el investigador en la población que tenía expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 1% y la SG en la población total y en la población que tenía expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 50% y ≥ 1%.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE en la población total (HR = 0,76 [IC del 95%: 0,63, 0,91; p = 0,0014]) en el análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 32,4 meses (rango: 0,6 a 68 meses) para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con los pacientes aleatorizados al grupo placebo. La Tabla 13 y la Figura 10 resumen los resultados de eficacia en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

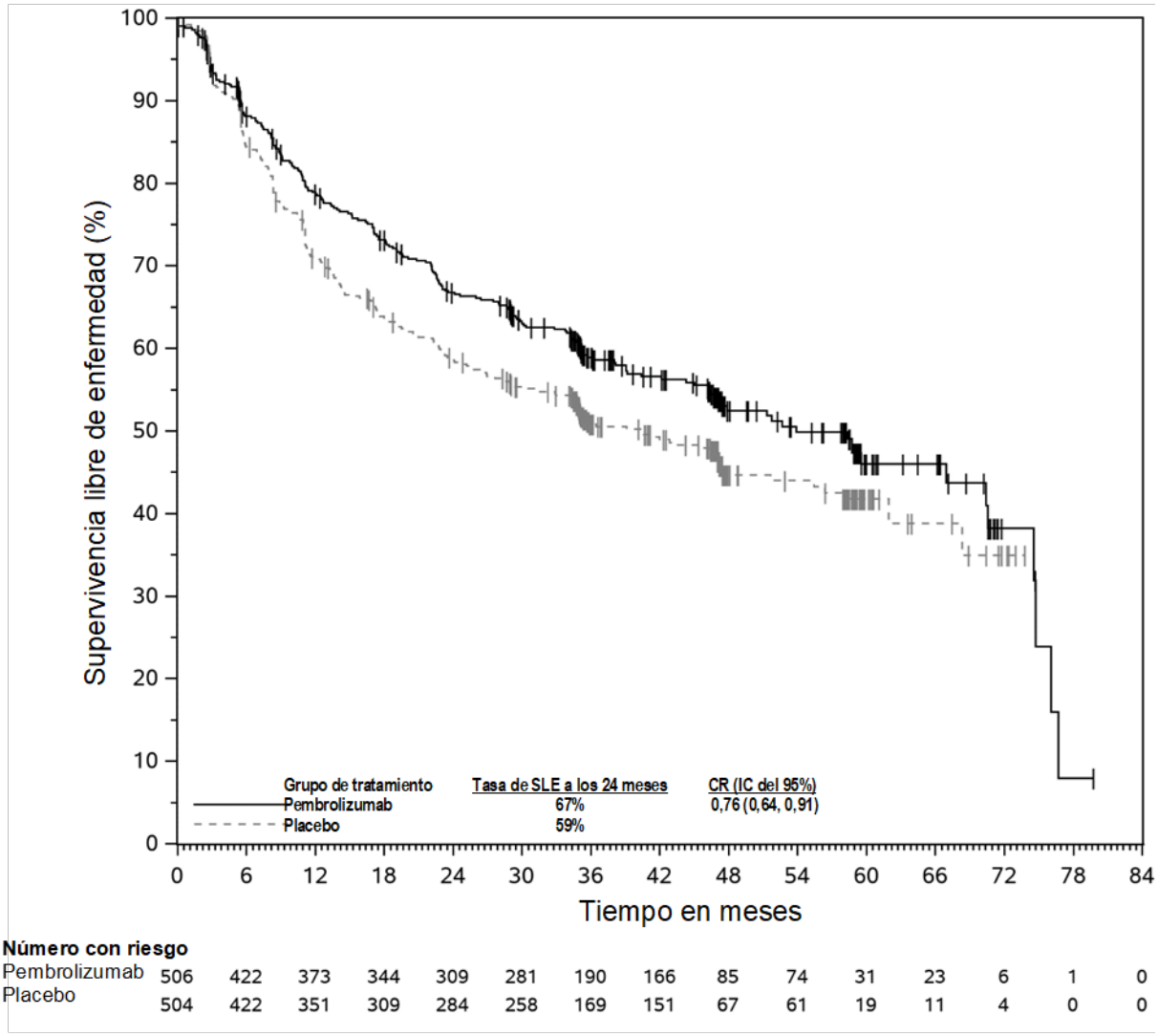
en el análisis final para la SLE realizado en una mediana de seguimiento de 46,7 meses (rango: 0,6 a 84,2). En el momento del análisis, los resultados de la SG no eran maduros con solo el 58% de los acontecimientos preespecificados de la SG en la población total. Un análisis exploratorio de la SG sugirió una tendencia en favor de pembrolizumab comparado con placebo con un HR de 0,79 (IC del 95%: 0,62, 1,01) en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

Tabla 13. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=506**	**Placebo n=504**
SLE		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	225 (44%)	262 (52%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,76 (0,64, 0,91)	
Mediana en meses (IC del 95%)	53,8 (46,2, 70,4)	40,5 (32,9, 47,4)

* Basado en el modelo de regresión de Cox multivariante

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-091 (para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante)



KEYNOTE-024: ensayo controlado en pacientes con CPNM sin tratamiento previo

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-024, un ensayo multicéntrico, abierto, controlado, para el tratamiento del CPNM metastásico no tratado previamente. Los pacientes tenían expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 50% de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 200 mg cada 3 semanas (n=154) o quimioterapia con platino a elección del investigador (n=151; que incluyen pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con CPNM no escamoso pudieron recibir mantenimiento con pemetrexed.). Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento pudo continuar tras la progresión de la enfermedad, si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad pudieron ser tratados hasta 24 meses. El ensayo excluyó a los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que

hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, verificada de forma independiente, pudieron cambiar y recibir pembrolizumab.

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

La variable primaria de eficacia fue la SLP evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la SG y la tasa de respuesta objetiva (TRO) (evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1). La tabla 14 resume las variables primarias de eficacia para toda la población con intención de tratar. Los resultados de SLP y TRO se notifican a partir de un análisis provisional, con una mediana de seguimiento de 11 meses. Los resultados de SG se notifican del análisis final, con una mediana de seguimiento de 25 meses.

Tabla 14. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-024

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=154**	**Quimioterapia n=151**
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	73 (47%)	116 (77%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	
Valor de p†	< 0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (6,7, ND)	6,0 (4,2, 6,2)
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	73 (47%)	96 (64%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,63 (0,47, 0,86)	
Valor de p†	0,002	
Mediana en meses (IC del 95%)	30,0 (18,3, ND)	14,2 (9,8, 19,0)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO (IC del 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Respuesta completa	4%	1%
Respuesta parcial	41%	27%
Duración de la respuesta‡		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% con duración ≥ 6 meses	88%§	59%¶

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

§ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 43 pacientes con respuestas de 6 meses o más

¶ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye a 16 pacientes con respuestas de 6 meses o más

ND = no disponible

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-024 (población con intención de tratar)

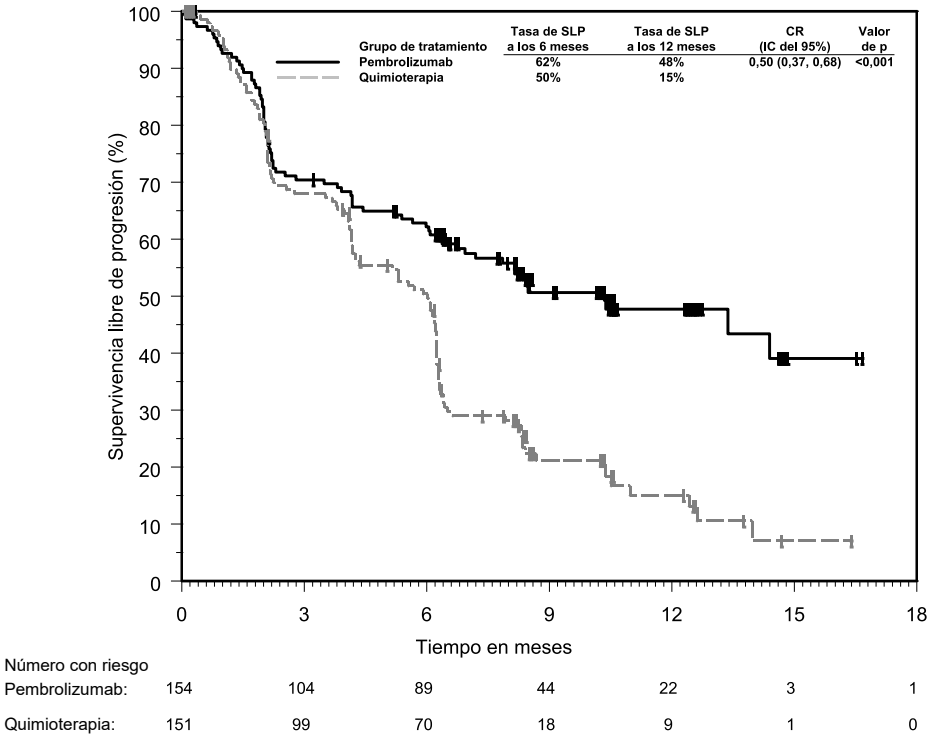
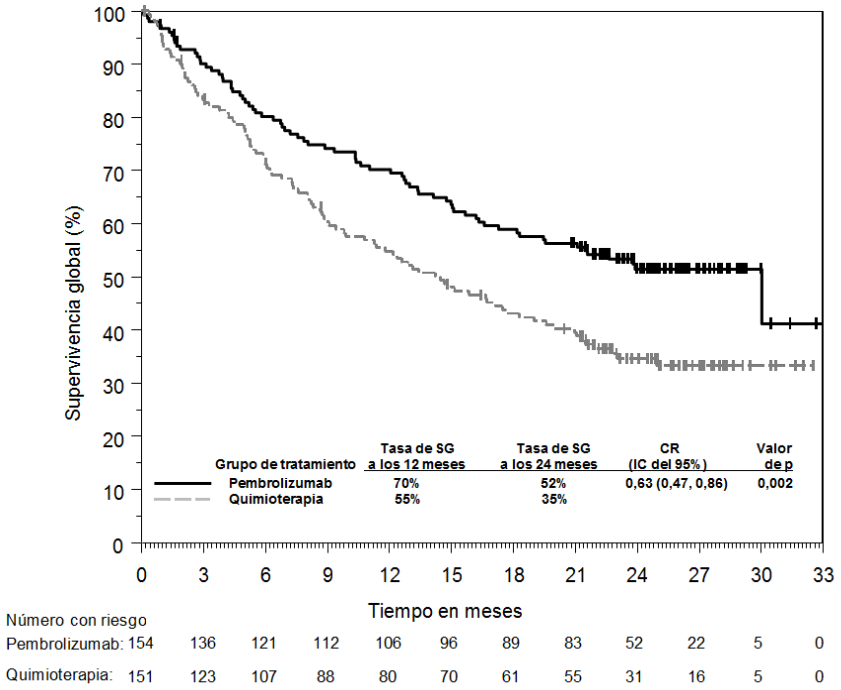


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-024 (población con intención de tratar)



En el análisis de subgrupos, se observó un beneficio reducido de la supervivencia con pembrolizumab comparado con quimioterapia, en el bajo número de pacientes que nunca fueron fumadores; sin embargo, debido al bajo número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

KEYNOTE-042: ensayo controlado en pacientes con CPNM sin tratamiento previo
También se investigaron la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, controlado, para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico no tratado previamente. El diseño del ensayo fue similar al del ensayo KEYNOTE-024, excepto que los pacientes tenían una expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 1% de acuerdo al kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 200 mg cada 3 semanas (n=637) o quimioterapia con platino a elección del investigador (n=637; que incluyen pemetrexed+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes con CPNM no escamoso pudieron recibir mantenimiento con pemetrexed). Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas y posteriormente cada 12 semanas.

Entre los 1 274 pacientes del ensayo KEYNOTE-042, 599 (47%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una TPS ≥ 50% de acuerdo al kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 599 pacientes incluyeron: mediana de edad 63 años (45% de 65 años o más); 69% varones; 63% de raza blanca y 32% de raza asiática; 17% hispanos o latinos y 31% y 69% con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron CPNM escamoso (37%) y no escamoso (63%); estadio IIIA (0,8%); estadio IIIB (9%); estadio IV (90%) y metástasis cerebrales tratadas (6%).

La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la SLP y la TRO (evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una TPS ≥ 1% aleatorizados a pembrolizumab en monoterapia en comparación con quimioterapia (HR 0,82; IC del 95%, 0,71, 0,93 en el análisis final) y en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una TPS ≥ 50% aleatorizados a pembrolizumab en monoterapia comparado con quimioterapia. La Tabla 15 resume las variables primarias de eficacia en la población con TPS ≥ 50% en el análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 15,4 meses. En la Figura 13 se muestra la curva de Kaplan-Meier de la SG en la población con una TPS ≥ 50% basada en el análisis final.

Tabla 15. Resultados de eficacia (PD-L1 con una TPS ≥ 50%) en el ensayo KEYNOTE-042

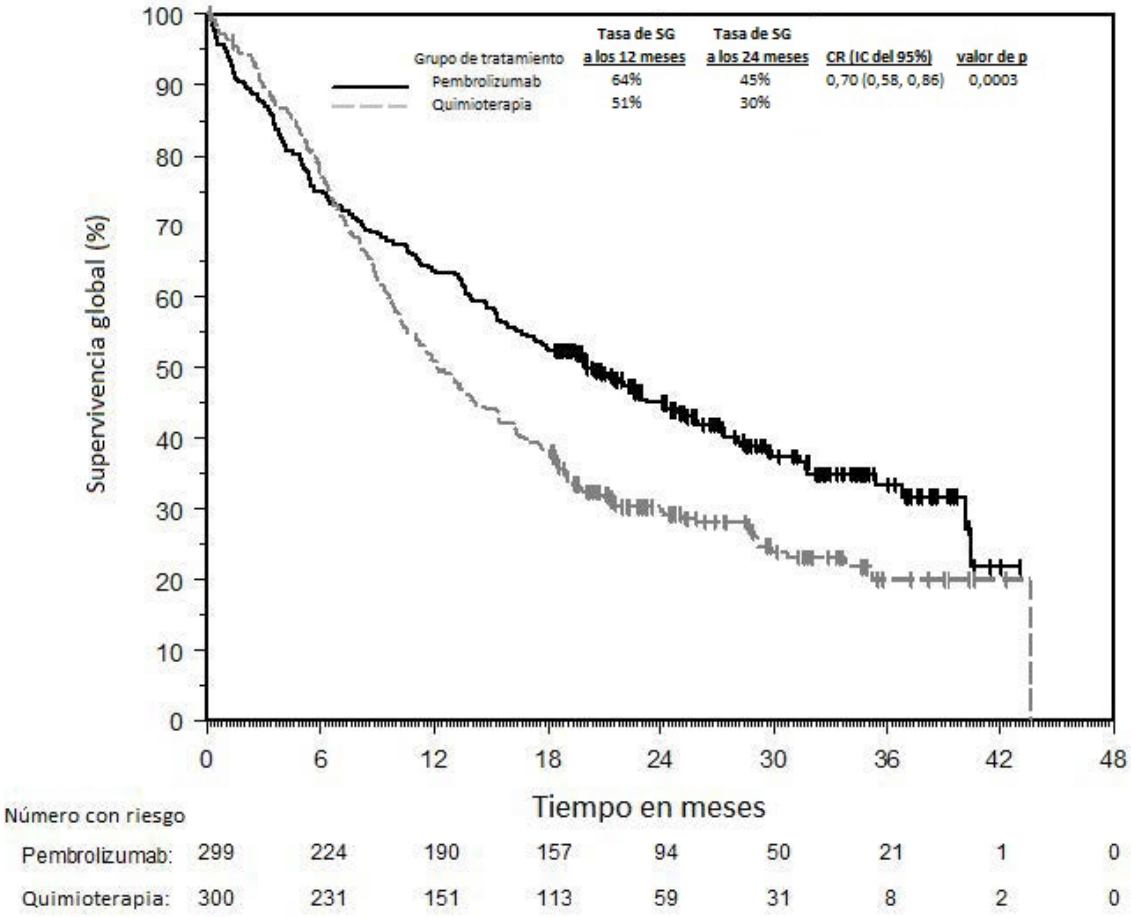
Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=299	Quimioterapia n=300
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	180 (60%)	220 (73%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,70 (0,58, 0,86)	
Valor de p†	0,0003	
Mediana en meses (IC del 95%)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	238 (80%)	250 (83%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,84 (0,70, 1,01)	
Mediana en meses (IC del 95%)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO (IC del 95%)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Respuesta completa	1%	0,3%
Respuesta parcial	38%	32%
Duración de la respuesta‡		
Mediana en meses (rango)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
% con duración ≥ 18 meses	57%	34%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-042 (pacientes con TPS ≥ 50% de expresión de PD-L1, población con intención de tratar)



Los resultados de un análisis exploratorio de subgrupos realizado después, indicaron una tendencia hacia un beneficio reducido de la supervivencia con pembrolizumab comparado con quimioterapia, durante los primeros 4 meses y durante todo el tratamiento, en pacientes que nunca fueron fumadores. Sin embargo, debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupos, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

KEYNOTE-189: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con CPNM no escamoso sin tratamiento previo

La eficacia de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-189, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con principio activo, doble ciego. Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con CPNM no escamoso metastásico, sin tratamiento sistémico previo para CPNM metastásico y sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir una de las siguientes pautas de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg con pemetrexed 500 mg/m^2 y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de pembrolizumab 200 mg y pemetrexed 500 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas (n=410)
- Placebo con pemetrexed 500 mg/m^2 y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de placebo y pemetrexed 500 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas (n=206)

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad determinada por el investigador, definida según los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. La administración de pembrolizumab podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST mediante RCIE o después de la suspensión de pemetrexed si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. En los pacientes que finalizaron los 24 meses de tratamiento o que mostraron respuesta completa, se pudo reiniciar el tratamiento con pembrolizumab para la progresión de la enfermedad y administrarse hasta 1 año adicional. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 6 y a las 12 semanas, seguido posteriormente por la evaluación cada 9 semanas. A los pacientes que recibían placebo y quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad verificada independientemente se les ofreció pembrolizumab como monoterapia.

Entre los 616 pacientes del ensayo KEYNOTE-189, las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (49% de 65 años o más); 59% varones; 94% de raza blanca y 3% de raza asiática; 43% y 56% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; 31% PD-L1 negativo (TPS < 1%); y 18% con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas en el estado basal.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP (evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta, evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. La Tabla 16 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 14 y 15 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 18,8 meses.

Tabla 16. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-189

Variable	Pembrolizumab + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=206
SG*		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	258 (63%)	163 (79%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,56 (0,46, 0,69)	
Valor de p‡	< 0,00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	337 (82%)	197 (96%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,49 (0,41, 0,59)	
Valor de p‡	< 0,00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	9,0 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO§ (IC del 95%)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Respuesta completa	1,2%	0,5%
Respuesta parcial	47%	19%
Valor de p¶	< 0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4, 27,8+)
% con duración ≥ 12 meses#	53%	27%

* Un total de 113 pacientes (57%) que suspendieron el tratamiento del ensayo en el grupo de placebo más quimioterapia, pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia o recibieron un inhibidor de puntos de control como tratamiento posterior

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

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

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de PD-L1, quimioterapia basada en platino y estado de tabaquismo

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)

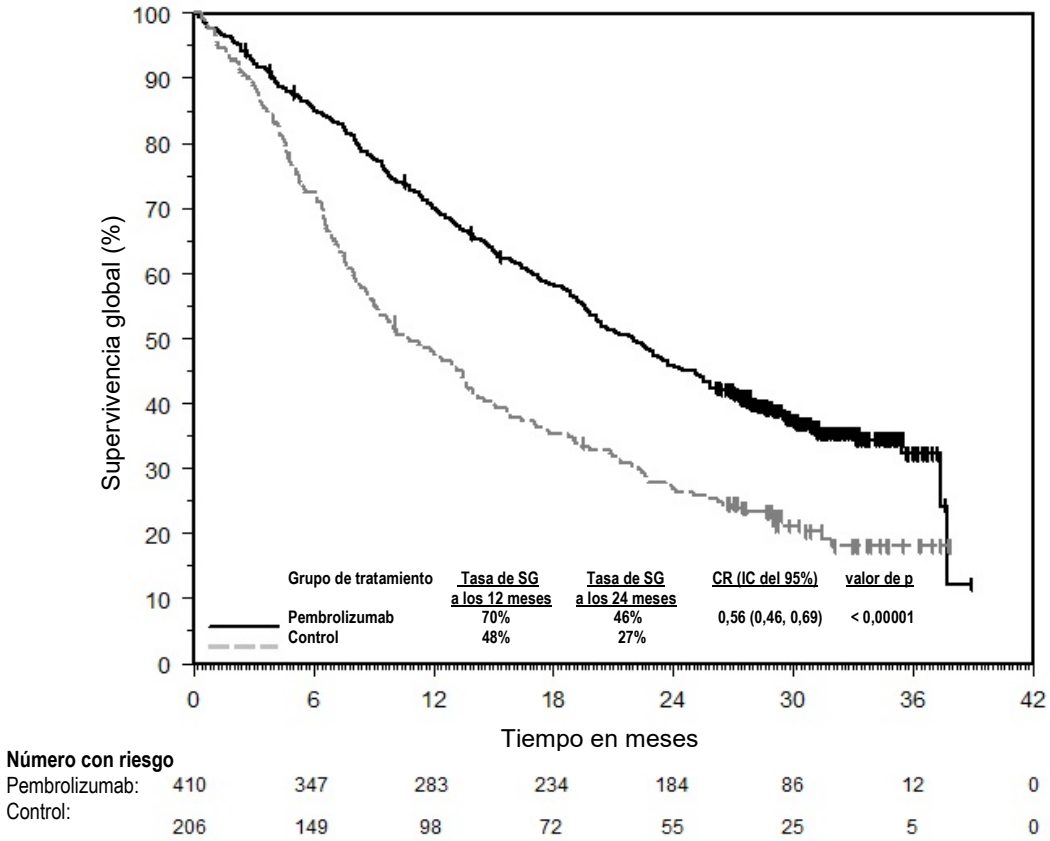
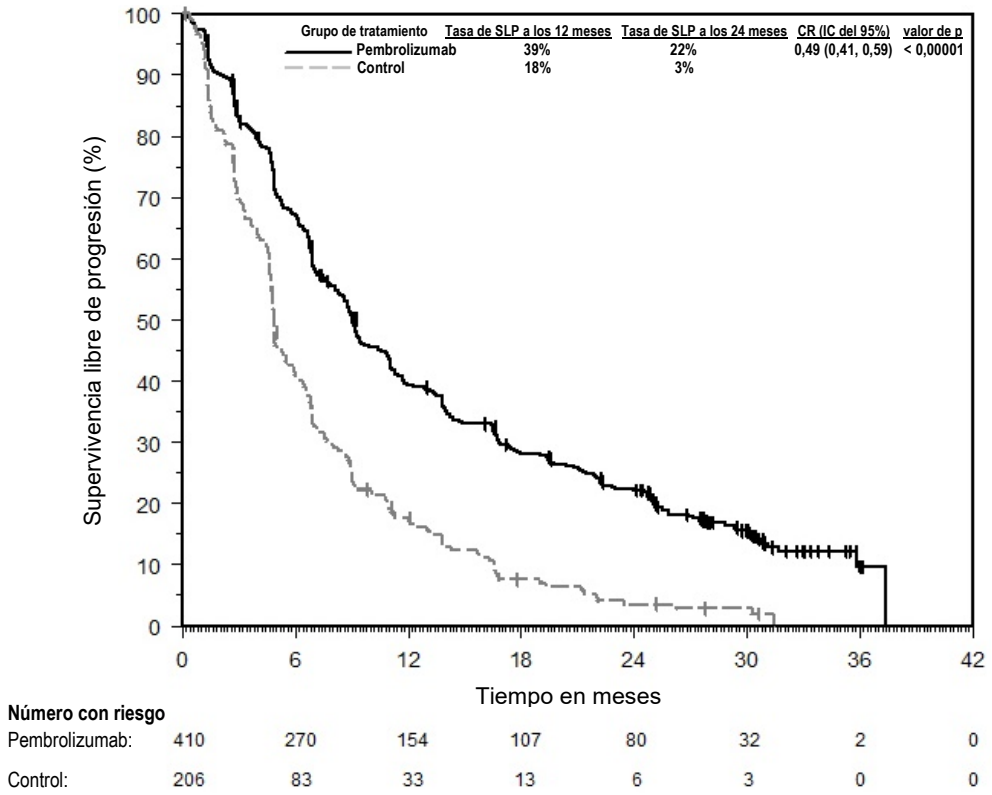


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)



En el ensayo KEYNOTE-189 se realizó un análisis en los pacientes que tenían expresión de PD-L1 con una TPS < 1% [pembrolizumab en combinación: n=127 (31%) frente a quimioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab en combinación: n=128 (31%) frente a quimioterapia: n=58 (28%)] o TPS ≥ 50% [pembrolizumab en combinación: n=132 (32%) frente a quimioterapia: n=70 (34%)] (ver Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-189*

Variable	**Tratamiento con pembrolizumab en combinación**	**Quimioterapia**	**Tratamiento con pembrolizumab en combinación**	**Quimioterapia**	**Tratamiento con pembrolizumab en combinación**	**Quimioterapia**
	TPS < 1%		**TPS 1 a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio) † (IC del 95%)	0,51 (0,36, 0,71)		0,66 (0,46, 0,96)		0,59 (0,40, 0,86)	
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio) † (IC del 95%)	0,67 (0,49, 0,93)		0,53 (0,38, 0,74)		0,35 (0,25, 0,49)	
% de TRO	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (tratamiento con pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales Cox estratificados

En el análisis final se incluyó un total de 57 pacientes con CPNM de edad ≥ 75 años en el ensayo KEYNOTE-189 (35 en pembrolizumab en combinación y 22 en control). Dentro de este subgrupo del ensayo el cociente de riesgo (Hazard Ratio) fue HR=1,54 [IC del 95% 0,76, 3,14] en SG y el cociente de riesgo (Hazard Ratio) fue HR=1,12 [IC del 95% 0,56, 2,22] en SLP para el tratamiento con pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia. Los datos sobre eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino son limitados en esta población de pacientes.

KEYNOTE-407: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con CPNM escamoso sin tratamiento previo

La eficacia de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel se investigó en el ensayo KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los principales criterios de inclusión para este ensayo fueron CPNM escamoso metastásico, con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; pacientes con una enfermedad que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS < 1% [negativa] frente a TPS ≥ 1%), elección del investigador entre paclitaxel o nab-paclitaxel y región geográfica (Este asiático frente a lugares fuera del Este asiático). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento mediante perfusión intravenosa:

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

El tratamiento con pembrolizumab o placebo continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST 1.1, determinada mediante RCIE, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico.

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

Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y posteriormente cada 12 semanas.

Se aleatorizó un total de 559 pacientes. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o más; 81% varones; 77% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (29%) y 1 (71%); y un 8% con metástasis cerebrales tratadas en el estado basal. El 35% tenía una TPS de expresión tumoral de PD-L1 < 1% [negativa]; el 19% era del Este asiático y el 60% recibió paclitaxel.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP (evaluadas mediante RCIE según los criterios RECIST 1.1). Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. La Tabla 18 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 16 y 17 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 14,3 meses.

Tabla 18. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-407

Variable	Pembrolizumab carboplatino paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	Placebo carboplatino paclitaxel/nab-paclitaxel n=281
SG*		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	168 (60%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1, 13,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,71 (0,58, 0,88)	
Valor de p‡	0,0006	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	217 (78%)	252 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	8,0 (6,3, 8,4)	5,1 (4,3, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,57 (0,47, 0,69)	
Valor de p‡	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO (IC del 95%)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Respuesta completa	2,2%	3,2%
Respuesta parcial	60%	35%
Valor de p§	< 0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (intervalo)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4,9 (1,3+, 28,3+)
% con duración ≥ 12 meses¶	38%	25%

* Un total de 138 pacientes (51%) que suspendieron el tratamiento del ensayo en el grupo de placebo más quimioterapia, pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia o recibieron un inhibidor de puntos de control como tratamiento posterior

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el ensayo KEYNOTE-407

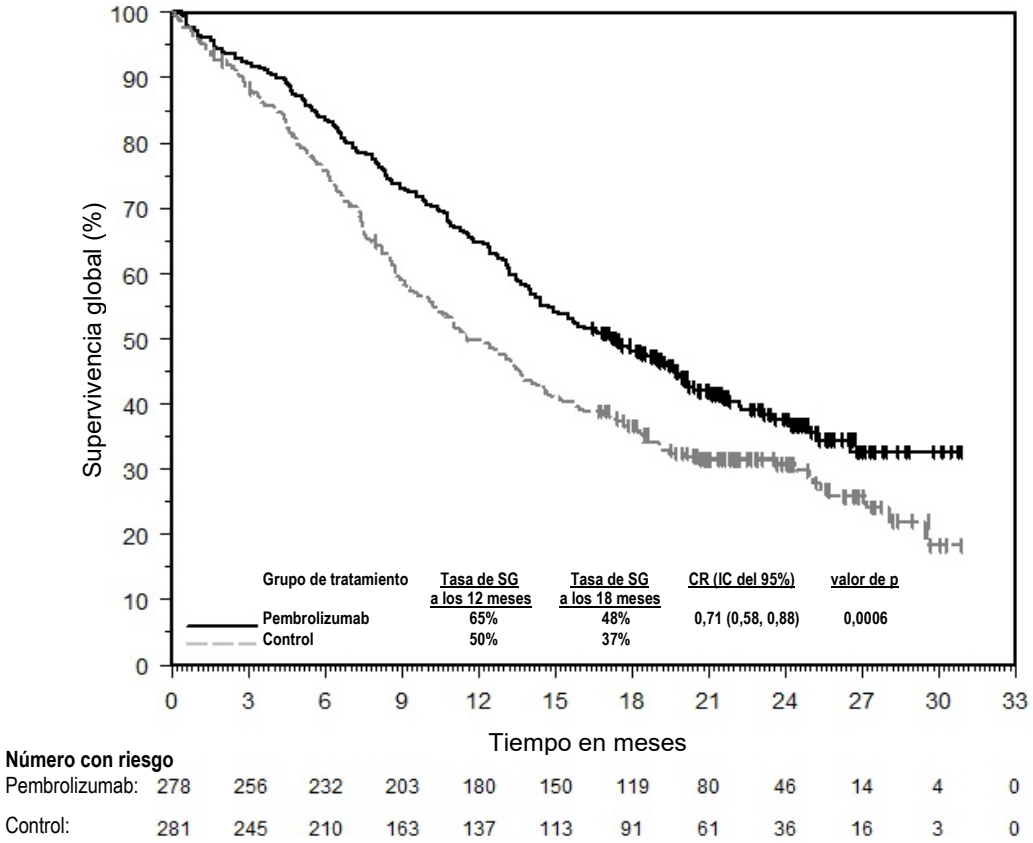
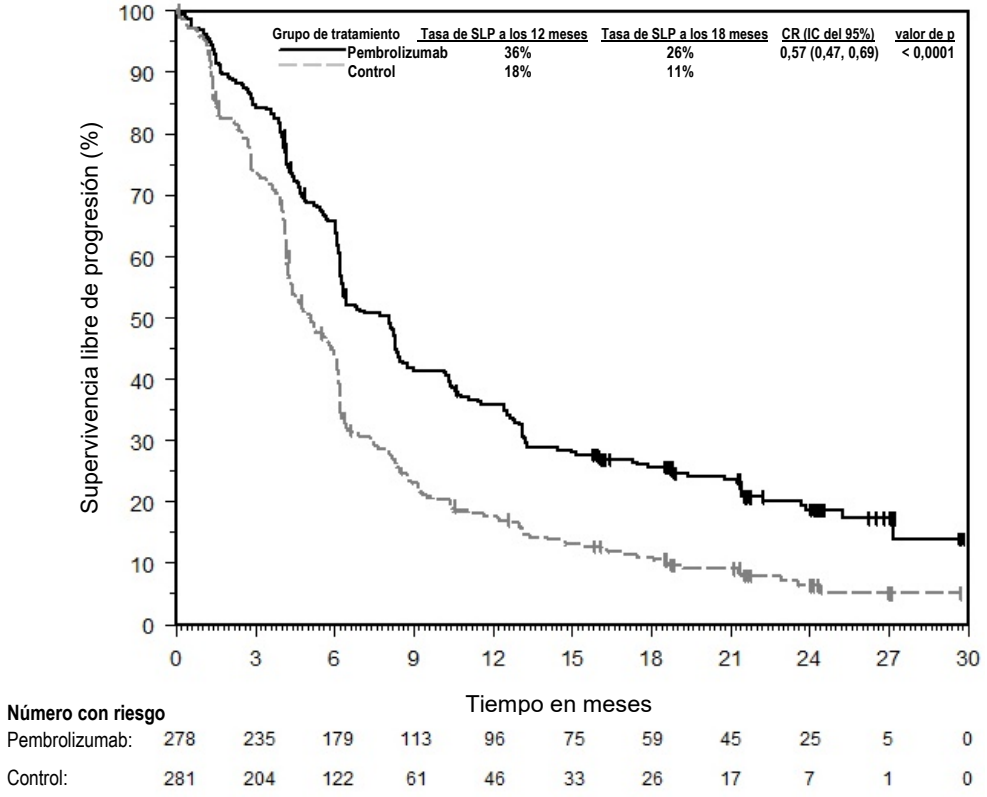


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el ensayo KEYNOTE-407



En el ensayo KEYNOTE-407 se realizó un análisis en pacientes que tenían expresión de PD-L1 con una TPS < 1% [grupo de pembrolizumab más quimioterapia: n=95 (34%) frente al grupo de placebo más quimioterapia: n=99 (35%)], TPS 1% a 49% [grupo de pembrolizumab más quimioterapia: n=103 (37%) frente a grupo de placebo más quimioterapia: n=104 (37%)] o TPS ≥ 50% [grupo de pembrolizumab más quimioterapia: n=73 (26%) frente a grupo de placebo más quimioterapia: n=73 (26%)] (ver Tabla 19).

Tabla 19. Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-407*

Variable	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	Quimioterapia	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	Quimioterapia	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	Quimioterapia
	TPS < 1%		**TPS 1 a 49%**		**TPS ≥ 50%**	
SG Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
SLP Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,67 (0,49, 0,91)		0,52 (0,38, 0,71)		0,43 (0,29, 0,63)	
% de TRO	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (tratamiento con pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

En el análisis final se incluyó un total de 65 pacientes con CPNM de edad ≥ 75 años en el ensayo KEYNOTE-407 (34 en el grupo de pembrolizumab en combinación y 31 en el control). Dentro de este subgrupo del ensayo el cociente de riesgo (Hazard Ratio) fue HR=0,81 [IC del 95% 0,43, 1,55] en SG, un HR=0,61 [IC del 95% 0,34, 1,09] en SLP y una TRO del 62% y el 45% para pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia. Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino son limitados en esta población de pacientes.

KEYNOTE-010: ensayo controlado en pacientes con CPNM tratados previamente con quimioterapia
La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico, abierto, controlado, para el tratamiento del CPNM avanzado en pacientes tratados previamente con quimioterapia que incluyera platino. Los pacientes tenían expresión de PD-L1 con una TPS ≥ 1% de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Los pacientes con activación de las mutaciones de EGFR o translocación de ALK también tuvieron progresión de la enfermedad con el tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 mg (n=344) o 10 mg/kg de peso corporal (n=346) cada 3 semanas o docetaxel a una dosis de 75 mg/m^2 cada 3 semanas (n=343) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas.

Las características basales para esta población incluyeron: mediana de edad de 63 años (42% de 65 años o más); 61% varones; 72% de raza blanca y 21% asiáticos y 34% y 66% con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron CPNM escamoso (21%) y no escamoso (70%); estadio IIIA (2%); estadio IIIB (7%); estadio IV (91%); metástasis cerebrales estables (15%) y la incidencia de mutaciones fue de EGFR (8%) o de ALK (1%).

El tratamiento previo incluyó un régimen en doblete con platino (100%); los pacientes recibieron una (69%) o dos o más (29%) líneas de tratamiento.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta. La Tabla 20 resume las variables primarias de eficacia para toda la población (TPS ≥ 1%) y para los pacientes con TPS ≥ 50%, y la Figura 18 muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG (TPS ≥ 1%), de acuerdo a un análisis final con una mediana de seguimiento de 42,6 meses.

Tabla 20. Respuesta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes tratados previamente, con CPNM, en el ensayo KEYNOTE-010

Variable	Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas
TPS ≥ 1%			
Número de pacientes	344	346	343
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[*] (IC del 95%)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
Valor de p[†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[*] (IC del 95%)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
Valor de p[†]	0,065	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
Tasa de respuesta objetiva[‡]			
% de TRO (IC del 95%)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Respuesta completa	2%	3%	0%
Respuesta parcial	18%	18%	9%
Duración de la respuesta[‡,§]			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8, 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
% que continúan[¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Número de pacientes	139	151	152
SG			
Número (%) de los pacientes con acontecimiento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[*] (IC del 95%)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
Valor de p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
SLP[‡]			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[*] (IC del 95%)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
Valor de p[†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
Tasa de respuesta objetiva[‡]			
% de TRO (IC del 95%)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Respuesta completa	4%	4%	0%
Respuesta parcial	27%	28%	9%

Variable	Pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas
Duración de la respuesta[‡,§]			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
% que continúan[¶]	55%	47%	8%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con docetaxel) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

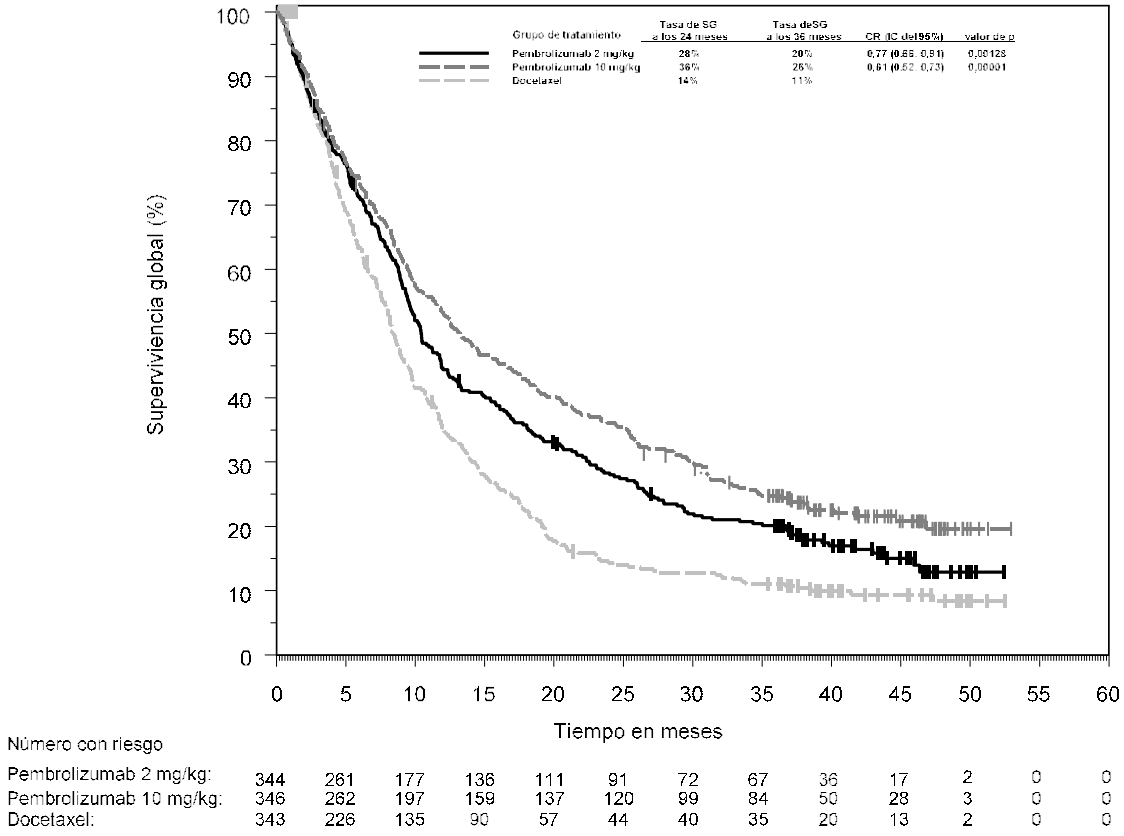
† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ Evaluado mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1

§ Basado en los pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa o parcial confirmadas

¶ La respuesta contínua incluye a todos los respondedores que en el momento del análisis estaban vivos, libres de progresión, que no habían iniciado nuevos tratamientos contra el cáncer y para los que no se había determinado que se hubiera perdido el seguimiento

Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-010 (pacientes con TPS ≥ 1% de expresión de PD-L1, población con intención de tratar)



Los resultados de eficacia fueron similares en los grupos de 2 mg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab. Los resultados de eficacia en la SG fueron coherentes con independencia de la antigüedad de la muestra tumoral (muestra nueva frente a muestra de archivo) de acuerdo a una comparación entre grupos.

En el análisis de subgrupo, se observó un beneficio reducido de la supervivencia con pembrolizumab comparado con docetaxel, en pacientes que nunca fueron fumadores o en pacientes con tumores que albergaban la activación de mutaciones de EGFR, que recibieron al menos quimioterapia basada en platino y un inhibidor de tirosina kinasa; sin embargo, debido al bajo número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con tumores que no expresen PD-L1.

Mesotelioma pleural maligno
KEYNOTE-483: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable no tratado
La eficacia de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-483, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con principio activo. Los principales criterios de inclusión fueron MPM avanzado o metastásico irresecable sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada/metastásica. Se incluyó a los pacientes con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 3 años de tratamiento o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por subtipo histológico (epitelioide frente a no epitelioide). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg con pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5-6 mg/ml/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 6 ciclos, seguido de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=222). Pembrolizumab se administró antes de la quimioterapia el Día 1.
- Pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5-6 mg/ml/min el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 6 ciclos (n=218).

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad determinada por el investigador de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 modificados para mesotelioma (mRECIST), toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas durante 18 semanas, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Entre los 95 pacientes con histología no epitelioide del ensayo KEYNOTE-483, las características basales fueron: mediana de edad de 71 años (rango: 48-85 años de edad) con 76% de 65 años o más; 83% varones; 85% de raza blanca, 15% no notificados o desconocidos; 1% hispanos o latinos y 44% y 56% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente.

La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables adicionales de eficacia fueron la SLP, la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas mediante RCIE usando los criterios mRECIST. El ensayo demostró, en la población total, una mejora estadísticamente significativa de la SG [0,79 (IC del 95% 0,64, 0,98; valor de p 0,0162)] y de la SLP [0,80 (IC del 95% 0,65, 0,99; valor de p 0,0194)] en el análisis final y de la TRO [52% (IC del 95%, 45, 59)] frente a [29% (IC del 95%, 23, 35) valor de $p < 0,00001$] en el análisis intermedio en pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con pacientes aleatorizados a la quimioterapia sola. La Tabla 21 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 19 y 20 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP en base al análisis final con una mediana de seguimiento de 9,8 meses (rango: 0,9 a 60,3 meses) en los pacientes con mesotelioma pleural maligno no epitelioide.

Tabla 21. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-483 para pacientes con mesotelioma pleural maligno no epitelioide

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas + pemetrexed + quimioterapia basada en platino (n=46)	Pemetrexed + quimioterapia basada en platino (n=49)
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	37 (80%)	44 (90%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,57 (0,36, 0,89)	
Mediana en meses† (IC del 95%)	12,3 (8,7, 21,2)	8,2 (5,8, 9,8)
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	36 (78%)	38 (78%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,47 (0,29, 0,77)	
Mediana en meses† (IC del 95%)	7,1 (4,5, 9,8)	4,5 (4,0, 6,4)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO (IC del 95%)‡	41% (27, 57)	6% (1, 17)
Duración de la respuesta†		
Mediana en meses (rango)	11,1 (1,3+, 38,9+)	4,0 (2,4+, 5,2)

* Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de vínculos con el tratamiento como una covariable
† A partir del método del límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados
‡ Basado en el método exacto para datos binomiales

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con MPM no epitelioide en el ensayo KEYNOTE-483

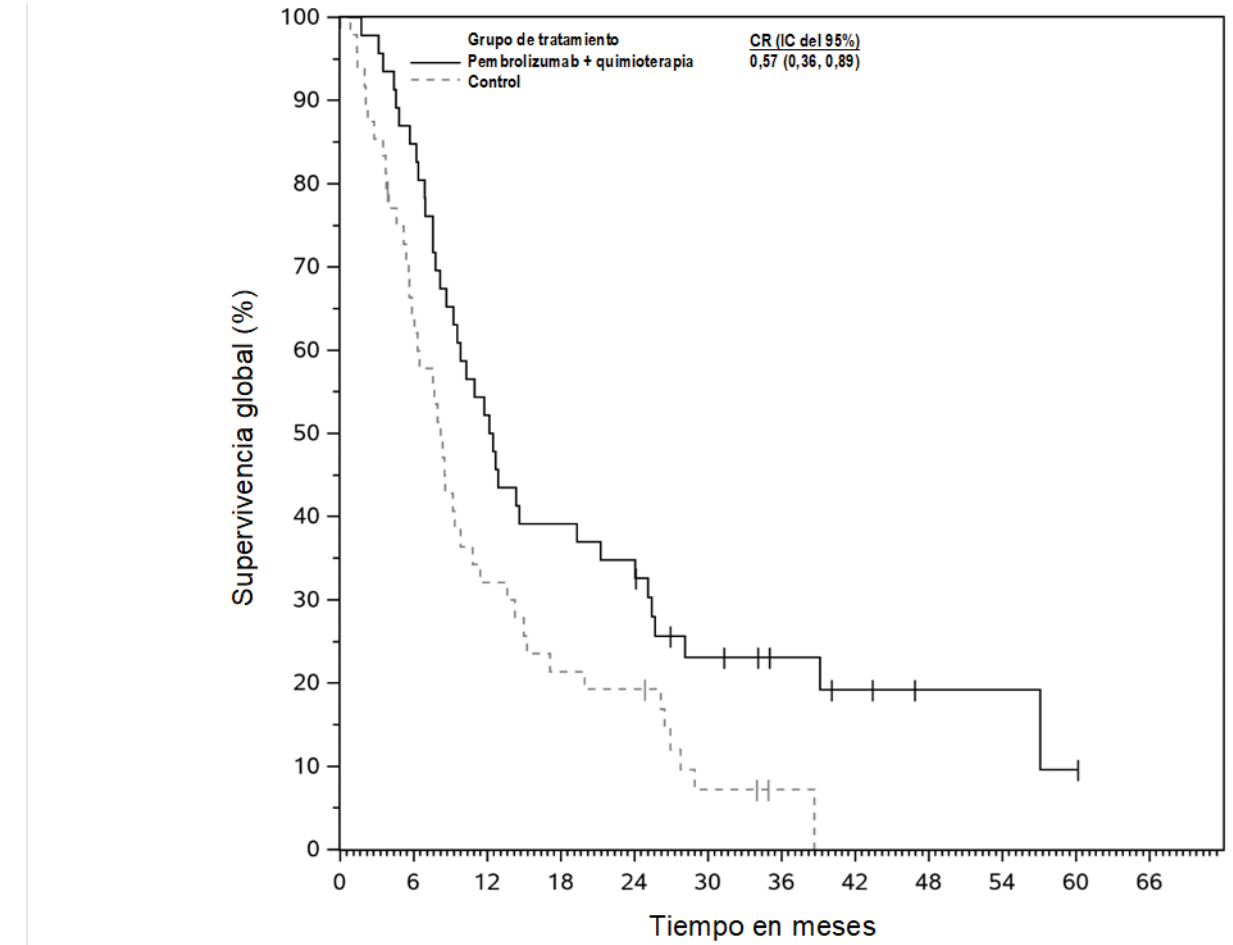
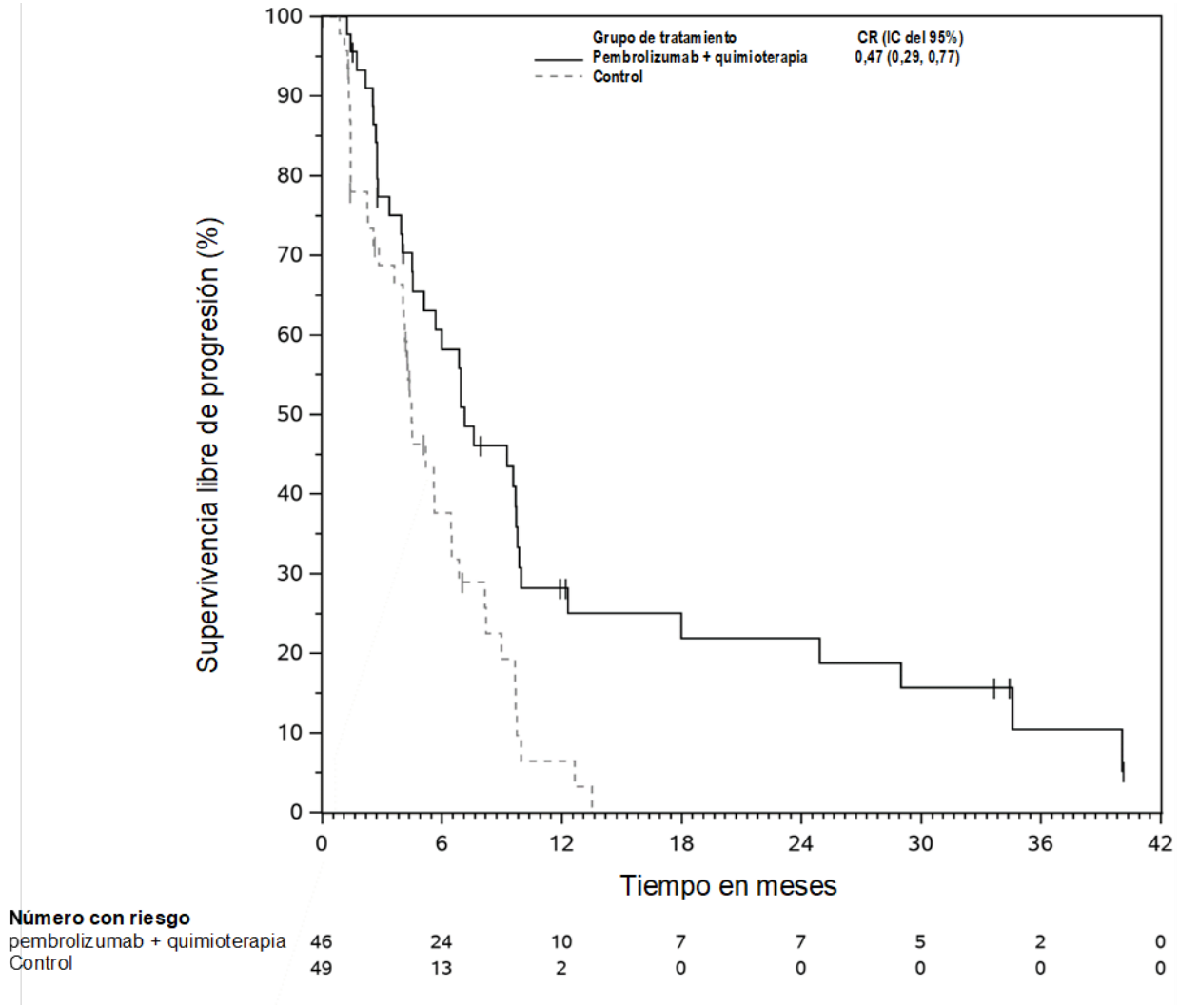


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con MPM no epitelioide en el ensayo KEYNOTE-483



Linfoma de Hodgkin clásico

KEYNOTE-204: ensayo controlado en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario (LHc)

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-204, un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, llevado a cabo en 304 pacientes con LHc en recaída o refractario. Se excluyeron del ensayo los pacientes con neumonitis no infecciosa activa, con un TPH alogénico en los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con síntomas de EICH), con enfermedad autoinmune activa o con una afección que requiriera inmunosupresión, o con una infección activa que precisara tratamiento sistémico. La aleatorización se estratificó por EICH previa (si o no) y estado de la enfermedad después del tratamiento de primera línea (refractario primario frente a recaída menos de 12 meses después de haber completado el tratamiento frente a recaída 12 meses o más después de haber completado el tratamiento). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas
- Brentuximab vedotina (BV) 1,8 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 3 semanas.

Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad o un máximo de 35 ciclos. Los datos disponibles actualmente sobre la duración de la respuesta después de la suspensión definitiva de pembrolizumab en el ciclo 35 son limitados. La respuesta se evaluó cada 12 semanas, realizándose la primera evaluación planeada posterior al estado basal en la semana 12.

Entre los 304 pacientes del ensayo KEYNOTE-204, hay una subpoblación de 112 pacientes que no respondieron a un trasplante antes de ser incluidos en el ensayo y de 137 pacientes que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH en el momento de ser incluidos en el ensayo. Las características basales para estos 249 paciente fueron: mediana de edad de 34 años (11% de 65 años o más); 56% varones; 80% de raza blanca y 7% de raza asiática; y 58% y 41% con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Aproximadamente el 30% fueron refractarios a quimioterapia de primera línea y ~45% habían recibido TAPH previo. El linfoma con esclerosis nodular fue el subtipo histológico de LHc más representado (~81%) y la enfermedad con gran masa tumoral, los síntomas B y la afectación de médula ósea estuvieron presentes en alrededor del 21%, 28% y 4% de los pacientes, respectivamente.

La variable primaria de eficacia fue la SLP y la variable secundaria de eficacia fue la TRO, ambas evaluadas mediante RCIE de acuerdo con los criterios revisados en 2007 del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, por sus siglas en inglés). La variable primaria adicional de eficacia, SG, no fue evaluada formalmente en el momento del análisis. En la población con intención de tratar, la mediana del tiempo de seguimiento para 151 pacientes tratados con pembrolizumab fue de 24,9 meses (rango: 1,8 a 42,0 meses). El análisis inicial presentó un cociente de riesgo (Hazard Ratio) de 0,65 (IC del 95%: 0,48, 0,88) para la SLP con un valor de p unidireccional de 0,0027. La TRO fue del 66% para pembrolizumab comparado con el 54% para el tratamiento estándar con un valor de p de 0,0225. La Tabla 22 resume los resultados de eficacia en la subpoblación. Los resultados de eficacia en esta subpoblación fueron coherentes con la población con intención de tratar. En la Figura 21 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP para esta subpoblación.

Tabla 22. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-204 en pacientes con LHc que no respondieron a trasplante antes de ser incluidos en el ensayo o que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH

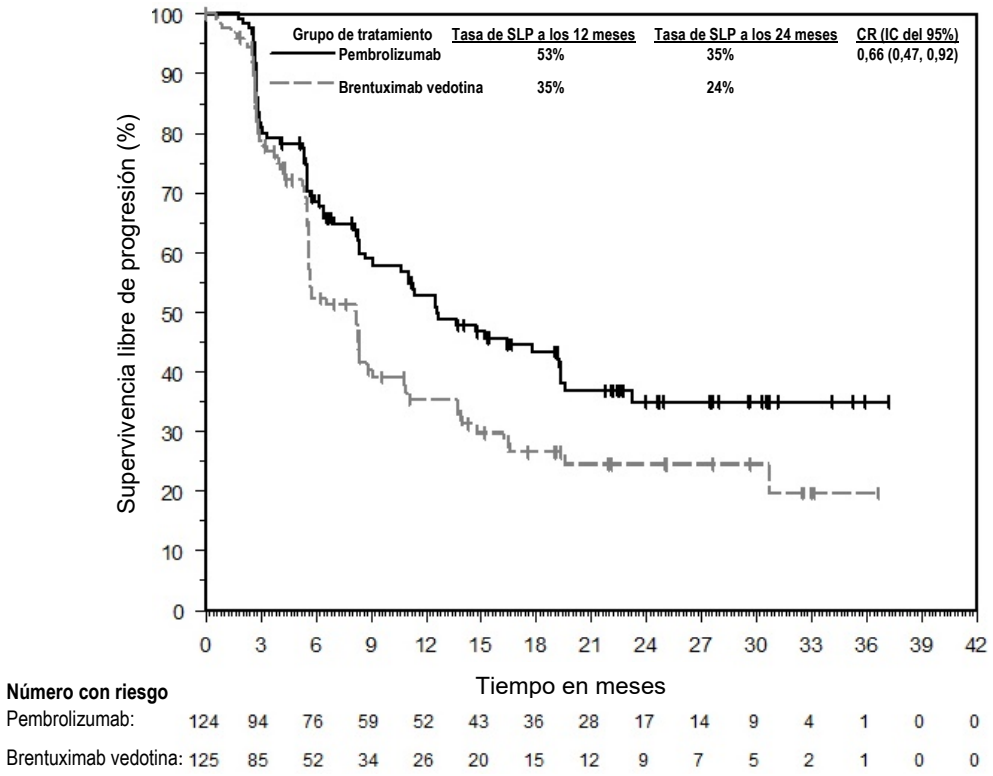
Variable	**Pembrolizumab** **200 mg cada 3 semanas n=124**	**Brentuximab vedotina 1,8 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas n=125**
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	68 (55%)	75 (60%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,66 (0,47, 0,92)	
Mediana en meses (IC del 95%)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO‡ (IC del 95%)	65% (56,3, 73,6)	54% (45,3, 63,3)
Respuesta completa	27%	22%
Respuesta parcial	39%	33%
Enfermedad estable	12%	23%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	20,5 (0,0+, 33,2+)	11,2 (0,0+, 33,9+)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 6 meses	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Número (%¶) de pacientes con duración ≥ 12 meses	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

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

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-204 en pacientes con LHc que no respondieron a trasplante antes de ser incluidos en el ensayo o que no respondieron a 2 o más tratamientos previos y no eran candidatos a TAPH



KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013: ensayos abiertos en pacientes con LHc en recaída o refractario

La eficacia de pembrolizumab se investigó en los ensayos KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013, dos ensayos multicéntricos, abiertos para el tratamiento de 241 pacientes con LHc. Estos ensayos incluyeron pacientes que no habían respondido a un TAPH y BV, que no eran candidatos a TAPH debido a que no fueron capaces de alcanzar una remisión completa o parcial con la quimioterapia de rescate y no habían respondido a BV, o que no habían respondido a un TAPH y no habían recibido BV. Cinco sujetos del ensayo no fueron candidatos a TAPH debido a razones distintas a la falta de respuesta a la quimioterapia de rescate. Ambos ensayos incluyeron pacientes con independencia de la expresión de PD-L1. Los pacientes con neumonitis activa no infecciosa, trasplante alogénico en los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con EICH), enfermedad autoinmune activa o una afección que requiriera inmunosupresión, no fueron candidatos para ninguno de los ensayos. Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=210; KEYNOTE-087) o 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas (n=31; KEYNOTE-013) hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad.

Entre los pacientes del ensayo KEYNOTE-087, las características basales fueron mediana de edad de 35 años (9% de edad igual o superior a 65 años); 54% varones; 88% de raza blanca; y 49% y 51% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para el tratamiento de LHc fue de 4 (rango: 1 a 12). El ochenta y uno por ciento fueron refractarios al menos a una línea de tratamiento previa, incluido un 34% refractario al tratamiento de primera línea. El sesenta y uno por ciento de los pacientes había recibido un TAPH, el 38% no era candidato a trasplante; el 17% no había usado brentuximab vedotina anteriormente; y el 37% de los pacientes se había sometido a radioterapia previa. Los subtipos de la enfermedad fueron 81% linfoma con esclerosis nodular, 11% linfoma con celularidad mixta, 4% linfoma con predominio linfocítico y 2% linfoma con depleción linfocítica.

Entre los pacientes del ensayo KEYNOTE-013, las características basales fueron mediana de edad de 32 años (7% de edad igual o superior a 65 años); 58% varones; 94% de raza blanca; y 45% y 55% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para el tratamiento de LHc fue de 5 (rango: 2 a 15). El ochenta y cuatro por ciento fueron refractarios al menos a una línea de tratamiento previa, incluido un 35% refractario al tratamiento de primera línea. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes habían recibido un TAPH, el 26% no era candidato a trasplante y el 45% de los pacientes se había sometido a radioterapia previa. Los subtipos de la enfermedad fueron 97% linfoma con esclerosis nodular y 3% linfoma con celularidad mixta.

Las variables primarias de eficacia (TRO y TRC) fueron evaluadas mediante RCIE de acuerdo con los criterios de 2007 del IWG. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La respuesta se evaluó en los ensayos KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013 cada 12 y 8 semanas, respectivamente, realizándose la primera evaluación planeada, posterior al estado basal, en la semana 12. La Tabla 23 resume los principales resultados de eficacia.

Tabla 23. Resultados de eficacia en los ensayos KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	**KEYNOTE-013†**
Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=210**	**Pembrolizumab 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas n=31**
Tasa de respuesta objetiva‡		
% de TRO (IC del 95%)	71% (64,8, 77,4)	58% (39,1, 75,5)
Remisión completa	28%	19%
Remisión parcial	44%	39%
Duración de la respuesta‡		
Mediana en meses (rango)	16,6 (0,0+, 62,1+)§	No alcanzada (0,0+, 45,6+)¶
% con duración ≥ 12 meses	59%#	70%Þ
% con duración ≥ 24 meses	45%ß	---
% con duración ≥ 60 meses	25%à	---
Tiempo hasta la respuesta		
Mediana en meses (rango)	2,8 (2,1, 16,5) §	2,8 (2,4, 8,6)¶
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	59 (28%)	6 (19%)
Tasa de SG a los 12 meses	96%	87%
Tasa de SG a los 24 meses	91%	87%
Tasa de SG a los 60 meses	71%	---

* Mediana del tiempo de seguimiento de 62,9 meses
† Mediana del tiempo de seguimiento de 52,8 meses
‡ Evaluada mediante RCIE de acuerdo con los criterios de 2007 del IWG, mediante tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones
§ Basado en pacientes (n=150) con una respuesta evaluada mediante revisión independiente
¶ Basado en pacientes (n=18) con una respuesta evaluada mediante revisión independiente
# Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 62 pacientes con respuestas de 12 meses o más
Þ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuestas de 12 meses o más
ß Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 37 pacientes con respuestas de 24 meses o más
à Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 4 pacientes con respuestas de 60 meses o más

Eficacia en pacientes de edad avanzada

En total, 46 pacientes con LHc ≥ 65 años fueron tratados con pembrolizumab en los ensayos KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 y KEYNOTE-204. Los datos de estos pacientes son demasiado limitados como para extraer conclusiones sobre la eficacia en esta población.

Carcinoma urotelial

KEYNOTE-A39: ensayo controlado del tratamiento en combinación con enfortumab vedotina para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico

La eficacia de pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina se investigó en el ensayo KEYNOTE-A39, un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con principio activo, que incluyó 886 pacientes con carcinoma urotelial irresecable o metastásico. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune o una enfermedad que precisara inmunosupresión, metástasis activas en el SNC, neuropatía sensorial o motora en curso ≥ Grado 2, o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) ≥ 8% o HbA1c ≥ 7% con síntomas asociados a la diabetes, neumonitis, u otras formas de enfermedad pulmonar intersticial. Se incluyeron en el ensayo pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante después de la cistectomía, si la recurrencia ocurría > 12 meses desde la finalización del tratamiento. Se consideraron pacientes no candidatos a cisplatino si presentaban al menos uno de los siguientes criterios: tasa de filtración glomerular de 30-59 ml/min, estado funcional ECOG PS ≥ 2, pérdida de audición de Grado ≥ 2 o insuficiencia cardiaca de clase III según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Se permitió a los pacientes aleatorizados en el grupo de quimioterapia basada en platino más gemcitabina, recibir inmunoterapia de mantenimiento. La aleatorización se estratificó por idoneidad a cisplatino (candidato o no candidato), expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10 o CPS < 10 de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx^{TM}) y metástasis hepáticas (presente o ausente). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg durante 30 minutos el Día 1 y enfortumab vedotina 1,25 mg/kg los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
- Gemcitabina 1 000 mg/m^2 los Días 1 y 8 y, a elección del investigador, cisplatino 70 mg/m^2 o carboplatino (AUC 4,5 o 5 mg/ml/min según las recomendaciones locales) el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

El tratamiento con pembrolizumab y enfortumab vedotina continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 35 ciclos para pembrolizumab (hasta 2 años aproximadamente). Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas durante 18 meses y posteriormente cada 12 semanas.

Entre los 886 pacientes con carcinoma urotelial, las características basales fueron: mediana de edad de 69 años; 77% varones y 67% de raza blanca. El noventa y cinco por ciento tenía enfermedad M1 y el 5% tenía enfermedad M0. El setenta y tres por ciento tenía un tumor primario en las vías urinarias inferiores y el 27% en las vías urinarias superiores. El cincuenta y cuatro por ciento era candidato a cisplatino, el 58% tenía una CPS de PD-L1 ≥ 10 y el 72% tenía metástasis viscerales, de ellos un 22% con metástasis hepáticas. El veinte por ciento tenía una función renal normal, y el 37%, 41% y 2% se caracterizaron con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. El noventa y siete por ciento tenía estado funcional ECOG de 0-1 y el 3% tenía estado funcional ECOG de 2. El ochenta y cinco por ciento tenía histología de carcinoma de células transicionales (TCC, por sus siglas en inglés), el 2% tenía TCC con otra histología y el 6% tenía TCC con diferenciación escamosa. El treinta y dos por ciento de los pacientes en el grupo de quimioterapia basada en platino más gemcitabina recibieron inmunoterapia de mantenimiento.

Las variables primarias de eficacia fueron la SLP evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST v1.1 y la SG. Las variables secundarias fueron la TRO y la duración de la respuesta evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST v1.1 y el tiempo hasta la progresión por dolor (TTPP, por sus siglas en inglés).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG, la SLP y la TRO en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina comparado con los pacientes aleatorizados a quimioterapia basada en platino más gemcitabina.

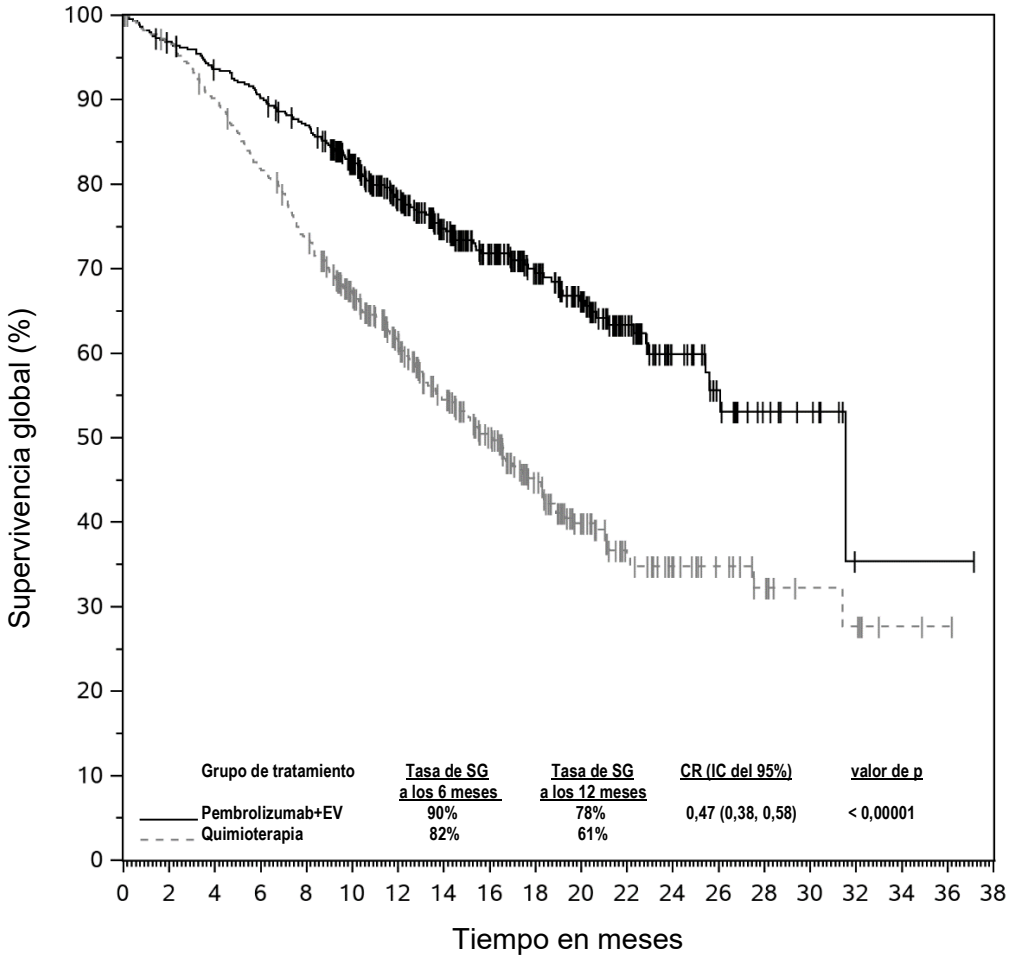
La mediana de seguimiento para los 442 pacientes tratados con pembrolizumab y enfortumab vedotina fue de 17,3 meses (rango: 0,3 a 37,2 meses). En la Tabla 24 y en las Figuras 22 y 23 se resumen los resultados principales de eficacia.

Tabla 24. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-A39

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en combinación con Enfortumab vedotina n=442**	**Quimioterapia basada en platino más gemcitabina con o sin inmunoterapia de mantenimiento n=444**
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	31,5 (25,4, NA)	16,1 (13,9, 18,3)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,47 (0,38, 0,58)	
Valor de p†	< 0,00001	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,45 (0,38, 0,54)	
Valor de p†	< 0,00001	
Tasa de respuesta objetiva‡		
% de TRO§ (IC del 95%)	68% (63,1, 72,1)	44% (39,7, 49,2)
Valor de p¶	< 0,00001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	NA (2,0+, 28,3+)	7,0 (1,5+, 30,9+)

* Basado en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado
† Valor de p bilateral basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
‡ Incluye solo pacientes con enfermedad medible en el estado basal
§ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcialmente confirmada
¶ Valor de p bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por expresión de PD-L1, idoneidad a cisplatino y metástasis hepáticas
NA = no alcanzada

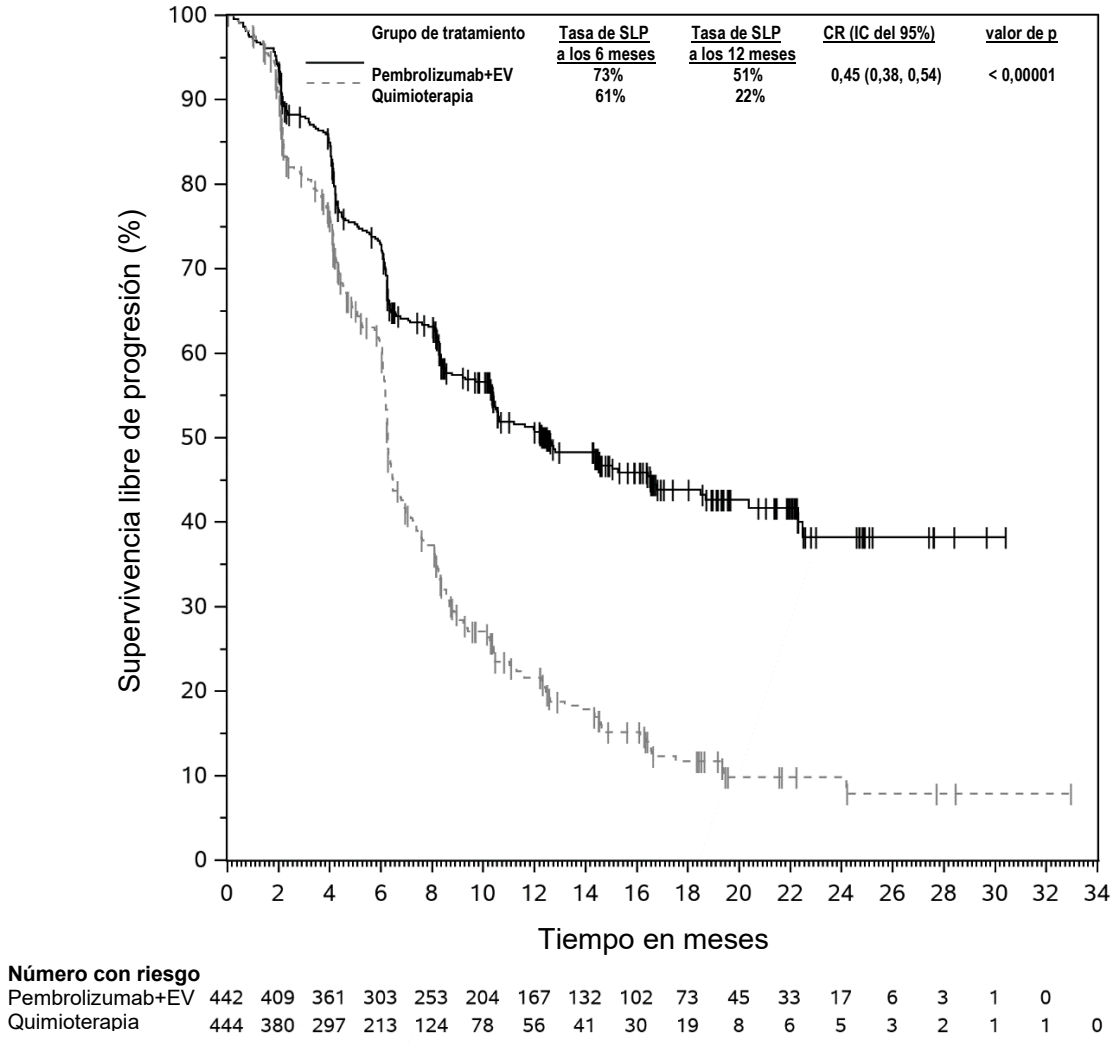
Figura 22. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el ensayo KEYNOTE-A39



Número con riesgo

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

Figura 23. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el ensayo KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: ensayo controlado en pacientes con carcinoma urotelial que habían recibido quimioterapia previa basada en platino

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigaron en el ensayo KEYNOTE-045, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), controlado, para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes debían haber recibido una primera línea de tratamiento basado en platino en estadios localmente avanzados/metastásicos de la enfermedad o bien como tratamiento neoadyuvante/adyuvante, y haber tenido recidiva/progresión ≤ 12 meses después de haber completado el tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la terapia de elección del investigador, que incluía cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos ellos administrados por vía intravenosa cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84) o vinflunina 320 mg/m^2 (n=87). Los pacientes recibieron pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico según el investigador. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento hasta 24 meses. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, una enfermedad que precisara inmunosupresión y a los

pacientes que habían recibido más de dos líneas previas de quimioterapia sistémica para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico. Los pacientes con un estado funcional ECOG de 2 tenían que tener una hemoglobina ≥ 10 g/dl, no podían tener metástasis hepáticas y debían haber recibido la última dosis de su pauta posológica de quimioterapia previa ≥ 3 meses antes de la entrada en el ensayo. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Entre los 542 pacientes aleatorizados en el ensayo KEYNOTE-045, las características basales fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 26 a 88), 58% de 65 años o más; 74% varones; 72% de raza blanca y 23% de raza asiática; 56% con estado funcional ECOG de 1 y 1% con estado funcional ECOG de 2 y 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido un 34% con metástasis hepáticas. El 86% tenía un tumor primario en las vías urinarias inferiores y el 14% tenía un tumor primario en las vías urinarias superiores. El 15% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante con platino. El 21% había recibido dos tratamientos sistémicos previos en el contexto metastásico. El 76% de los pacientes había recibido cisplatino previamente, el 23% había recibido carboplatino previamente y el 1% había sido tratado con otros tratamientos basados en platino.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la TRO (evaluada mediante RCIE usando los RECIST v1.1) y la duración de la respuesta. La Tabla 25 resume las variables primarias de eficacia en el análisis final para la población con intención de tratar. En la Figura 24 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG de acuerdo al análisis final. El ensayo demostró mejorías estadísticamente significativas en la SG y la TRO en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab comparado con los que recibieron quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en la SLP.

Tabla 25. Respuesta a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial tratado previamente con quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-045

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	200 (74%)	219 (81%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,70 (0,57, 0,85)	
Valor de p†	< 0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
SLP‡		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	233 (86%)	237 (87%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,96 (0,79, 1,16)	
Valor de p †	0,313	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Tasa de respuesta objetiva‡		
% de TRO (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Valor de p§	< 0,001	
Respuesta completa	9%	3%
Respuesta parcial	12%	8%
Enfermedad estable	17%	34%
Duración de la respuesta‡,¶		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Número (%#) de pacientes con duración ≥ 6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (%#) de pacientes con duración ≥ 12 meses	35 (68%)	5 (35%)

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

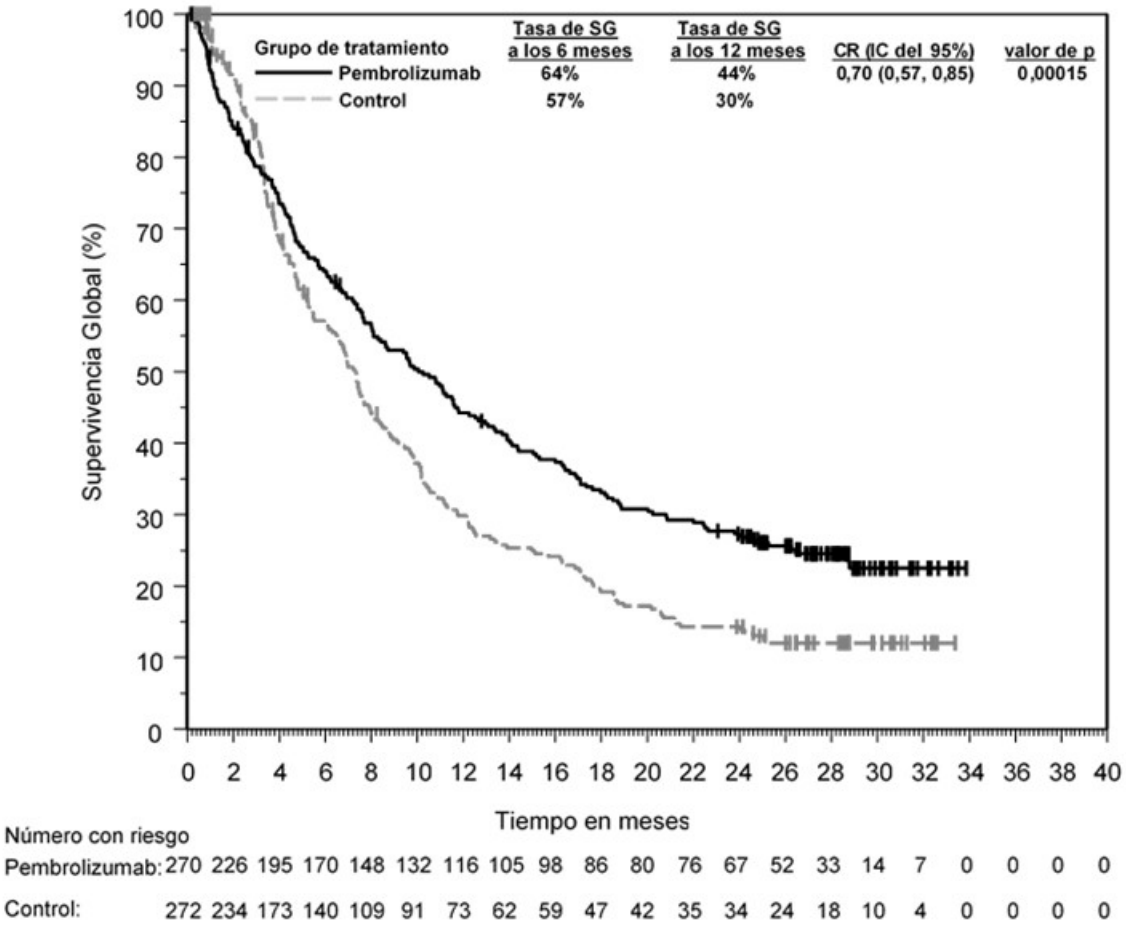
‡ Evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

¶ Basado en los pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-045 (población con intención de tratar)



En el ensayo KEYNOTE-045 se realizó un análisis en los pacientes que tenían una CPS de PD-L1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) frente a quimioterapia: n=176 (65%)] o ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) frente a quimioterapia: n=90 (33%)] tanto en el grupo tratado con pembrolizumab como en el de quimioterapia (ver Tabla 26).

Tabla 26. SG por expresión de PD-L1

Expresión de PD-L1	Pembrolizumab	Quimioterapia	
	SG por expresión de PD-L1 Número (%) de pacientes con acontecimiento*		Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37, 0,81)

* De acuerdo al análisis final

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificados

Los resultados comunicados por los pacientes (RCP) se evaluaron usando el QLQ-C30 de la EORTC. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en el estado de salud global/CdV del QLQ-C30 de la EORTC en los pacientes tratados con pembrolizumab comparado con la quimioterapia de elección del investigador (Cociente de riesgo (Hazard Ratio) 0,70; IC del 95% 0,55-0,90). A lo largo de 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron un estado de salud global/CdV estable, mientras que los tratados con la quimioterapia de elección del investigador

tuvieron una disminución del estado de salud global/CdV. Estos resultados se deben interpretar en el contexto del diseño de ensayo abierto y, por tanto, se deben tomar con precaución.

KEYNOTE-052: ensayo abierto en pacientes con carcinoma urotelial no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigaron en el ensayo KEYNOTE-052, un ensayo multicéntrico, abierto, para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que no eran candidatos a quimioterapia basada en cisplatino. Los pacientes recibieron pembrolizumab a una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían tratarse hasta 24 meses. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune o una enfermedad que precisara inmunosupresión. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Entre los 370 pacientes con carcinoma urotelial que no eran candidatos a quimioterapia basada en cisplatino, las características basales fueron: mediana de edad de 74 años (82% de 65 años o más); 77% varones y 89% de raza blanca y 7% de raza asiática. El 88% tenía enfermedad M1 y el 12% tenía enfermedad M0. El 85% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluido un 21% con metástasis hepáticas. Entre las razones para no ser candidatos a cisplatino estaban: aclaramiento basal de creatinina < 60 ml/min (50%), estado funcional ECOG de 2 (32%), estado funcional ECOG de 2 y aclaramiento basal de creatinina < 60 ml/min (9%) y otros (insuficiencia cardíaca de clase III, neuropatía periférica de grado 2 o mayor y pérdida auditiva de grado 2 o mayor; 9%). El 90% de los pacientes nunca había recibido tratamiento y el 10% había recibido quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante basada en platino. El 81% tenía un tumor primario en las vías urinarias inferiores y el 19% de los pacientes tenía un tumor primario en las vías urinarias superiores.

La variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La Tabla 27 resume las variables primarias de eficacia para la población del ensayo en el análisis final, de acuerdo a una mediana de seguimiento de 11,4 meses (rango: 0,1, 41,2 meses) en todos los pacientes.

Tabla 27. Respuesta a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial no candidatos a quimioterapia con cisplatino en el ensayo KEYNOTE-052

Variable	n=370
Tasa de respuesta objetiva*	
% de TRO (IC del 95%)	29% (24, 34)
Tasa de control de la enfermedad†	47%
Respuesta completa	9%
Respuesta parcial	20%
Enfermedad estable	18%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% con duración ≥ 6 meses	81%‡
Tiempo hasta la respuesta	
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,3, 9,0)
SLP*	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,2 (2,1, 3,4)
Tasa de SLP a los 6 meses	33%
Tasa de SLP a los 12 meses	22%
SG	
Mediana en meses (IC del 95%)	11,3 (9,7, 13,1)
Tasa de SG a los 6 meses	67%
Tasa de SG a los 12 meses	47%

* Evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1
† Basada en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
‡ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 84 pacientes con respuesta de 6 meses o más

Se realizó un análisis en el ensayo KEYNOTE-052 en pacientes que tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS < 10 (n=251; 68%) o ≥ 10 (n=110; 30%) de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™ (ver Tabla 28).

Tabla 28. TRO y SG por expresión de PD-L1

Variable	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Tasa de respuesta objetiva*		
% de TRO (IC del 95%)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
SG		
Mediana en meses (IC del 95%)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Tasa de SG a los 12 meses	41%	61%

* RCIE usando los criterios RECIST 1.1

El ensayo KEYNOTE-361 es un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, controlado, abierto, de pembrolizumab con o sin quimioterapia en combinación basada en platino (esto es, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) frente a quimioterapia en primera línea de tratamiento, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico. Los resultados del ensayo KEYNOTE-361 no mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1 (HR 0,78; IC del 95%: 0,65, 0,93; valor de p = 0,0033) ni en la SG (HR 0,86; IC del 95%: 0,72, 1,02; valor de p = 0,0407) para pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola. Según el orden de prueba jerárquico preestablecido no se pudieron realizar

pruebas formales de la significación estadística de pembrolizumab frente a quimioterapia. Los resultados principales de eficacia de pembrolizumab en monoterapia, en pacientes para los que el investigador seleccionó carboplatino en lugar de cisplatino como la mejor opción de quimioterapia, fueron coherentes con los resultados del ensayo KEYNOTE-052. Los resultados de eficacia en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 fueron similares a los de la población total para la que se seleccionó carboplatino como la quimioterapia de elección. Ver la Tabla 29 y las Figuras 25 y 26.

Tabla 29. Respuesta a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial no tratado previamente, para los que el investigador seleccionó carboplatino en lugar de cisplatino como la mejor opción de quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-361

Variable	**Pembrolizumab n=170**	**Quimioterapia n=196**	**Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84**	**Quimioterapia CPS ≥ 10 n=89**
Tasa de respuesta objetiva*				
% de TRO (IC del 95%)	28% (21,1, 35,0)	42% (34,8, 49,1)	30% (20,3, 40,7)	46% (35,4, 57,0)
Respuesta completa	10%	11%	12%	18%
Respuesta parcial	18%	31%	18%	28%
Duración de la respuesta*				
Mediana en meses (rango)	NA (3,2+, 36,1+)	6,3 (1,8+, 33,8+)	NA (4,2, 36,1+)	8,3 (2,1+, 33,8+)
% con duración ≥ 12 meses†	57%	30%	63%	38%
SLP*				
Mediana en meses (IC del 95%)	3,2 (2,2, 5,5)	6,7 (6,2, 8,1)	3,9 (2,2, 6,8)	7,9 (6,1, 9,3)
Tasa de SLP a los 12 meses	25%	24%	26%	31%
SG				
Mediana en meses (IC del 95%)	14,6 (10,2, 17,9)	12,3 (10,0, 15,5)	15,6 (8,6, 19,7)	13,5 (9,5, 21,0)
Tasa de SG a los 12 meses	54%	51%	57%	54%

* Evaluado mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1

† Basado en la estimación de Kaplan-Meier

NA = no alcanzada

Figura 25. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-361 (población con intención de tratar, carboplatino de elección)

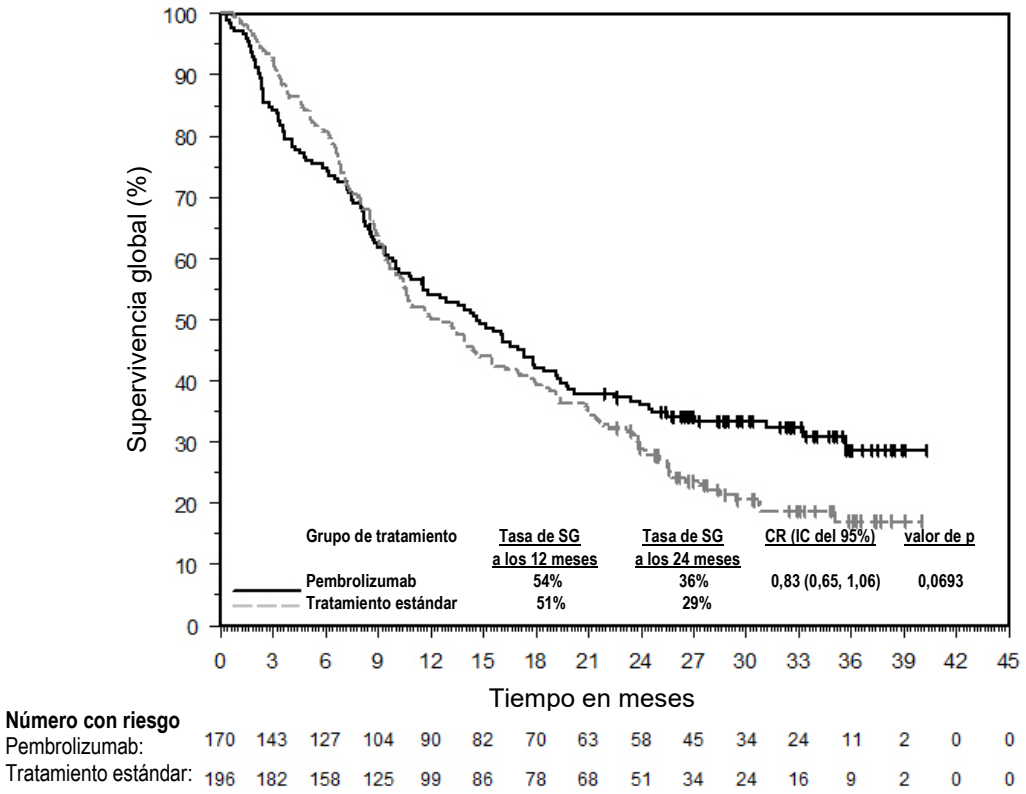
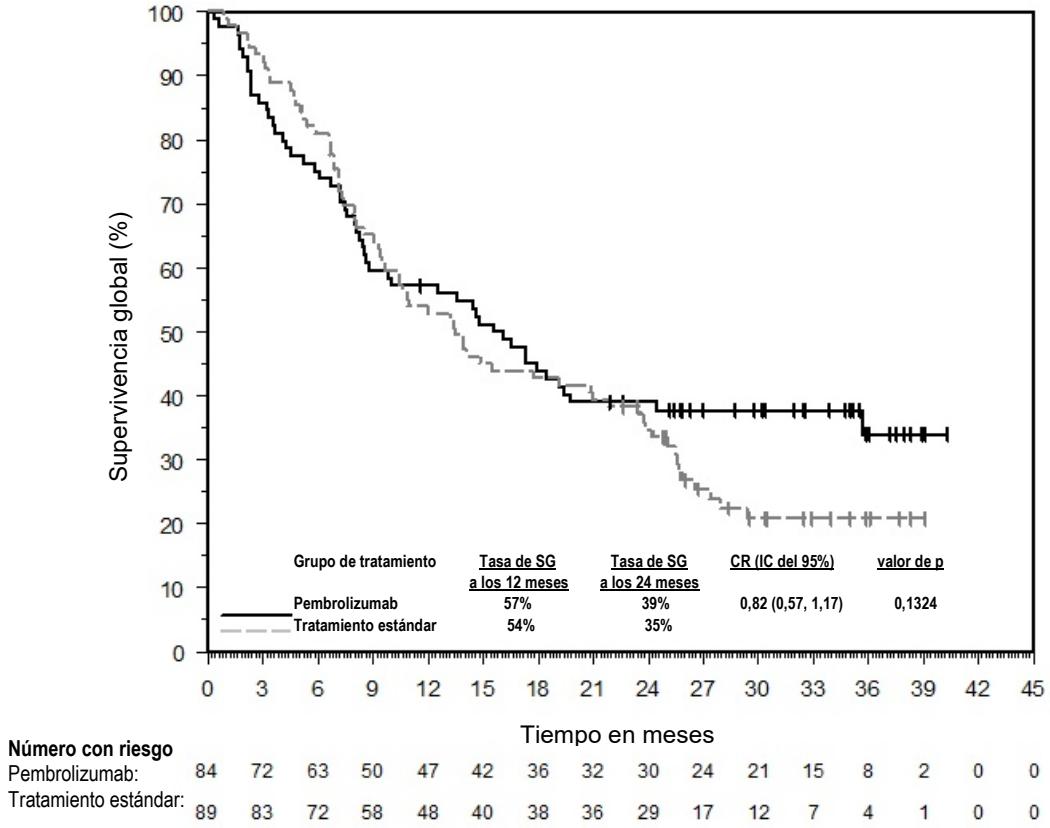


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-361 (pacientes con expresión de PD-L1 con una CPS ≥ 10, población con intención de tratar, carboplatino de elección)



Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

KEYNOTE-048: ensayo controlado del tratamiento en monoterapia y en combinación en pacientes con CCECC sin tratamiento previo en el contexto recurrente o metastásico

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-048, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, en pacientes con CCECC metastásico o recurrente de la cavidad oral, la faringe o la laringe, confirmado histológicamente, que no hubieran recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad recurrente o metastásica y que fueran considerados incurables mediante tratamientos locales. Se excluyeron del ensayo los pacientes con carcinoma nasofaríngeo, con enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico dentro de los dos años de tratamiento o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS ≥ 50% o < 50%), estado de VPH (positivo o negativo) y estado funcional ECOG (0 frente a 1). Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas
- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, carboplatino AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m^2 cada 3 semanas y 5-FU 1 000 mg/m^2/día durante 4 días de forma continua cada 3 semanas (hasta un máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m^2 de carga, luego 250 mg/m^2 una vez a la semana, carboplatino AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m^2 cada 3 semanas y 5-FU 1 000 mg/m^2/día durante 4 días de forma continua cada 3 semanas (hasta un máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST 1.1, determinada por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de pembrolizumab podía continuar más allá de la progresión de la

enfermedad definida según los criterios RECIST, si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Se realizó la evaluación del estado tumoral a la semana 9 y luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido por la evaluación cada 9 semanas hasta los 24 meses.

Entre los 882 pacientes del ensayo KEYNOTE-048, 754 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 de acuerdo al kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales para estos 754 pacientes incluyeron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94); 36% de 65 años o más; 82% varones; 74% de raza blanca y 19% de raza asiática; 61% estado funcional ECOG de 1; y 77% exfumadores/fumadores. Las características de la enfermedad fueron: 21% VPH positivos y 95% tenía enfermedad en estadio IV (estadio IVa 21%, estadio IVb 6% y estadio IVc 69%).

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP (evaluadas mediante RCIE según los RECIST 1.1). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en todos los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con el tratamiento estándar (HR 0,72; IC del 95% 0,60-0,87) y en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 aleatorizados a pembrolizumab en monoterapia en comparación con el tratamiento estándar. Las Tablas 30 y 31 resumen los resultados principales de eficacia de pembrolizumab en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 en el ensayo KEYNOTE-048 en el análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 13 meses con pembrolizumab en combinación con quimioterapia y con una mediana de seguimiento de 11,5 meses con pembrolizumab en monoterapia. En las Figuras 27 y 28 se muestran las curvas de Kaplan Meier para la SG de acuerdo al análisis final.

Tabla 30. Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=242	Tratamiento estándar* n=235
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,65 (0,53, 0,80)	
Valor de p‡	0,00002	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,1 (4,7, 6,2)	5,0 (4,8, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,84 (0,69, 1,02)	
Valor de p‡	0,03697	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO§ (IC del 95%)	36% (30,3, 42,8)	36% (29,6, 42,2)
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	30%	33%
Valor de p¶	0,4586	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	6,7 (1,6+, 39,0+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
% con duración ≥ 6 meses	54%	34%

* Cetuximab, platino y 5-FU
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
§ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas
¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional ECOG (0 frente a 1), estado de VPH (positivo frente a negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo frente a no fuertemente positivo)

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)

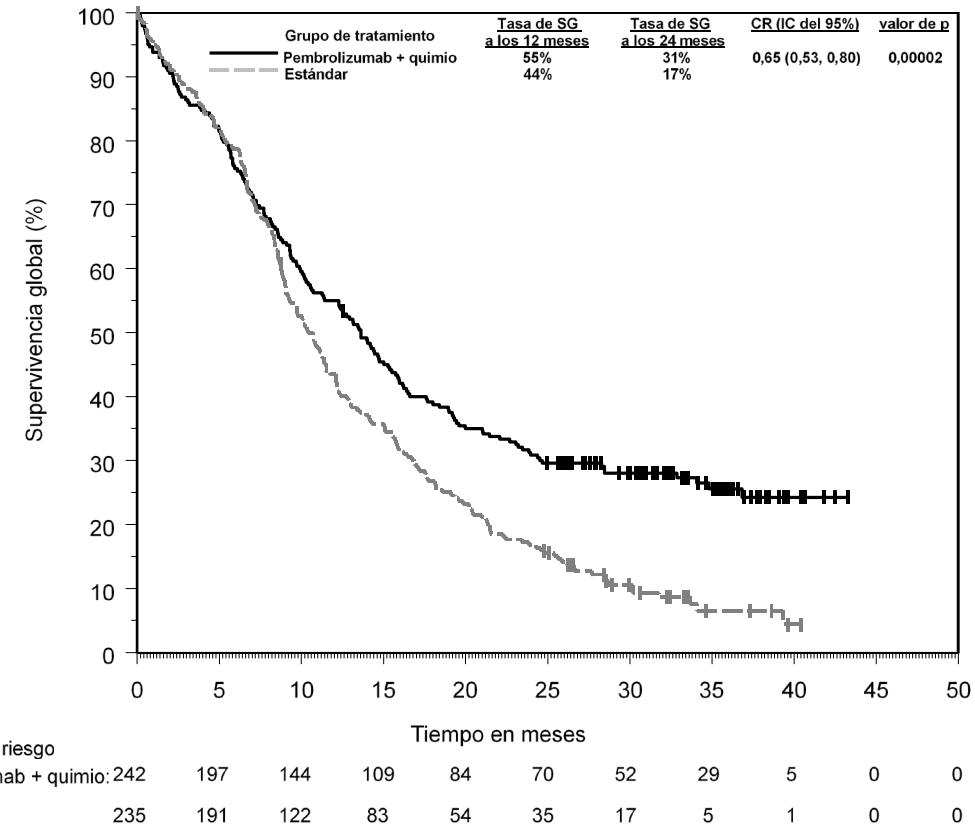
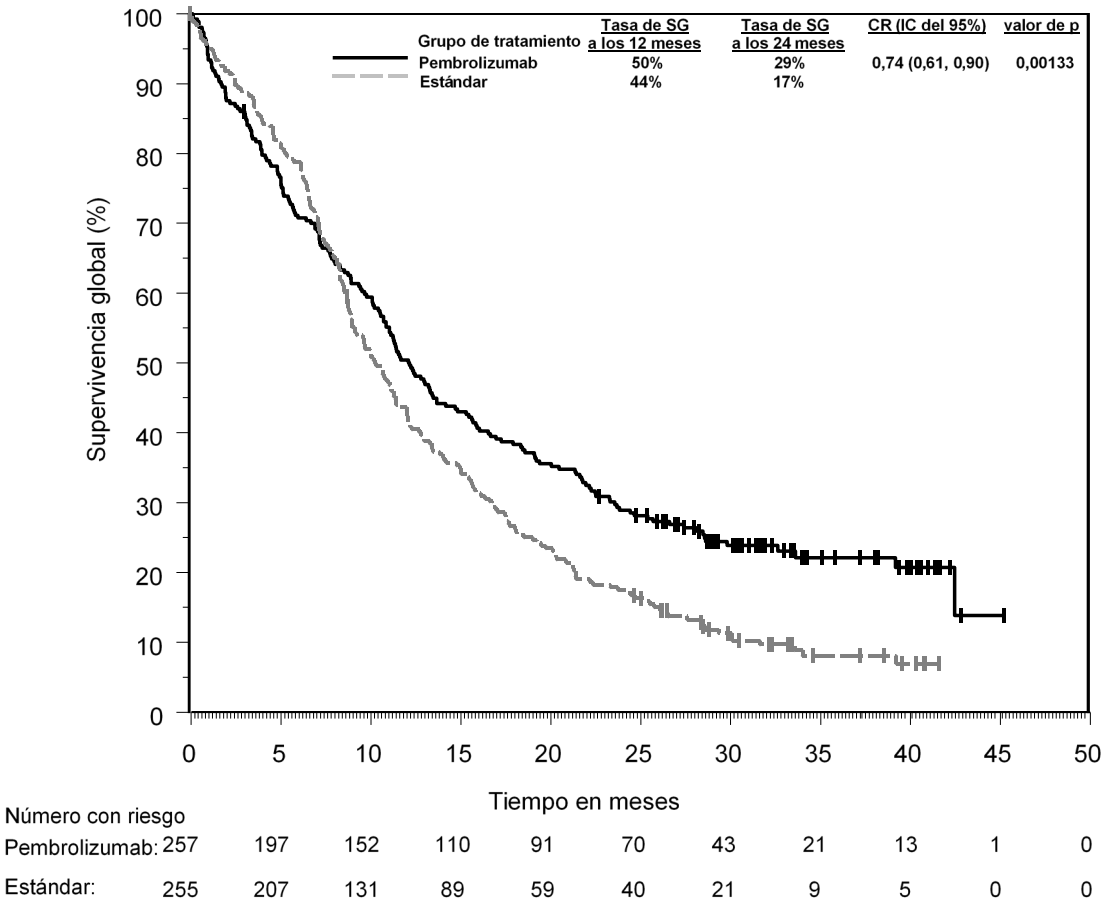


Tabla 31. Resultados de eficacia de pembrolizumab en monoterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Variable	Pembrolizumab n=257	Tratamiento estándar* n=255
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,3 (10,8, 14,3)	10,3 (9,0, 11,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,74 (0,61, 0,90)	
Valor de p‡	0,00133	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3,2 (2,2, 3,4)	5,0 (4,8, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	1,13 (0,94, 1,36)	
Valor de p‡	0,89580	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO§ (IC del 95%)	19,1% (14,5, 24,4)	35% (29,1, 41,1)
Respuesta completa	5%	3%
Respuesta parcial	14%	32%
Valor de p¶	1,0000	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	23,4 (1,5+, 43,0+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
% con duración ≥ 6 meses	81%	36%

* Cetuximab, platino y 5-FU
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
§ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas
¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional ECOG (0 frente a 1), estado de VPH (positivo frente a negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo frente a no fuertemente positivo)

Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pembrolizumab en monoterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)



En el ensayo KEYNOTE-048 se realizó un análisis en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 20 [pembrolizumab más quimioterapia: n=126 (49%) frente a tratamiento estándar: n=110 (43%) y pembrolizumab en monoterapia: n=133 (52%) frente a tratamiento estándar: n=122 (48%)] (ver Tabla 32).

Tabla 32. Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=126	Tratamiento estándar* n=110	Pembrolizumab en monoterapia n=133	Tratamiento estándar* n=122
SG				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediana en meses (IC del 95%)	14,7 (10,3, 19,3)	11,0 (9,2, 13,0)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,60 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
Valor de p‡	0,00044		0,00010	
Tasa de SG a los 6 meses (IC del 95%)	74,6 (66,0, 81,3)	80,0 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81,0)	79,5 (71,2, 85,7)
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95%)	57,1 (48,0, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,5, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
Tasa de SG a los 24 meses (IC del 95%)	35,4 (27,2, 43,8)	19,4 (12,6, 27,3)	35,3 (27,3, 43,4)	19,1 (12,7, 26,6)
SLP				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
Valor de p‡	0,02951		0,46791	
Tasa de SLP a los 6 meses (IC del 95%)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41,0)	46,6 (37,5, 55,2)
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95%)	23,9 (16,7, 31,7)	14,0 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
Tasa de SLP a los 24 meses (IC del 95%)	14,6 (8,9, 21,5)	5,0 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
Tasa de respuesta objetiva				
% de TRO§ (IC del 95%)	42,9 (34,1, 52,0)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
Duración de la respuesta				
Número de pacientes con respuesta	54	42	31	44
Mediana en meses (rango)	7,1 (2,1+, 39,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

* Cetuximab, platino y 5-FU
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
§ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

En el ensayo KEYNOTE-048 se realizó un análisis exploratorio de subgrupos en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 a < 20 [pembrolizumab más quimioterapia: n=116 (45%) frente a tratamiento estándar: n=125 (49%) y pembrolizumab en monoterapia: n=124 (48%) frente a tratamiento estándar: n=133 (52%)] (ver Tabla 33).

Tabla 33. Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 a < 20)

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=116	Tratamiento estándar* n=125	Pembrolizumab en monoterapia n=124	Tratamiento estándar* n=133
SG				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9,0, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
Tasa de SG a los 6 meses (IC del 95%)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69,0, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78,0 (70,0, 84,2)
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95%)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44,0 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
Tasa de SG a los 24 meses (IC del 95%)	25,9 (18,3, 34,1)	14,5 (9,0, 21,3)	22,0 (15,1, 29,6)	15,9 (10,3, 22,6)
SLP				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6,0)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
Tasa de SLP a los 6 meses (IC del 95%)	40,1 (31,0, 49,0)	40,0 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32,0)	41,4 (32,8, 49,7)
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95%)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
Tasa de SLP a los 24 meses (IC del 95%)	8,5 (4,2, 14,7)	5,0 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
Tasa de respuesta objetiva				
% de TRO‡ (IC del 95%)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22,0)	33,8 (25,9, 42,5)
Duración de la respuesta				
Número de pacientes con respuesta	34	42	18	45
Mediana en meses (rango)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	NA (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

* Cetuximab, platino y 5-FU

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

NA = no alcanzada

KEYNOTE-040: ensayo controlado en pacientes con CCECC tratados previamente con quimioterapia basada en platino

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigaron en el ensayo KEYNOTE-040, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, para el tratamiento del CCECC recurrente o metastásico de la cavidad oral, la faringe o la laringe, histológicamente confirmado, en pacientes en los que la enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino administrada para el CCECC recurrente o metastásico, o después de la quimioterapia basada en platino administrada como tratamiento de inducción, concurrente o adyuvante y no candidatos a recibir tratamiento local con intención curativa. Los pacientes se estratificaron por expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%), estado de VPH y estado funcional ECOG y, a continuación, se aleatorizaron (1:1) para recibir

pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=247) o uno de los tres tratamientos estándar (n=248): metotrexato 40 mg/m^2 una vez a la semana (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 una vez cada 3 semanas (n=99) o cetuximab 400 mg/m^2 como dosis de carga y, posteriormente, 250 mg/m^2 una vez a la semana (n=71). El tratamiento podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se estaba obteniendo beneficio clínico. El ensayo excluyó a los pacientes con carcinoma nasofaríngeo, enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; pacientes con un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran sido previamente tratados con 3 o más tratamientos sistémicos para el CCECC recurrente y/o metastásico. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 9 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 52, seguido por la evaluación cada 9 semanas hasta los 24 meses.

Entre los 495 pacientes en el ensayo KEYNOTE-040, 129 (26%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una TPS ≥ 50% de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 129 pacientes fueron: mediana de edad de 62 años (40% de 65 años o más); 81% varones; 78% de raza blanca, 11% de raza asiática y 2% de raza negra; 23% y 77% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; y 19% con tumores VPH positivo. El 67% de los pacientes tenía enfermedad M1 y la mayoría tenía enfermedad en estadio IV (estadio IV 32%, estadio IVa 14%, estadio IVb 4% y estadio IVc 44%). El 16% presentaba progresión de la enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino y el 84% había recibido 1-2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica.

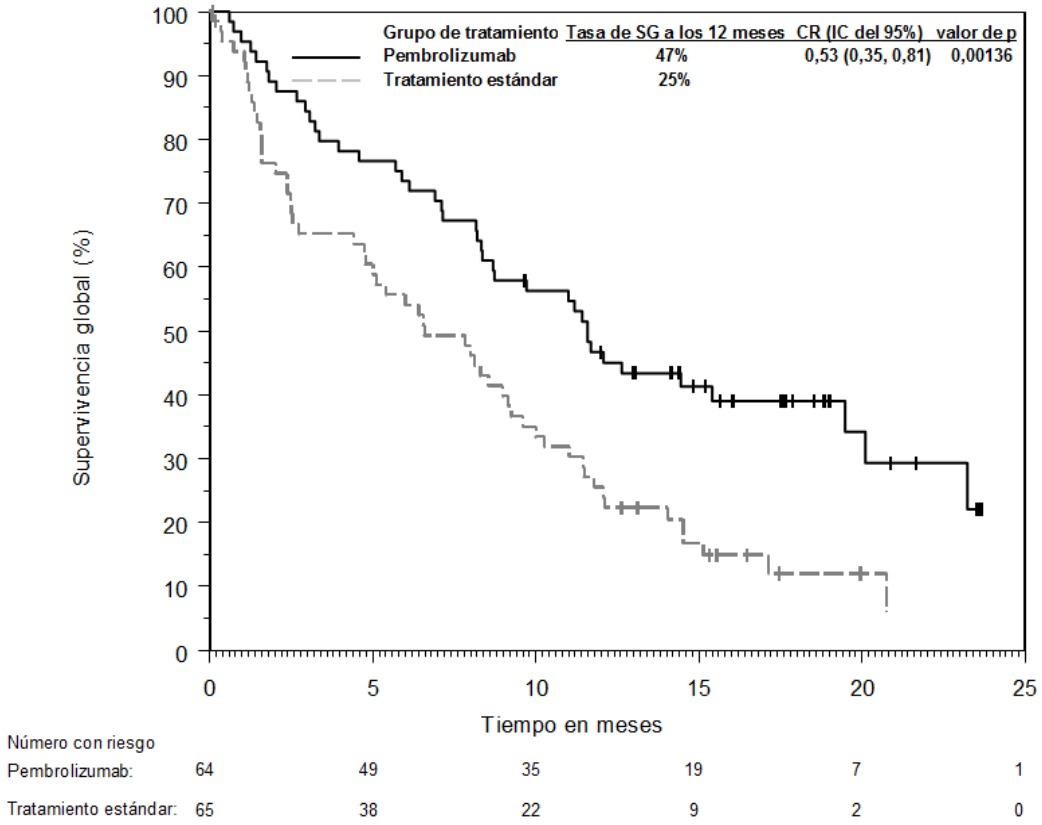
La variable primaria de eficacia fue la SG en la población con intención de tratar. El análisis inicial presentó un cociente de riesgo (Hazard Ratio) de 0,82 (IC del 95%: 0,67, 1,01) para la SG con un valor de p unidireccional de 0,0316. La mediana de la SG fue de 8,4 meses para pembrolizumab comparado con los 7,1 meses para el tratamiento estándar. La Tabla 34 resume las variables primarias de eficacia para la población con TPS ≥ 50%. En la Figura 29 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG, para la población con TPS ≥ 50%.

Tabla 34. Eficacia de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con CCECC con TPS ≥ 50% que habían sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino en el ensayo KEYNOTE-040

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=64	Tratamiento estándar* n=65
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	41 (64%)	56 (86%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,53 (0,35, 0,81)	
Valor de p‡	0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
SLP§		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	52 (81%)	58 (89%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,58 (0,39, 0,86)	
Valor de p‡	0,003	
Mediana en meses (IC del 95%)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Tasa (%) a los 6 meses (IC del 95%)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Tasa de respuesta objetiva§		
% de TRO (IC del 95%)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
Valor de p¶	0,0009	
Respuesta completa	5%	2%
Respuesta parcial	22%	8%
Enfermedad estable	23%	23%
Duración de la respuesta§,#		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Número (%Þ) de pacientes con duración ≥ 6 meses	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexato, docetaxel o cetuximab
† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con el tratamiento estándar) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
§ Evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1
¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen
# Basado en los pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada
Þ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en los pacientes del ensayo KEYNOTE-040 con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%)



Carcinoma de células renales

KEYNOTE-426: ensayo controlado del tratamiento en combinación con axitinib en pacientes con CCR sin tratamiento previo

Se investigó la eficacia de pembrolizumab en combinación con axitinib en el ensayo KEYNOTE-426, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado con principio activo, llevado a cabo en pacientes con CCR avanzado con componente de células claras, independientemente del estado de las pruebas PD-L1 de expresión tumoral y de las categorías de grupo de riesgo del Consorcio Internacional de la Base de Datos de CCR metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés). Se excluyó del ensayo a los pacientes con enfermedad autoinmune o un problema médico que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por categorías de riesgo (favorable frente a intermedio frente a riesgo alto) y región geográfica (Norteamérica frente a Europa Occidental frente a "Resto del Mundo"). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin acontecimientos adversos de Grado > 2 relacionados con el tratamiento causados por axitinib y con presión arterial bien controlada en ≤ 150/90 mm Hg se les permitió la escalada de dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió la escalada de dosis de axitinib hasta 10 mg dos veces al día usando los mismos criterios. Axitinib podía interrumpirse o reducirse en dosis a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.
- sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego, sin tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con pembrolizumab y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1, verificada mediante RCIE o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable o, en el caso de pembrolizumab, un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de

pembrolizumab y axitinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por los RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se realizó evaluación del estado tumoral en el estado basal, después de la aleatorización en la semana 12, posteriormente, cada 6 semanas en adelante hasta la semana 54 y luego, cada 12 semanas en adelante.

Se aleatorizó a un total de 861 pacientes. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% varones; 79% blancos y 16% asiáticos; el 80% tenía una puntuación en la Escala de Estado funcional de Karnofsky (KPS) 90-100 y el 20% tenía una KPS 70-80; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 31% favorable, 56% intermedio y 13% riesgo alto.

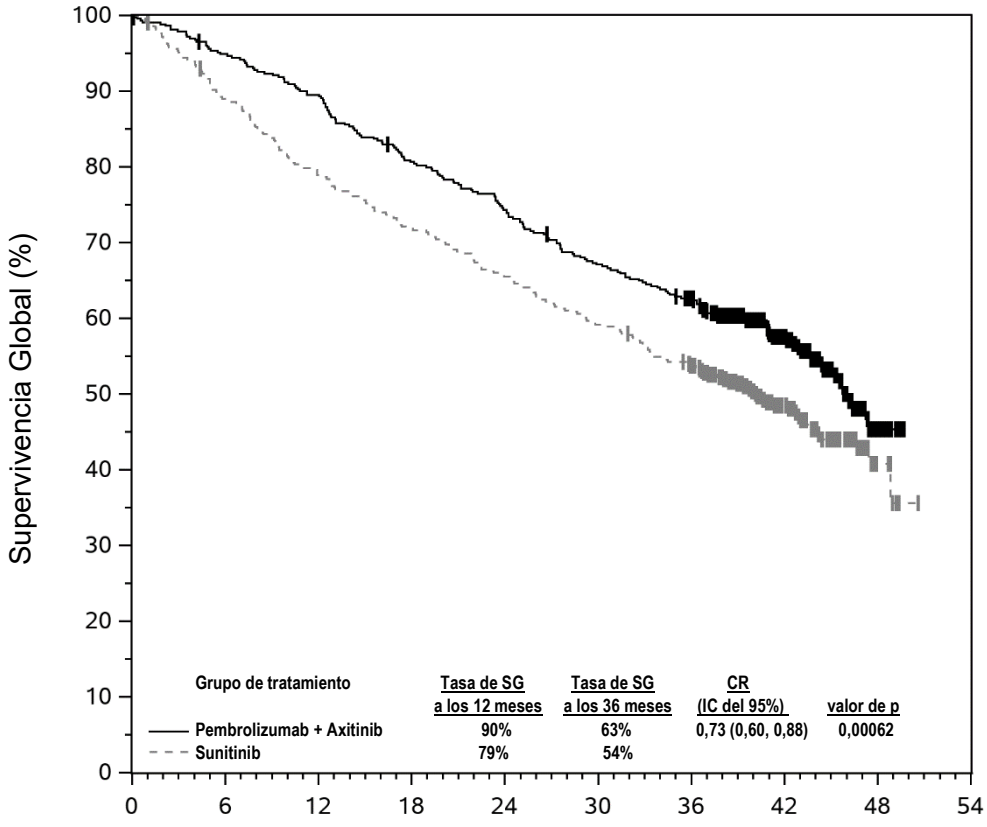
Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP (evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1). Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluada mediante RCIE usando los RECIST 1.1.El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0,53; IC del 95% 0,38, 0,74; valor de p = 0,00005) y en la SLP (HR 0,69; IC del 95% 0,56, 0,84; valor de p = 0,00012) en los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab en combinación comparado con sunitinib en su análisis intermedio preespecificado.La Tabla 35 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 30 y 31 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP en base al análisis final, con una mediana de seguimiento de 37,7 meses.

Tabla 35. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-426

Variable	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	193 (45%)	225 (52%)
Mediana en meses (IC del 95%)	45,7 (43,6, ND)	40,1 (34,3, 44,2)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,73 (0,60, 0,88)	
Valor de p†	0,00062	
SLP‡		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	286 (66%)	301 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15,7 (13,6, 20,2)	11,1 (8,9, 12,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,68 (0,58, 0,80)	
Valor de p†	< 0,00001	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO§ (IC del 95%)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Respuesta completa	10%	3%
Respuesta parcial	50%	36%
Valor de p¶	< 0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	23,6 (1,4+, 43,4+)	15,3 (2,3, 42,8+)
Número (%#) de pacientes con duración ≥ 30 meses	87 (45%)	29 (32%)

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
† Valor de p nominal basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
‡ Evaluado mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1
§ Basado en los pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa o parcial confirmadas
¶ Valor de p nominal basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por grupo de riesgo de IMDC y región geográfica. En el análisis intermedio preespecificado de la TRO (mediana de seguimiento de 12,8 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la TRO comparando pembrolizumab más axitinib con sunitinib, valor de p < 0,0001
# Basado en la estimación de Kaplan-Meier
ND = no disponible

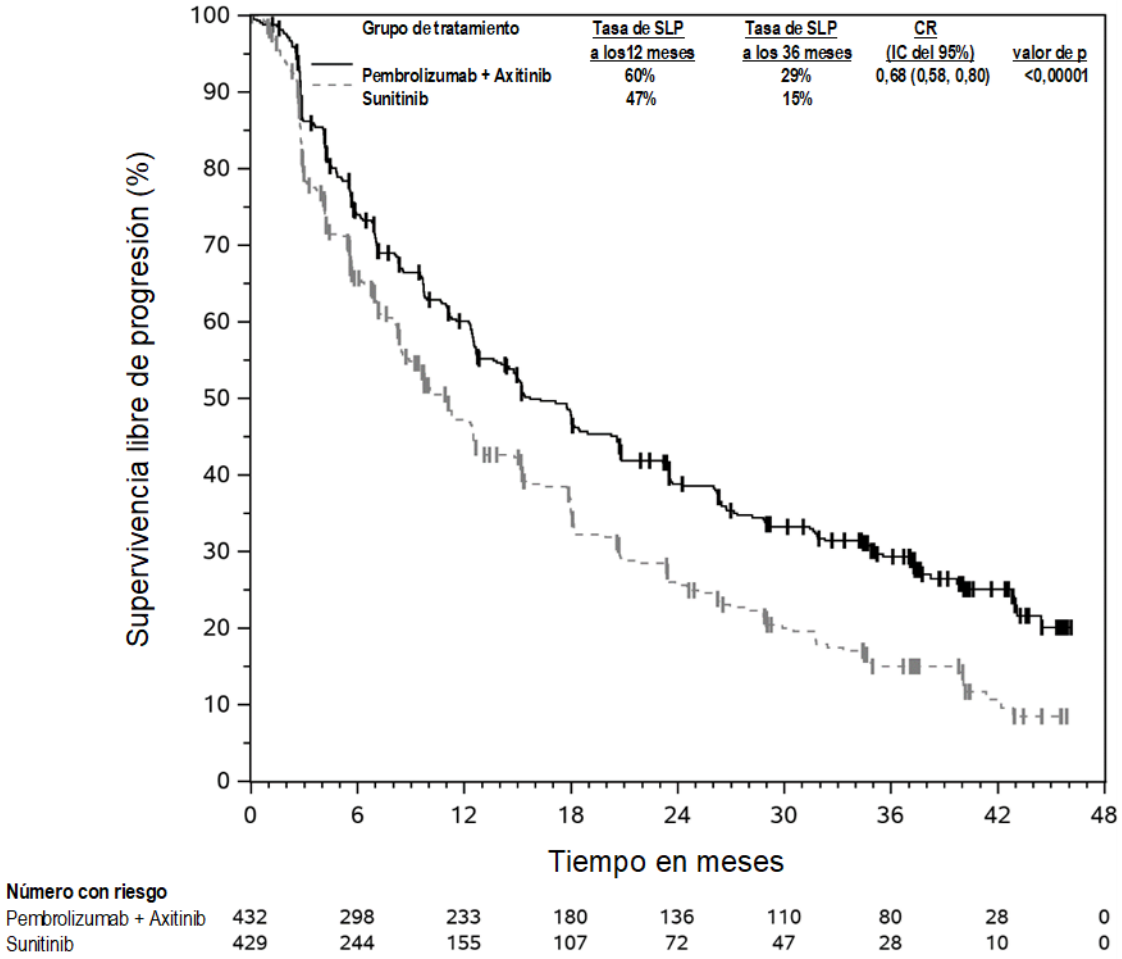
Figura 30. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-426 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

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

Figura 31. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-426 (población con intención de tratar)



Se realizaron análisis de subgrupos en el ensayo KEYNOTE-426 en pacientes con una CPS de PD-L1 ≥ 1 [combinación de pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) frente a sunitinib: n=254 (59%)] y CPS < 1 [combinación de pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) frente a sunitinib: n=158 (37%)]. Se observaron beneficios en la SG y la SLP independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

El ensayo KEYNOTE-426 no fue robusto para evaluar la eficacia de subgrupos individuales.

La Tabla 36 resume las medidas de eficacia según grupo de riesgo del IMDC en base al análisis final de la SG con una mediana de seguimiento de 37,7 meses.

Tabla 36. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-426 según grupo de riesgo del IMDC

Variable*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib frente a Sunitinib
SG	**Tasa de SG a los 12 meses, % (IC del 95%)**		**HR de SG (IC del 95%)**
Favorable	95,6 (90,5, 98,0)	94,6 (89,0, 97,4)	1,17 (0,76, 1,80)
Intermedio	90,7 (86,2, 93,8)	77,6 (71,8, 82,3)	0,67 (0,52, 0,86)
Riesgo alto	69,6 (55,8, 79,9)	45,1 (31,2, 58,0)	0,51 (0,32, 0,81)
SLP	**Mediana (IC del 95%), meses**		**HR de SLP (IC del 95%)**
Favorable	20,7 (15,2, 28,9)	17,8 (12,5, 20,7)	0,76 (0,56, 1,03)
Intermedio	15,3 (12,5, 20,8)	9,7 (8,0, 12,4)	0,69 (0,55, 0,86)
Riesgo alto	4,9 (2,8, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,53 (0,33, 0,84)
TRO confirmada	**% (IC del 95%)**		**Diferencia en la TRO, % (IC del 95%)**
Favorable	68,8 (60,4, 76,4)	50,4 (41,5, 59,2)	18,5 (6,7, 29,7)
Intermedio	60,5 (54,0, 66,8)	39,8 (33,7, 46,3)	20,7 (11,8, 29,2)
Riesgo alto	39,3 (26,5, 53,2)	11,5 (4,4, 23,4)	27,7 (11,7, 42,8)

* n (%) en las categorías de riesgo favorable, intermedio y riesgo alto para pembrolizumab/axitinib frente a sunitinib fueron: 138 (32%) frente a 131 (31%); 238 (55%) frente a 246 (57%); 56 (13%) frente a 52 (12%), respectivamente

KEYNOTE-581 (CLEAR): ensayo controlado del tratamiento en combinación con lenvatinib en pacientes con CCR sin tratamiento previo

Se investigó la eficacia de pembrolizumab en combinación con lenvatinib en el ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 1 069 pacientes con CCR avanzado con componente de células claras, incluidas otras características histológicas como carcinoma sarcomatoide y papilar, en el contexto de primera línea. Se incluyó a los pacientes con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1. Se excluyó del ensayo a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o un problema médico que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norteamérica frente a Europa Occidental frente a "Resto del Mundo") y grupos pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable frente a intermedio frente a riesgo alto).

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

- pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa, cada 3 semanas hasta 24 meses, en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral, una vez al día.
- lenvatinib 18 mg por vía oral, una vez al día, en combinación con everolimus 5 mg por vía oral, una vez al día.
- sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego, sin tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad determinada por el investigador y confirmada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Se permitió la administración de pembrolizumab con lenvatinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por los RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se continuó con pembrolizumab durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib se pudo continuar pasados los 24 meses. Se realizó evaluación del estado tumoral en el momento basal y luego, cada 8 semanas.

Entre la población del ensayo (355 pacientes en el grupo de pembrolizumab con lenvatinib y 357 en el grupo de sunitinib), las características basales fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 29 a 88 años), 41% de edad igual o superior a 65 años; 74% varones; 75% de raza blanca, 21% de raza asiática, 1% de raza negra y 2% de otras razas; el 17% y el 83% de los pacientes tenían una KPS basal de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente; la distribución de pacientes por categorías

de riesgo del IMDC fue en el 33% favorable, en el 56% intermedio y en el 10% riesgo alto y por grupos pronóstico del MSKCC fue en el 27% favorable, en el 64% intermedio y en el 9% riesgo alto. Hubo enfermedad metastásica en el 99% de los pacientes y enfermedad localmente avanzada en el 1%. Las localizaciones frecuentes de metástasis en los pacientes fueron pulmón (69%), ganglio linfático (46%) y hueso (26%).

La variable primaria de eficacia fue la SLP basada en RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias clave de eficacia fueron la SG y la TRO. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas de la SLP (HR 0,39; IC del 95% 0,32, 0,49; valor de p < 0,0001), la SG (HR 0,66; IC del 95% 0,49, 0,88; valor de p 0,0049) y la TRO (71%; [IC del 95% 66, 76] frente a 36%; [IC del 95% 31, 41]; valor de p < 0,0001) en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con lenvatinib en comparación con sunitinib en el análisis intermedio preespecificado, con una mediana de seguimiento de la supervivencia de 26,5 meses y una mediana de duración del tratamiento con pembrolizumab más lenvatinib de 17,0 meses. El análisis principal de la SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores.

Los resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR) en el análisis final especificado por protocolo con una mediana de seguimiento de 49,4 meses se resumen en la Tabla 37 y en las Figuras 32 y 33. Los resultados de SLP fueron coherentes entre los subgrupos preespecificados, los grupos pronóstico del MSKCC y el estado de expresión tumoral de PD-L1. Los resultados de eficacia por grupo pronóstico del MSKCC se resumen en la Tabla 38.

Tabla 37. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR)

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
SLP*		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	207 (58%)	214 (60%)
Mediana en meses (IC del 95%)	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,47 (0,38, 0,57)	
Valor de p‡	< 0,0001	
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	149 (42%)	159 (45%)
Mediana en meses (IC del 95%)	53,7 (48,7, NA)	54,3 (40,9, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,79 (0,63, 0,99)	
Valor de p‡	0,0424	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO§ (IC del 95%)	71% (66,6, 76,0)	37% (31,7, 41,7)
Respuesta completa	18%	5%
Respuesta parcial	53%	32%
Valor de p¶	< 0,0001	
Duración de la respuesta#		
Mediana en meses (rango)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)

* El análisis principal de la SLP incluyó la censura estadística por nuevo tratamiento antineoplásico. Los resultados de SLP con y sin censura por nuevo tratamiento antineoplásico fueron coherentes

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor de p nominal bilateral basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

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

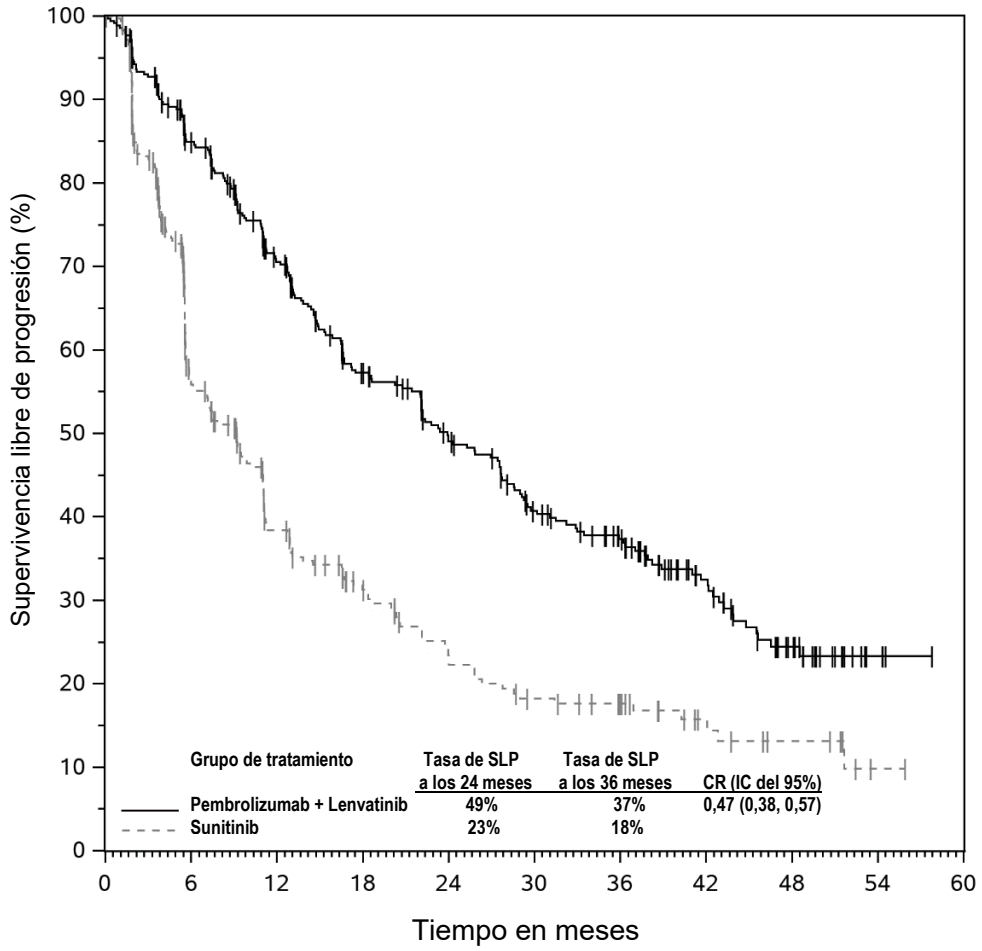
¶ Valor de p nominal bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada. En el primer análisis final preespecificado de la TRO (mediana de seguimiento de 17,3 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la TRO comparando pembrolizumab más lenvatinib con sunitinib (cociente de probabilidades (odds ratio): 3,84 [IC del 95%: 2,81, 5,26], valor de p < 0,0001)

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

NA = no alcanzada

El análisis final de la SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores, con 195/357 (54,6%) pacientes en el grupo de sunitinib y 56/355 (15,8%) pacientes en el grupo de pembrolizumab más lenvatinib que recibieron tratamiento anti-PD-1/PD-L1 posterior.

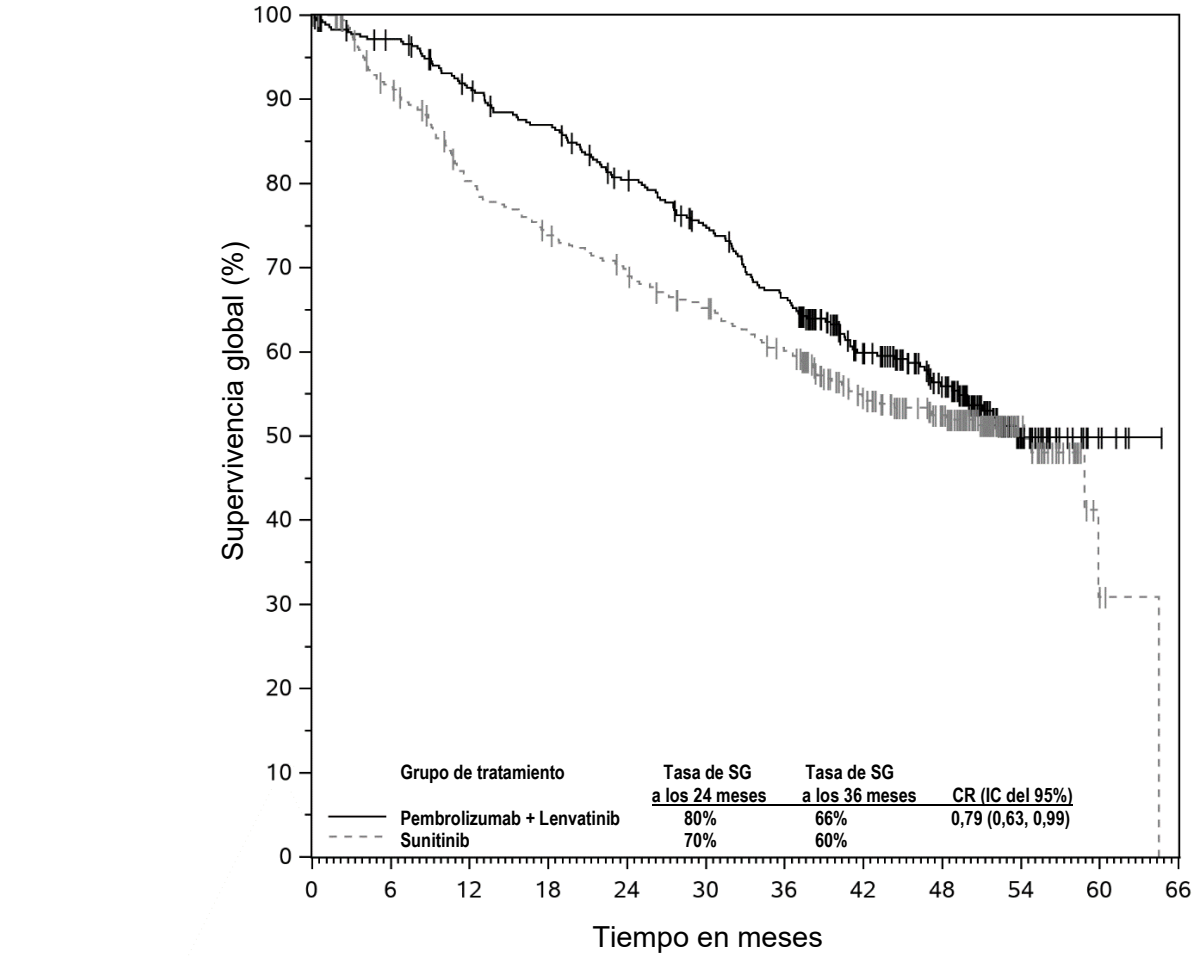
Figura 32. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR)



Número con riesgo

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

Figura 33. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR)



Número con riesgo

Pembrolizumab + 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

El ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR) no tenía capacidad para evaluar la eficacia de los subgrupos individuales.

Los análisis de subgrupos se realizaron por grupo pronóstico del MSKCC.
La Tabla 38 resume las medidas de eficacia por grupo pronóstico del MSKCC basado en el análisis final de la SG con una mediana de seguimiento de 49,4 meses.

Tabla 38. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR) por grupo pronóstico del MSKCC

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib frente a sunitinib
	Número de pacientes	Número de acontecimientos	Número de pacientes	Número de acontecimientos	
Supervivencia libre de progresión (SLP) según RCIE*					**HR de SLP (IC del 95%)**
Favorable	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67))
Intermedia	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Riesgo alto	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Supervivencia global (SG)*					**HR de SG (IC del 95%)**
Favorable†	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Intermedia	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Riesgo alto	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

* Mediana de seguimiento: 49,4 meses (fecha de corte de los datos – 31 de julio de 2022)

KEYNOTE-B61: ensayo de Fase II abierto de un solo grupo

Hay datos adicionales disponibles del ensayo KEYNOTE-B61 de Fase II abierto de un solo grupo de pembrolizumab (400 mg cada 6 semanas) en combinación con lenvatinib (20 mg una vez al día) para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR avanzado o metastásico con histología de células no claras (n=158), incluidos un 59% de tipo papilar, 18% cromófobo, 4% con translocación, 1% medular, 13% no clasificado y 6% de otros tipos. La TRO fue 50,6% (IC del 95%: 42,6, 58,7) y la mediana de duración de la respuesta fue 19,5 meses (IC del 95%: 15,3, NA).

KEYNOTE-564: ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con CCR resecado

Se investigó la eficacia de pembrolizumab como tratamiento adyuvante para CCR en el ensayo KEYNOTE-564, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 994 pacientes con aumento del riesgo de recidiva definido como riesgo intermedio-alto o alto, o M1 sin evidencia de enfermedad. La categoría de riesgo intermedio-alto incluyó: pT2 con Grado 4 o características sarcomatoides; pT3, de cualquier Grado sin afectación ganglionar (N0) ni metástasis a distancia (M0). La categoría de riesgo alto incluyó: pT4, N0 y M0 de cualquier Grado; cualquier pT, cualquier Grado con afectación ganglionar y M0. La categoría M1 sin evidencia de enfermedad incluyó pacientes con enfermedad metastásica que habían sido sometidos a resección completa de las lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes debían haber sido sometidos a una nefrectomía parcial nefroprotectora o a una nefrectomía completa radical (y resección completa de la(s) lesión(es) metastásica(s) sólida(s), aislada(s), de partes blandas en participantes M1 sin evidencia de enfermedad) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del momento de la selección. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o con un problema médico que precisara inmunosupresión. Los pacientes con CCR con componente de células claras fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=496) o placebo (n=498) un máximo de 1 año hasta la recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por el estado de la metástasis (M0, M1 sin evidencia de enfermedad) y, dentro del grupo de M0, se estratificó además por estado funcional ECOG (0,1) y región geográfica (EE.UU., fuera de EE.UU.). A partir de la aleatorización, los pacientes fueron sometidos a técnicas de imagen cada 12 semanas durante los 2 primeros años, después cada 16 semanas desde el año 3 al 5 y, a continuación, cada 24 semanas anualmente.

Entre los 994 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33% de 65 años o más; 71% varones; y 85% con estado funcional ECOG de 0 y 15%

con estado funcional ECOG de 1. El noventa y cuatro por ciento tenían N0; el 83% no tenían características sarcomatoides; el 86% tenían pT2 con Grado 4 o características sarcomatoides o pT3; el 8% tenían pT4 o afectación ganglionar; y el 6% tenían M1 sin evidencia de enfermedad. Las características basales y los datos demográficos fueron generalmente comparables entre los grupos de pembrolizumab y placebo.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador. La variable secundaria clave fue la SG. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la SLE y en la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab en comparación con placebo. En el análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 23,9 meses, el HR de la SLE fue 0,68 (IC del 95% 0,53, 0,87; valor de p = 0,0010). Los resultados de eficacia con una mediana de seguimiento de 55,8 meses se resumen en la Tabla 39 y en las Figuras 34 y 35.

Tabla 39. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-564

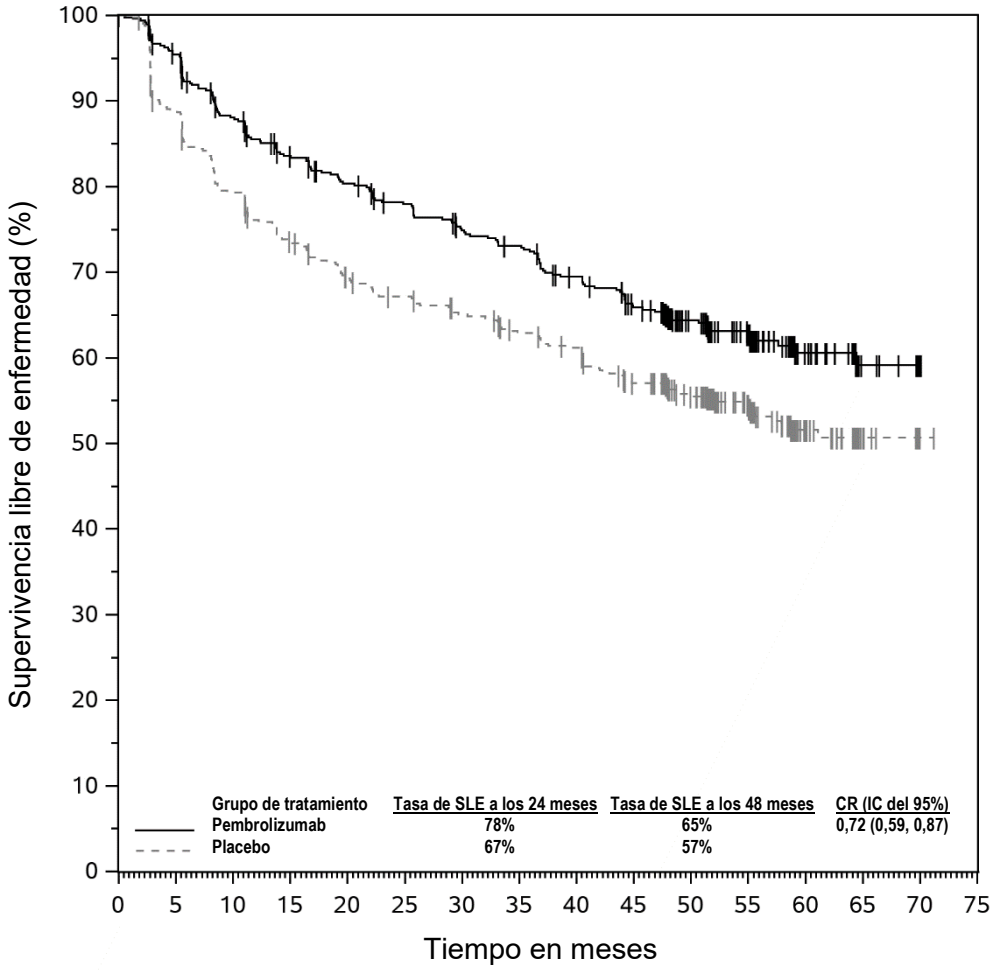
Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=496**	**Placebo n=498**
SLE		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	174 (35%)	224 (45%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (54,9, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,72 (0,59, 0,87)	
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,62 (0,44, 0,87)	
Valor de p†	0,0024	

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

NA = no alcanzada

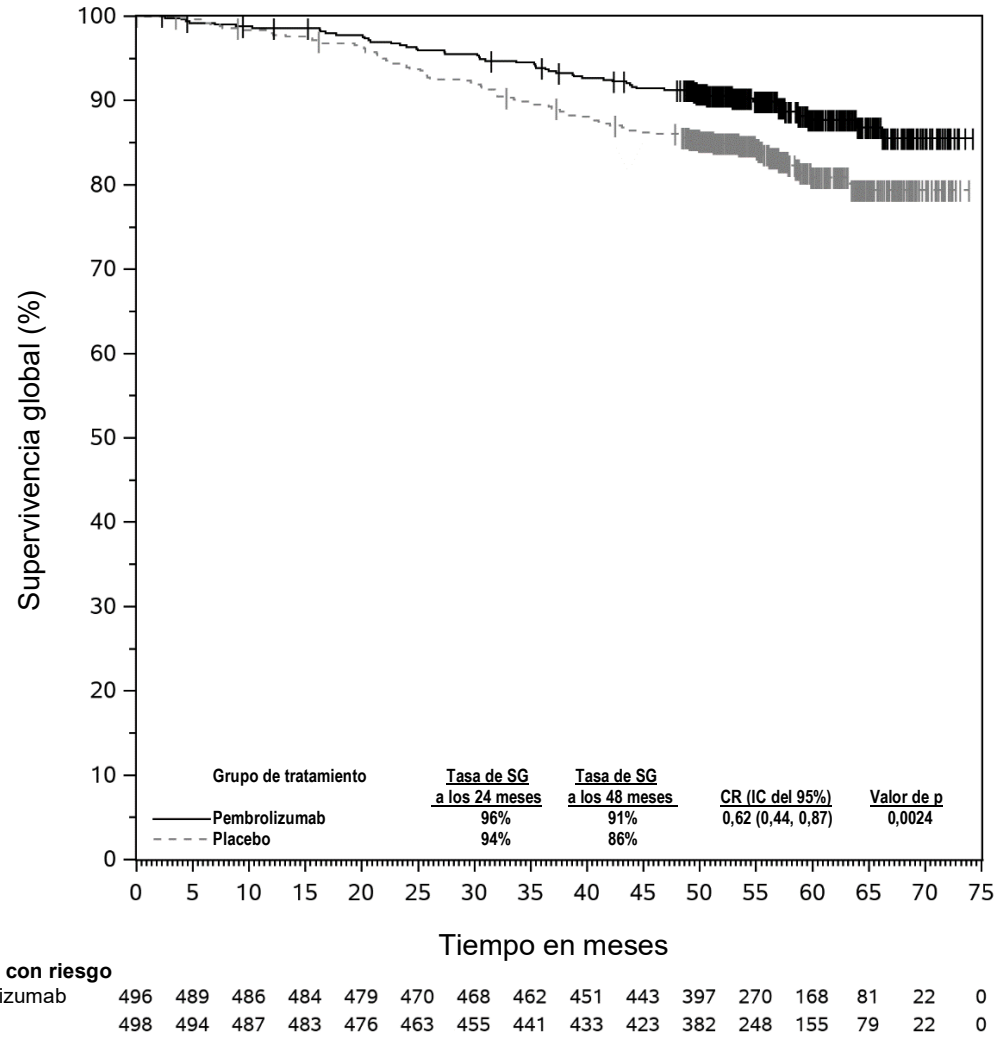
Figura 34. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-564 (población con intención de tratar)[*]



Número con riesgo

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

Figura 35. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-564 (población con intención de tratar)



Tipos de cáncer con MSI-H o dMMR
Cáncer colorrectal
KEYNOTE-177: ensayo controlado en pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H o dMMR sin tratamiento previo en el contexto metastásico
La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-177, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, que incluyó pacientes con cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR no tratado previamente. El estado tumoral MSI o MMR (sistema de reparación de apareamientos erróneos) se determinó localmente utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o IHQ respectivamente. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune o con una enfermedad que precisara inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o a elección del investigador, 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/m^2, leucovorina 400 mg/m^2 (o levoleucovorina 200 mg/m^2) y FU 400 mg/m^2 en bolus el Día 1, luego FU

2 400 mg/m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg de peso corporal el Día 1 o cetuximab 400 mg/m^2 en la primera perfusión, luego 250 mg/m^2 a la semana.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: irinotecan 180 mg/m^2, leucovorina 400 mg/m^2 (o levoleucovorina 200 mg/m^2) y FU 400 mg/m^2 en bolus el Día 1, luego FU 2 400 mg/m^2 durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg de peso corporal el Día 1 o cetuximab 400 mg/m^2 en la primera perfusión, luego 250 mg/m^2 a la semana.

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1, determinada por el investigador, o toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con pembrolizumab sin progresión de la enfermedad pudieron ser tratados hasta 24 meses. Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas. A los pacientes aleatorizados a quimioterapia se les ofreció pembrolizumab en el momento de la progresión de la enfermedad.

Un total de 307 pacientes se incluyeron y aleatorizaron a pembrolizumab (n=153) o quimioterapia (n=154). Las características basales de estos pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 24 a 93), 47% de edad igual o superior a 65 años; 50% varones; 75% de raza blanca y 16% de raza asiática; 52% y 48% tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente. Estado de las mutaciones: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. De 143 pacientes tratados con quimioterapia, 56% recibió mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab y 44% recibió FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab.

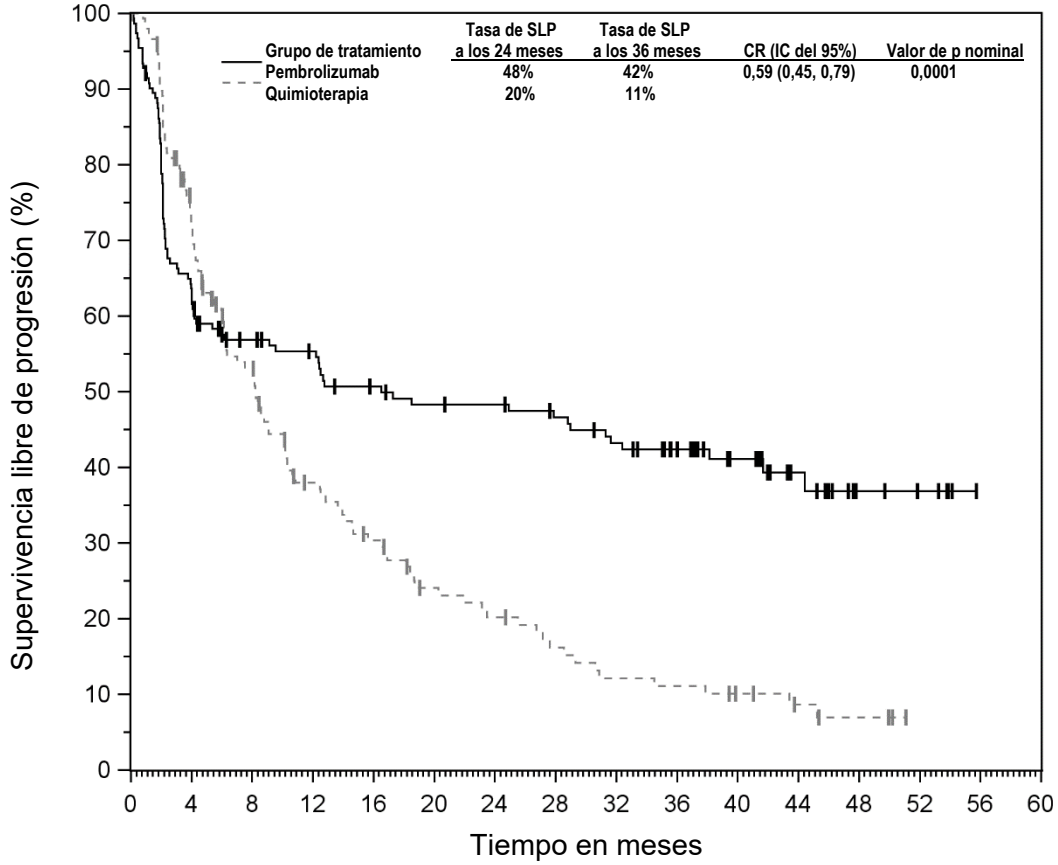
Las variables primarias de eficacia fueron la SLP evaluada mediante RCIE según los criterios RECIST 1.1 y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (HR 0,60; IC del 95% 0,45, 0,80; valor de p 0,0002) para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con quimioterapia en el análisis final preespecificado para la SLP. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pembrolizumab y quimioterapia en el análisis final de la SG, en el que el 60% de los pacientes que habían sido aleatorizados a recibir quimioterapia habían pasado a recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1, incluido pembrolizumab. La Tabla 40 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 36 y 37 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG actualizadas en base al análisis final, con una mediana de seguimiento de 38,1 meses (rango: 0,2 a 58,7 meses).

Tabla 40. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-177

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=153	Quimioterapia n=154
SLP*		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	86 (56%)	117 (76%)
Mediana en meses (IC del 95%)	16,5 (5,4, 38,1)	8,2 (6,1, 10,2)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,59 (0,45, 0,79)	
Valor de p‡	0,0001	
SG§		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (49,2, NA)	36,7 (27,6, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,74 (0,53, 1,03)	
Valor de p§	0,0359	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO (IC del 95%)	45% (37,1, 53,3)	33% (25,8, 41,1)
Respuesta completa	13%	4%
Respuesta parcial	32%	29%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	NA (2,3+, 53,5+)	10,6 (2,8, 48,3+)
% con duración ≥ 24 meses¶	84%	34%

* Con 12 meses adicionales de seguimiento después del análisis final preespecificado para la SLP
† Basado en el modelo de regresión de Cox
‡ El valor de p es nominal
§ No estadísticamente significativo tras un ajuste por multiplicidad
¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier
NA = no alcanzada

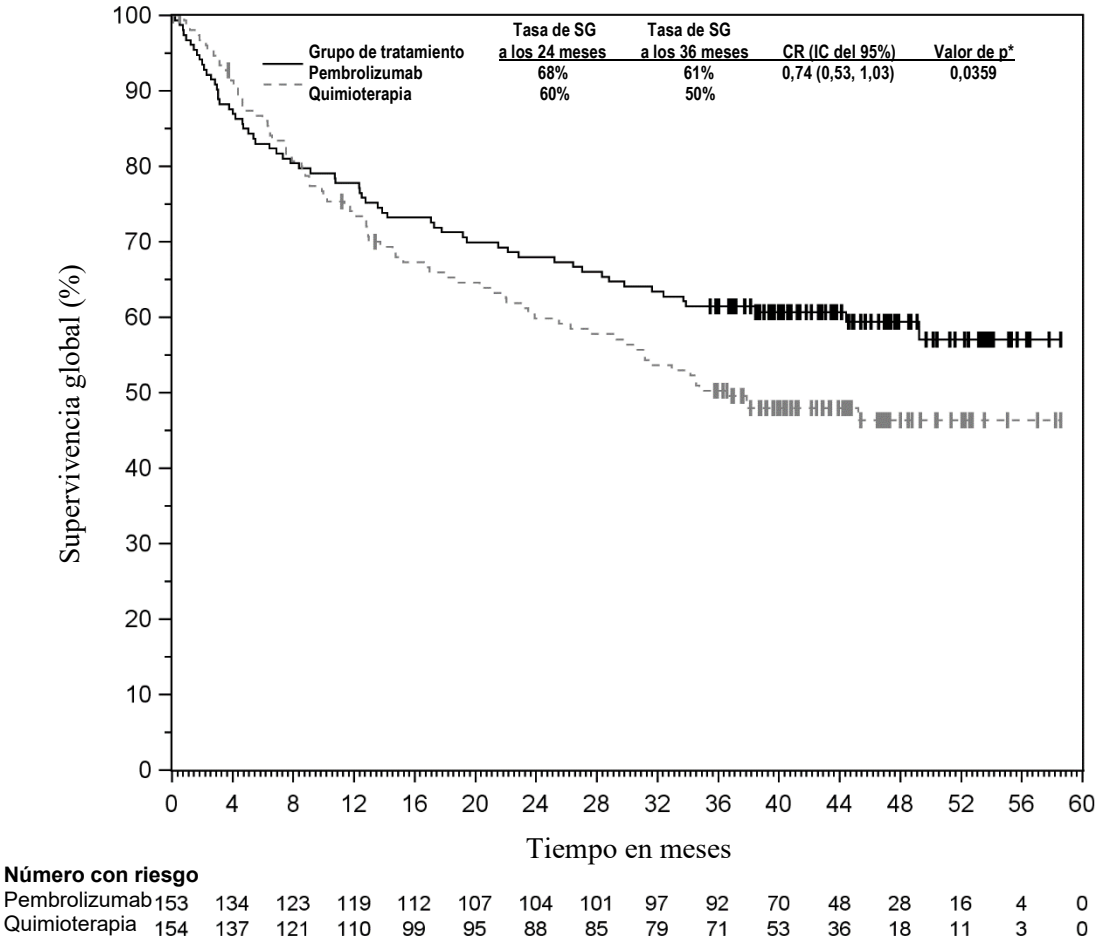
Figura 36. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-177 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

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

Figura 37. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-177 (población con intención de tratar)



* No estadísticamente significativo tras un ajuste por multiplicidad

KEYNOTE-164: ensayo abierto en pacientes con cáncer colorrectal irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR que habían recibido tratamiento previo

La eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-164, un ensayo de Fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto, multicohorte que incluyó pacientes con cáncer colorrectal irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR que progresó después de tratamiento previo basado en fluoropirimidina en combinación con irinotecán y/o oxaliplatino.

Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta 24 meses (hasta 35 ciclos). Se realizó evaluación del estado tumoral cada 9 semanas.

Entre los 124 pacientes incluidos en el ensayo KEYNOTE-164, las características basales fueron: mediana de edad de 56 años (35% de 65 años o más); 56% varones; 68% de raza blanca, 27% de raza asiática; 41% y 59% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El 12% de los pacientes tenían mutaciones de BRAF y el 36% tenían mutaciones de RAS; el 39% y 34% fueron indeterminados para mutaciones de BRAF y de RAS, respectivamente. El 97% de los pacientes tenían enfermedad M1 y el 3% tenían enfermedad M0 (irresecable localmente avanzado). El 76% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La mediana de seguimiento en meses fue de 37,3 (rango: 0,1 a 65,2). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 41.

Tabla 41. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-164

Variable	**n=124**
Tasa de respuesta objetiva[*]	
% de TRO (IC del 95%)	34% (25,6, 42,9)
Respuesta completa	10%
Respuesta parcial	24%
Duración de la respuesta[*]	
Mediana en meses (rango)	NA (4,4, 58,5+)
% con duración ≥ 36 meses[#]	92%

[*] Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas
[#] Basado en la estimación de Kaplan-Meier
\+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad
NA = no alcanzada

Se observaron respuestas objetivas independientemente del estado de la mutación de BRAF o de RAS.

Tipos de cáncer no colorrectal
KEYNOTE-158: ensayo abierto en pacientes con cáncer de endometrio, gástrico, de intestino delgado o biliar, irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR que habían recibido tratamiento previo
La eficacia de pembrolizumab se investigó en 377 pacientes con tumores sólidos irresecables o metastásicos con MSI-H o dMMR, que no eran cáncer colorrectal, incluidos en un ensayo de Fase II (KEYNOTE-158) multicéntrico, no aleatorizado, abierto, que incluyó pacientes con cáncer de endometrio, gástrico, de intestino delgado o biliar. El estado tumoral MSI o MMR se determinó de forma prospectiva utilizando PCR o IHQ, respectivamente.

Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados hasta 24 meses (hasta 35 ciclos). Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 9 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas.

Entre las 83 pacientes con cáncer de endometrio, las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 42 a 86), 46% de 65 años o más; 84% de raza blanca, 6% de raza asiática y 4% de raza negra; y con un estado funcional ECOG de 0 (46%) y 1 (54%). El 98% de las pacientes tenían enfermedad M1 y el 2% tenían enfermedad M0. El 47% de las pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

Entre los 67 pacientes con cáncer gástrico, las características basales fueron: mediana de edad de 68 años (rango: 41 a 89); 61% de 65 años o más; 64% varones, 61% de raza blanca, 25% de raza asiática; y con un estado funcional ECOG de 0 (43%) y 1 (57%). Todos los pacientes tenían enfermedad M1. El 45% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

Entre los 33 pacientes con cáncer de intestino delgado, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 21 a 78); 39% de 65 años o más; 58% varones, 85% de raza blanca, 9% de raza asiática; y con un estado funcional ECOG de 0 (52%) y 1 (48%). El noventa y siete por ciento de los pacientes tenían enfermedad M1 y el 3% tenían enfermedad M0. El treinta y tres por ciento de los

pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento. Todos los pacientes tenían una histología del tumor de adenocarcinoma.

Entre los 22 pacientes con cáncer biliar, las características basales fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 40 a 77); 41% de 65 años o más; 73% varones, 91% de raza blanca, 9% de raza asiática; con un estado funcional ECOG de 0 (45%) y 1 (55%); y el 82% tenían enfermedad M1 y el 18% tenían enfermedad M0. El 41% de los pacientes recibieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La mediana de seguimiento en meses fue de 53,5 (rango: 1,5 a 99,4) para cáncer de endometrio, 12,9 (rango: 1,0 a 102,6) para cáncer gástrico, 39,4 (rango: 4,2 a 103,0) para cáncer de intestino delgado y 19,4 (rango: 1,1 a 97,1) para cáncer biliar. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 42.

Tabla 42. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-158

Variable	**Endometrio n=83**	**Gástrico¶ n=65**	**Intestino delgado¶ n=32**	**Biliar n=22**
Tasa de respuesta objetiva*				
% de TRO (IC del 95%)	52% (40,6, 62,9)	40% (28,0, 52,9)	63% (43,7, 78,9)	45% (24,4, 67,8)
Respuesta completa	18%	18%	19%	14%
Respuesta parcial	34%	22%	44%	32%
Duración de la respuesta*				
Mediana en meses (rango)	NA (2,9, 91,9+)	NA (1,9+, 96,1+)	NA (3,7+, 91,4+)	NA (6,2, 92,1+)
% con duración ≥ 12 meses#	86%	88%	87%	90%
% con duración ≥ 60 meses#	64%	72%	72%	50%

* Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcal confirmadas
\# Basado en la estimación de Kaplan-Meier
\+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad
NA = no alcanzada
¶ La población de análisis de eficacia consiste en participantes de la población de pacientes tratados (APaT, por sus siglas en inglés), que se incluyeron al menos 26 semanas antes de la fecha de corte

Carcinoma de esófago
KEYNOTE-590: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con carcinoma de esófago sin tratamiento previo
La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia se investigó en el ensayo KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con carcinoma de esófago o con carcinoma de la UGE (Siewert tipo I) localmente avanzado irresecable o metastásico. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, un problema médico que precisara inmunosupresión, o pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que se supiera que eran HER-2 positivo. La aleatorización se estratificó por la histología del tumor (carcinoma de células escamosas frente a adenocarcinoma), región geográfica (Asia frente a regiones fuera de Asia) y estado funcional ECOG (0 frente a 1).

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

- Pembrolizumab 200 mg el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m^2 por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m^2 al día por vía intravenosa, del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o según los protocolos locales de administración de 5-FU.
- Placebo el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m^2 por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m^2 al día por

vía intravenosa, del Día 1 al Día 5 de cada ciclo de 3 semanas, o según los protocolos locales de administración de 5-FU.

El tratamiento con pembrolizumab o quimioterapia continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 24 meses. Los pacientes aleatorizados a pembrolizumab podían continuar en tratamiento más allá de la primera progresión de la enfermedad, definida según los criterios RECIST 1.1, si el paciente estaba clínicamente estable hasta la primera evidencia de progresión radiológica de la enfermedad confirmada al menos 4 semanas después con una prueba de imagen repetida. La valoración del estado tumoral se realizó cada 9 semanas.

Entre los 749 pacientes del ensayo KEYNOTE 590, 383 (51%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 383 pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 28 a 89), 41% de 65 años o más; 82% varones; 34% de raza blanca y 56% de raza asiática; el 43% y el 57% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El 93% tenía enfermedad M1. El 75% tenía carcinoma con histología de células escamosas y el 25% con histología de adenocarcinoma.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1, en pacientes con histología de células escamosas, con CPS ≥ 10 y en todos los pacientes. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP para todas las poblaciones preespecificadas del ensayo. En todos los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación a la quimioterapia, el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para la SG fue 0,73 (IC del 95% 0,62-0,86) y el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para la SLP fue 0,65 (IC del 95% 0,55-0,76). Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1. La Tabla 43 resume las variables primarias de eficacia del análisis preespecificado en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 10 en el ensayo KEYNOTE-590 realizado con una mediana de seguimiento de 13,5 meses (rango: 0,5 a 32,7 meses). En las Figuras 38 y 39 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP.

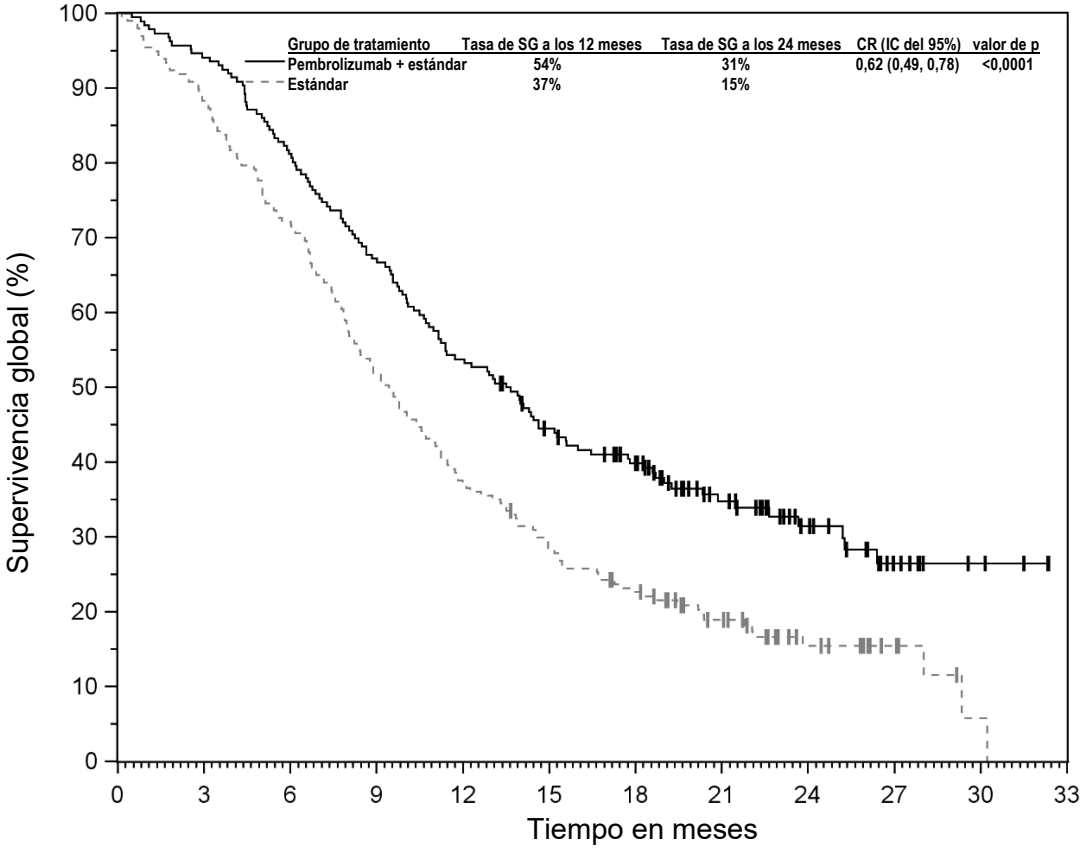
Tabla 43. Resultados de eficacia para pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión PD-L1 (CPS ≥ 10)

Variable	Pembrolizumab Quimioterapia con cisplatino 5-FU n=186	Tratamiento estándar* n=197
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana en meses† (IC del 95%)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,62 (0,49, 0,78)	
Valor de p§	< 0,0001	
SLP¶		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana en meses† (IC del 95%)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,51 (0,41, 0,65)	
Valor de p§	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva¶		
% de TRO§ (IC del 95%)	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Respuesta completa	5,9%	2,5%
Respuesta parcial	45,2%	24,4%
Valor de p#	< 0,0001	
Duración de la respuesta¶,Þ		
Mediana en meses (intervalo)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% con duración ≥ 6 meses†	80,2%	47,7%
% con duración ≥ 12 meses†	43,7%	23,2%
% con duración ≥ 18 meses†	33,4%	10,4%

* Cisplatino y 5-FU
† Basado en la estimación de Kaplan-Meier
‡ Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
§ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por región geográfica (Asia frente al resto del mundo) y por histología del tumor (adenocarcinoma frente a carcinoma de células escamosas) y estado funcional ECOG (0 frente a 1)
¶ Evaluada por el investigador usando los criterios RECIST 1.1
# Valor de p unidireccional para la prueba. H0: diferencia en % = 0 frente a H1: diferencia en % > 0
Þ Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

En el ensayo KEYNOTE-590 se incluyeron un total de 32 pacientes ≥ 75 años con PD-L1 CPS ≥ 10 (18 en la rama de pembrolizumab en combinación y 14 en la rama control). Los datos sobre la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia son demasiado limitados en esta población de pacientes.

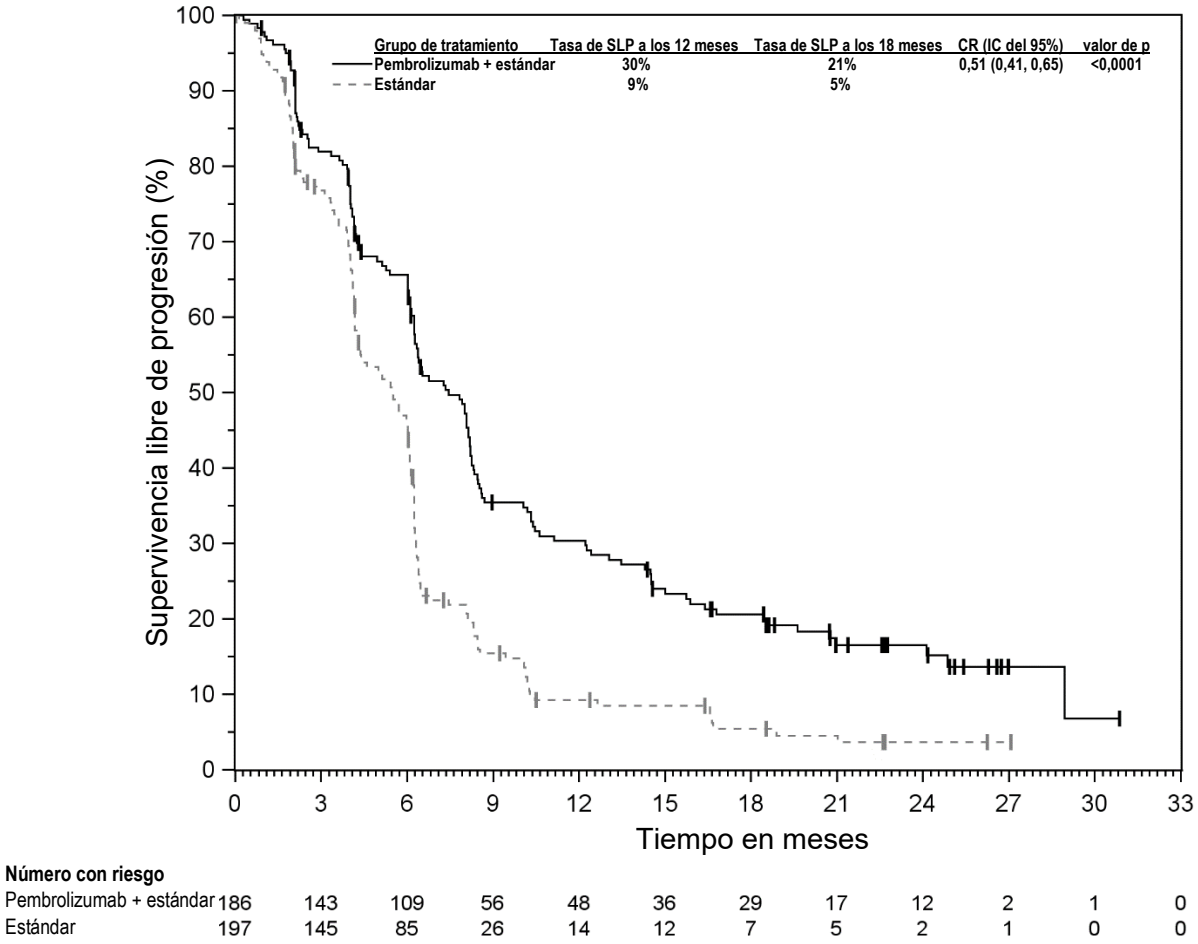
Figura 38. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



Número con riesgo

Pembrolizumab + estándar	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
Estándar	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Figura 39. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



Cáncer de mama triple negativo

KEYNOTE-522: ensayo controlado del tratamiento neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva

La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía se investigó en el ensayo KEYNOTE-522, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Si estaba indicado, los pacientes recibieron radioterapia adyuvante previa o al mismo tiempo que pembrolizumab adyuvante o placebo. Los principales criterios de inclusión para este ensayo fueron CMTN localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva (tamaño tumoral > 1 cm pero ≤ 2 cm de diámetro con afectación ganglionar, o tamaño tumoral > 2 cm de diámetro con independencia de la afectación ganglionar), sin tener en cuenta la expresión tumoral de PD-L1. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por el estado ganglionar (positivo frente a negativo), el tamaño tumoral (T1/T2 frente a T3/T4) y la elección de carboplatino (administrado cada 3 semanas

frente a una vez a la semana). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir pembrolizumab o placebo mediante perfusión intravenosa:

- Cuatro ciclos de pembrolizumab 200 mg neoadyuvante cada 3 semanas o placebo en el Día 1 de los ciclos 1-4 de la pauta de tratamiento en combinación con:
  - Carboplatino
    - AUC 5 mg/ml/min cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 1-4 de la pauta de tratamiento
      o AUC 1,5 mg/ml/min cada semana en los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 de la pauta de tratamiento **y**
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 cada semana en los Días 1, 8 y 15 de los ciclos 1-4 de la pauta de tratamiento.
- Seguido de cuatro ciclos adicionales de pembrolizumab 200 mg neoadyuvante cada 3 semanas o placebo en el Día 1 de los ciclos 5-8 de la pauta de tratamiento en combinación con:
  - Doxorubicina 60 mg/m^2 **o** epirubicina 90 mg/m^2 cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 de la pauta de tratamiento **y**
  - Ciclofosfamida 600 mg/m^2 cada 3 semanas en el Día 1 de los ciclos 5-8 de la pauta de tratamiento
- Después de la cirugía, se administraron 9 ciclos de pembrolizumab 200 mg adyuvante cada 3 semanas o placebo.

El tratamiento con pembrolizumab o placebo continuó hasta finalización del tratamiento (17 ciclos), progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva, recidiva de la enfermedad en la fase adyuvante o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizaron un total de 1 174 pacientes. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 49 años (rango: 22 a 80); 11% de 65 años o más; 99,9% mujeres; 64% de raza blanca; 20% de raza asiática, 5% de raza negra y 2% indígenas americanos o nativos de Alaska; estado funcional ECOG de 0 (87%) y 1 (13%); 56% estaban en estado premenopáusico y 44% estaban en estado posmenopáusico; 7% eran tumor primario 1 (T1), 68% T2, 19% T3 y 7% T4; 49% eran afectación ganglionar 0 (N0), 40% N1, 11% N2 y 0,2% N3; 1,4% de los pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio; 75% de los pacientes estaban en general en estadio II y 25% estaban en estadio III.

Las dos variables primarias de eficacia fueron la tasa de RPC y la EFS. La RPC se definió como ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) y fue evaluada en el momento de la cirugía definitiva por el patólogo local ciego al tratamiento. La EFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes acontecimientos: progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva, recidiva local o distante, segunda malignidad primaria o fallecimiento por cualquier causa. Una variable secundaria de eficacia fue la SG.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de la tasa de RPC en su análisis primario preespecificado (n=602), las tasas de RPC fueron 64,8% (IC del 95%: 59,5%, 69,5%) en el grupo de pembrolizumab y 51,2% (IC del 95%: 44,1%, 58,3%) en el grupo placebo, con una diferencia de tratamiento del 13,6% (IC del 95%: 5,4%, 21,8%; valor de p 0,00055). El ensayo también demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS en su análisis intermedio preespecificado (mediana de seguimiento para todos los pacientes de 37,8 meses (rango: 2,7-48,0 meses), HR=0,63 (IC del 95%: 0,48, 0,82; valor de p 0,00031)). El ensayo demostró también una mejora estadísticamente significativa en la SG, con una mediana de seguimiento para todos los pacientes de 73,1 meses (rango: 2,7-83,9 meses).

Los resultados correspondientes al análisis final preespecificado para la RPC (n=1 002) y las variables primarias de eficacia del análisis intermedio preespecificado de la EFS y la SG con una mediana de seguimiento para todos los pacientes de 73,1 meses (rango: 2,7-83,9 meses) se resumen en la Tabla 44. En las Figuras 40 y 41 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la EFS y la SG.

Tabla 44. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-522

Variable	Pembrolizumab con quimioterapia/Pembrolizumab	Placebo con quimioterapia/Placebo
RPC (ypT0/Tis ypN0)*	**n=669**	**n=333**
Número de pacientes con RPC	428	182
Tasa de RPC (%) (IC del 95%)	64,0 (60,2, 67,6)	54,7 (49,1, 60,1)
Estimación (%) de la diferencia de tratamiento (IC del 95%)†	9,2 (2,8, 15,6)	
Valor de p‡	0,00221	
EFS	**n=784**	**n=390**
Número (%) de pacientes con acontecimiento	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)¶ (IC del 95%)	0,65 (0,51, 0,83)	
SGÞ	**n=784**	**n=390**
Número (%) de pacientes con acontecimiento	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)¶ (IC del 95%)	0,66 (0,50, 0,87)	
Valor de p#	0,00150	

* Basado en el análisis final preespecificado de la RPC (comparado a un nivel de significancia de 0,0028)

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

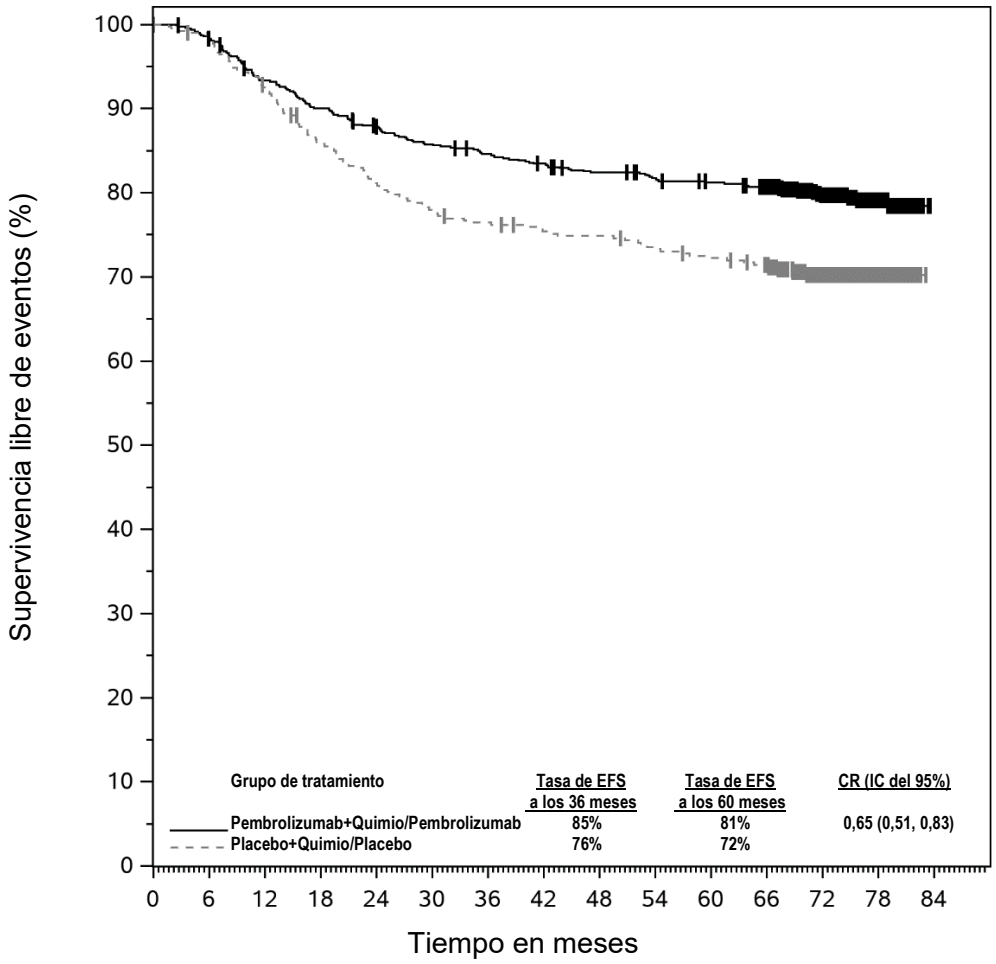
‡ Valor de p unidireccional para la prueba. H0: diferencia en % = 0 frente a H1: diferencia en % > 0

¶ Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de vínculos con el tratamiento como una covariable estratificada por estado ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino

Þ Basado en el análisis intermedio preespecificado de la SG (comparado a un nivel de significancia de 0,00503)

Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por estado ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino

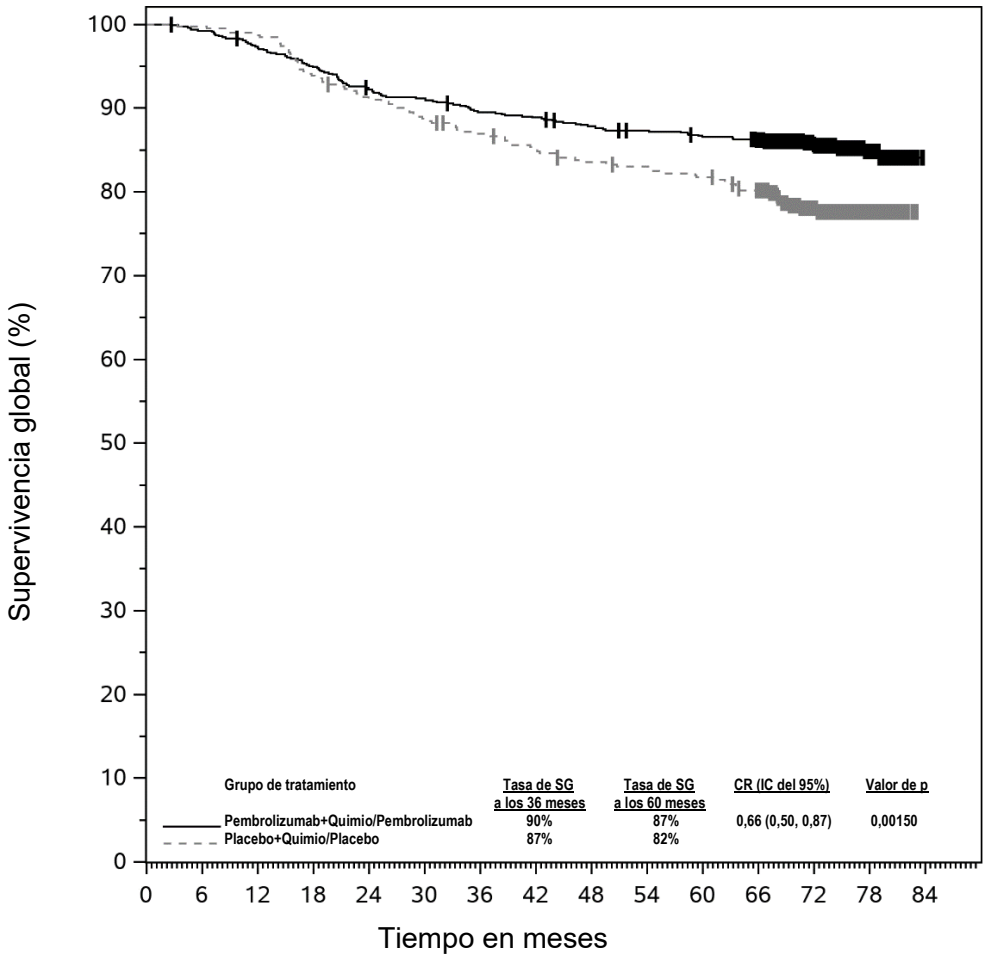
Figura 40. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-522 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab+Quimio/Pembrolizumab	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo+Quimio/Placebo	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Figura 41. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-522 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

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

KEYNOTE-355: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con CMTN no tratadas previamente para la enfermedad metastásica

La eficacia de pembrolizumab en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino se investigó en el ensayo KEYNOTE-355, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los criterios principales de inclusión fueron CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico, con independencia de la expresión tumoral de PD-L1, no tratado previamente con quimioterapia en el contexto avanzado. Se excluyeron las pacientes con enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o con un una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel frente a gemcitabina y carboplatino), expresión tumoral de PD-L1 (CPS ≥ 1 frente a CPS < 1) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no). Las pacientes fueron aleatorizadas (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento mediante perfusión intravenosa:

- Pembrolizumab 200 mg el Día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 cada 28 días o paclitaxel 90 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 cada 28 días o gemcitabina 1 000 mg/m^2 y carboplatino AUC 2 mg/ml/min los Días 1 y 8 cada 21 días.
- Placebo el Día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 cada 28 días o paclitaxel 90 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 cada 28 días o

gemcitabina 1 000 mg/m^2 y carboplatino AUC 2 mg/ml/min los Días 1 y 8 cada 21 días.

El tratamiento con pembrolizumab o placebo, ambos en combinación con quimioterapia, continuó hasta progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST 1.1 determinada por el investigador, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. La quimioterapia podía continuar según el tratamiento de referencia. Se permitió la administración de pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST, si la paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. La valoración del estado tumoral se realizó a las semanas 8, 16 y 24 y luego, cada 9 semanas en el primer año y posteriormente cada 12 semanas.

Entre las 847 pacientes aleatorizadas en el ensayo KEYNOTE-355, 636 (75%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 y 323 (38%) tenían una expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx^{TM}. Las características basales de las 323 pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 fueron: mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 83); 20% de 65 años o más; 100% mujeres; 69% de raza blanca, 20% de raza asiática y 5% de raza negra; con un estado funcional ECOG de 0 (61%) y 1 (39%); el 67% estaban en estado posmenopáusico; el 3% tenían antecedentes de metástasis cerebral; y el 20% tenían un intervalo libre de enfermedad < 12 meses.

Las dos variables primarias de eficacia fueron la SLP evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1 y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP en su análisis intermedio preespecificado (cociente de riesgo (Hazard Ratio) 0,65; IC del 95% 0,49, 0,86; valor de p 0,0012) y de la SG en el análisis final en las pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10 aleatorizadas al grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia. La Tabla 45 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 42 y 43 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 20,2 meses (rango: 0,3 a 53,1 meses) en las pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con una CPS ≥ 10.

Tabla 45. Resultados de eficacia en pacientes del ensayo KEYNOTE-355 con una CPS ≥ 10

Variable	Pembrolizumab con quimioterapia* n=220	Placebo con quimioterapia* n=103
SLP†		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	144 (65%)	81 (79%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,66 (0,50, 0,88)	
Valor de p§	0,0018	
Mediana en meses (IC del 95%)	9,7 (7,6, 11,3)	5,6 (5,3, 7,5)
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	155 (70%)	84 (82%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)‡ (IC del 95%)	0,73 (0,55, 0,95)	
Valor de p¶	0,0093	
Mediana en meses (IC del 95%)	23,0 (19,0, 26,3)	16,1 (12,6, 18,8)
Tasa de respuesta objetiva†		
% de TRO (IC del 95%)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Respuesta completa	17%	14%
Respuesta parcial	35%	27%
Duración de la respuesta†		
Mediana en meses (rango)	12,8 (1,6+, 45,9+)	7,3 (1,5, 46,6+)
% con duración ≥ 6 meses#	82%	60%
% con duración ≥ 12 meses#	56%	38%

* Quimioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino

† Evaluado por RCIE usando los criterios RECIST 1.1

‡ Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron para el manejo de vínculos con el tratamiento como una covariable estratificada por quimioterapia en el ensayo (taxano frente a gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no)

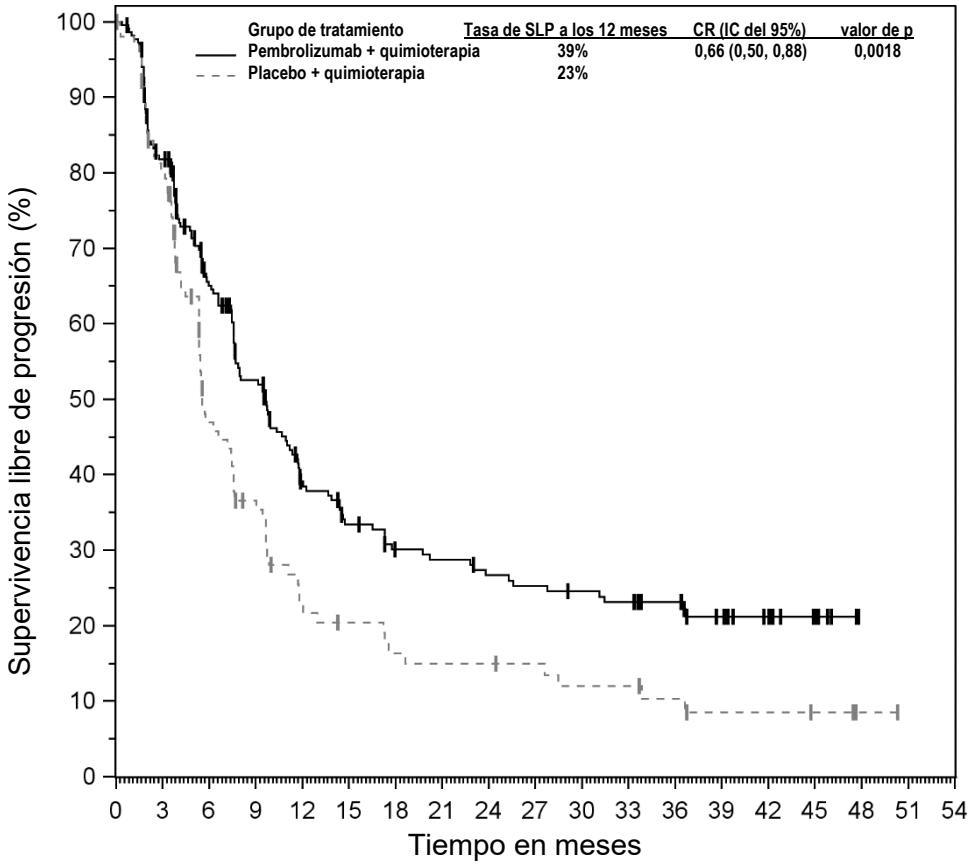
§ Valor de p nominal basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por quimioterapia en el ensayo (taxano frente a gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no). En el análisis intermedio preespecificado de la SLP (mediana de seguimiento de 19,2 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la SLP comparando pembrolizumab/quimioterapia con placebo/quimioterapia, valor de p 0,0012

¶ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada por quimioterapia en el ensayo (taxano frente a gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto neoadyuvante (sí frente a no). Los resultados de SG cumplieron el límite de eficacia preespecificado de 0,0113 para la significación estadística

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

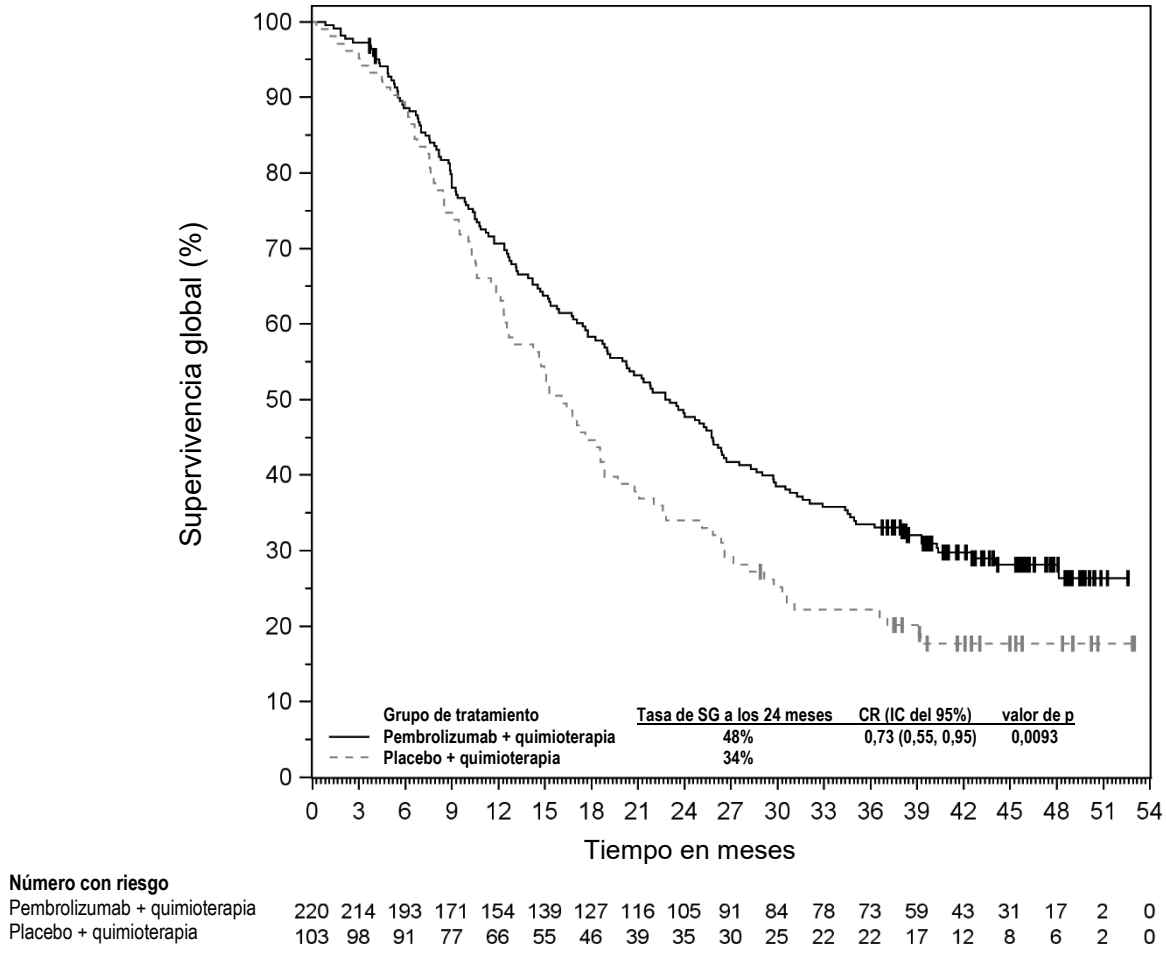
\+ Indica que no hay progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad

Figura 42. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-355 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



Número con riesgo																		
Pembrolizumab + quimioterapia	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + quimioterapia	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Figura 43. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en pacientes del ensayo KEYNOTE-355 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



Cáncer de endometrio

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): ensayo controlado del tratamiento de combinación para el tratamiento de pacientes con CE primario avanzado o recurrente

La eficacia de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino se investigó en el ensayo KEYNOTE-868 (NRG-GY018), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo en 810 pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente incluyendo aquellas con tumores con dMMR y pMMR (deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos y sistema de reparación idónea de apareamientos erróneos). Las pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo o habían recibido quimioterapia previa en el contexto del tratamiento adyuvante. Se incluyeron las pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa si su intervalo libre de quimioterapia era de al menos 12 meses. Se excluyeron las pacientes con sarcoma endometrial, incluido el carcinosarcoma o pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado del MMR, estado funcional ECOG (0 o 1 frente a 2) y quimioterapia adyuvante previa. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas hasta 14 ciclos.
- Placebo cada 3 semanas, paclitaxel 175 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 mg/ml/min durante 6 ciclos, seguido por placebo cada 6 semanas hasta 14 ciclos.

Todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa el Día 1 de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 20 ciclos (hasta aproximadamente 24 meses). A las pacientes con enfermedad medible que tenían enfermedad estable o respuesta parcial, definida por los criterios RECIST al finalizar el ciclo 6, se les permitió continuar recibiendo paclitaxel y carboplatino con pembrolizumab o placebo hasta 10 ciclos, a criterio del investigador. La valoración del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 9 meses y posteriormente cada 12 semanas.

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

Las características de la población dMMR fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 37 a 86), 55% de 65 años o más; 79% de raza blanca, 9% de raza negra y 3% de raza asiática; 5% hispanas o latinas; 64% con un estado funcional ECOG de 0, 33% con un estado funcional ECOG de 1 y 3% con un estado funcional ECOG de 2; el 61% tenía enfermedad recurrente y el 39% enfermedad primaria o persistente; el 5% recibió quimioterapia previa adyuvante y el 43% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (24% de grado 1, 43% de grado 2 y 14% de grado 3), adenocarcinoma no especificado de otra manera (NOS, por sus siglas en inglés) (11%) y otros (8% incluidos desdiferenciados/indiferenciados, serosos y epiteliales mixtos).

Las características de la población pMMR fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 29 a 94), 54% de 65 años o más; 72% de raza blanca, 16% de raza negra y 5% de raza asiática; 6% hispanas o latinas; 67% con un estado funcional ECOG de 0, 30% con un estado funcional ECOG de 1 y 3% con un estado funcional ECOG de 2; el 56% tenía enfermedad recurrente y el 44% tenía enfermedad primaria o persistente; el 26% recibió quimioterapia previa adyuvante y el 41% recibió radioterapia previa. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (17% de grado 1, 19% de grado 2 y 16% de grado 3), seroso (26%), adenocarcinoma NOS (10%), carcinoma de células claras (7%) y otros (5% incluidos epiteliales mixtos y desdiferenciados/indiferenciados).

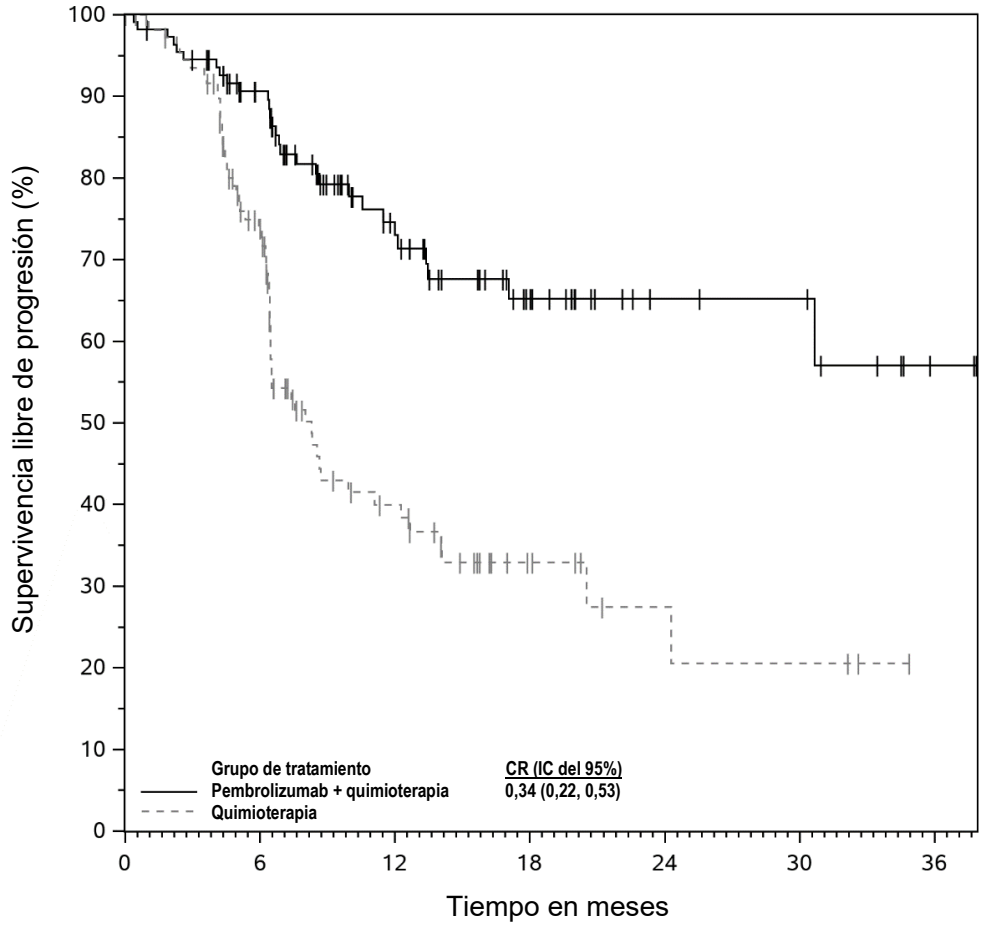
La variable primaria de eficacia fue la SLP evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST 1.1 en las poblaciones dMMR y pMMR. Las variables secundarias de eficacia fueron la SG, la TRO y la duración de la respuesta en las poblaciones dMMR y pMMR. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la SLP en las pacientes aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia en ambas poblaciones dMMR y pMMR. La mediana de seguimiento fue 13,6 meses (rango: 0,6 a 39,4 meses) y 8,7 meses (rango: 0,1 a 37,2 meses) en las poblaciones dMMR y pMMR, respectivamente. La variable SG no fue evaluada formalmente dentro del control de multiplicidad. Los resultados de la SG no eran maduros. Los resultados de eficacia según el estado del MMR se resumen en la Tabla 46. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP por estado del MMR se muestran en las Figuras 44 y 45, respectivamente.

Tabla 46. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Variable	Población dMMR		Población pMMR	
	Pembrolizumab con quimioterapia* n=110	**Placebo con quimioterapia* n=112**	**Pembrolizumab con quimioterapia* n=294**	**Placebo con quimioterapia* n=294**
SLP				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (30,7, NA)	8,3 (6,5, 12,3)	13,1 (10,6, 19,5)	8,7 (8,4, 11,0)
Cociente de Riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,34 (0,22, 0,53)		0,57 (0,44, 0,74)	
Valor de p‡	< 0,0001		< 0,0001	
SG				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	28,0 (21,4, NA)	27,4 (19,5, NA)
Cociente de Riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,55 (0,25, 1,19)		0,79 (0,53, 1,17)	
Tasa de respuesta objetiva				
Número de participantes con enfermedad medible en el estado basal	n=95	n=95	n=220	n=235
TRO¶ % (IC del 95%)	78% (68, 86)	69% (59, 79)	61% (55, 68)	51% (45, 58)
Duración de la respuesta				
Mediana en meses (rango)	NA (0,0+, 33,0+)	4,4 (0,0+, 32,8+)	7,1 (0,0+, 32,8+)	6,4 (0,0+, 20,1+)

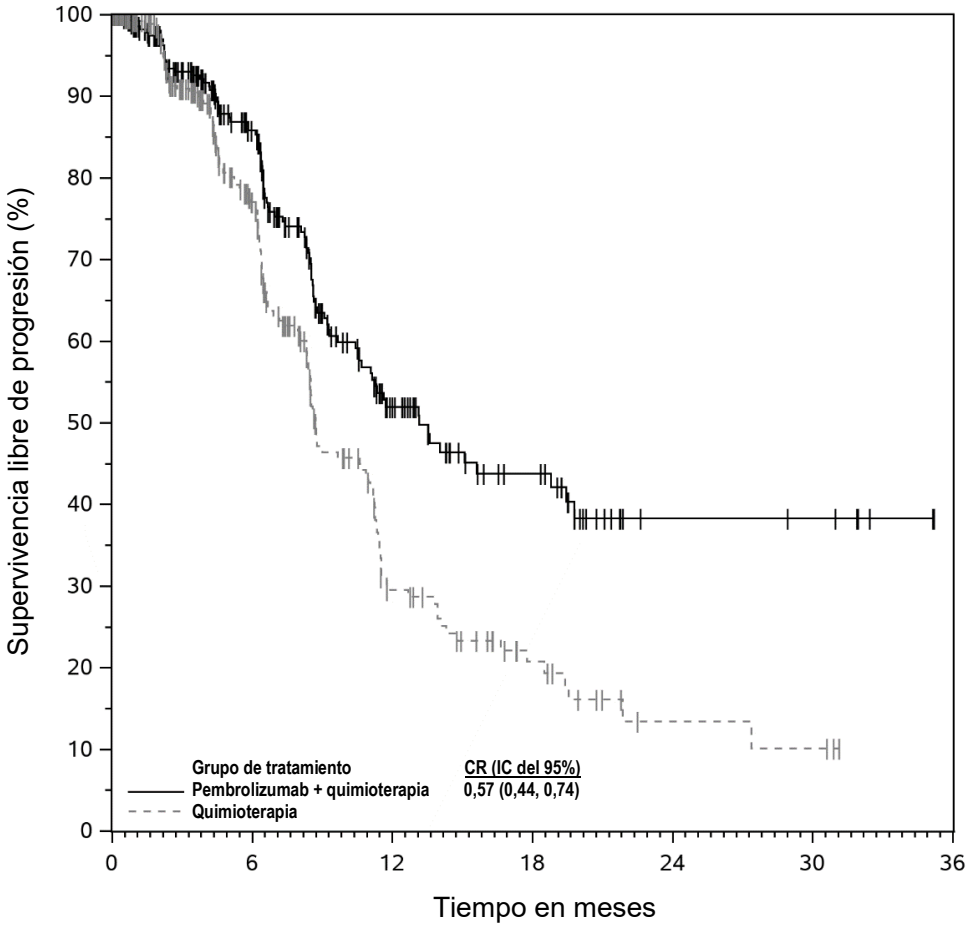
* Quimioterapia (paclitaxel y carboplatino)
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada (comparado con un límite alfa de 0,00207 para dMMR y 0,00116 para pMMR)
¶ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas
NA = no alcanzada

Figura 44. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el ensayo KEYNOTE-868 (NRG-GY018) en la población dMMR



Número con riesgo							
Pembrolizumab + quimioterapia	110	85	45	24	10	9	2
Quimioterapia	112	69	25	9	4	3	0

Figura 45. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el ensayo KEYNOTE-868 (NRG-GY018) en la población pMMR



Número con riesgo							
Pembrolizumab + quimioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Quimioterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: ensayo controlado del tratamiento de combinación en pacientes con CE avanzado tratadas previamente con quimioterapia sistémica

La eficacia de pembrolizumab en combinación con lenvatinib se investigó en el ensayo KEYNOTE-775, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo llevado a cabo en pacientes con CE avanzado que habían sido tratadas previamente con al menos un tratamiento de quimioterapia basado en platino en cualquier contexto, incluidos los contextos del tratamiento neoadyuvante y adyuvante. Las participantes podían haber recibido hasta 2 tratamientos con platino en total, siempre que uno fuera administrado en el contexto del tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Se excluyó del ensayo a las pacientes con sarcoma endometrial, carcinosarcoma, fístula preexistente de Grado ≥ 3, presión arterial no controlada (> 150/90 mmHg), insuficiencia o acontecimiento cardiovascular significativo dentro de los 12 meses previos o las pacientes que tenían enfermedad autoinmune activa o un problema médico que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado del sistema de reparación de apareamientos erróneos (por sus siglas en inglés, dMMR o pMMR [deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o sistema de reparación idónea de apareamientos erróneos]) utilizando una prueba validada de IHQ. El estrato pMMR se estratificó a su vez según el estado funcional ECOG, la región geográfica y los antecedentes de radiación pélvica. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.

- tratamiento de elección del investigador consistente en doxorrubicina 60 mg/m^2 cada 3 semanas o paclitaxel 80 mg/m^2 cada semana, 3 semanas de tratamiento/1 semana sin tratamiento.

El tratamiento con pembrolizumab y lenvatinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 verificada mediante RCIE, toxicidad inaceptable o, para pembrolizumab, hasta un máximo de 24 meses. Se permitió la administración del tratamiento del ensayo después de la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST si el investigador responsable del tratamiento consideraba que la paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento se toleraba. Un total de 121/411 (29%) de las pacientes tratadas con pembrolizumab y lenvatinib, recibieron tratamiento del ensayo de forma continuada más allá de la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST. La mediana de duración del tratamiento tras la progresión fue de 2,8 meses. Se realizó una evaluación del estado tumoral cada 8 semanas.

Se incluyeron un total de 827 pacientes que fueron aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con lenvatinib (n=411) o, a elección del investigador, a doxorrubicina (n=306) o a paclitaxel (n=110). Las características basales de estas pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 30 a 86), 50% de edad igual o superior a 65 años; 61% de raza blanca, 21% de raza asiática y 4% de raza negra; estado funcional ECOG de 0 (59%) o 1 (41%) y un 84% con estado tumoral pMMR y un 16% con estado tumoral dMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), mixto (5%) y otros (3%). Las 827 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para el CE: el 69% había recibido un tratamiento, el 28% había recibido dos y el 3% había recibido tres o más tratamientos sistémicos previos. El 37% de las pacientes había recibido sólo tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP (evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1). Las variables secundarias de eficacia incluyeron la TRO, evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. En el análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP. El análisis final preespecificado para la SG con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional correspondientes al análisis intermedio (mediana de seguimiento total de 14,7 meses [rango: 0,3 a 43,0 meses]) se realizó sin ajuste de comparaciones múltiples. Los resultados de eficacia por subgrupos de MMR fueron coherentes con los resultados globales del ensayo. Los resultados de la SLP, la TRO y la duración de la respuesta en el análisis intermedio y los resultados de la SG en el análisis final se resumen en la Tabla 47. Las curvas de Kaplan-Meier para los análisis final de la SG e intermedio de la SLP se muestran en las Figuras 46 y 47, respectivamente.

Tabla 47. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-775

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Lenvatinib n=411	Quimioterapia* n=416
SG		
Número de pacientes con acontecimiento (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediana en meses (IC del 95%)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,65 (0,55, 0,77)	
Valor de pÞ	< 0,0001	
SLPß		
Número de pacientes con acontecimiento (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediana en meses (IC del 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valor de p‡	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetivaß		
% de TRO§ (IC del 95%)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	25%	12%
Valor de p¶	< 0,0001	
Duración de la respuestaß		
Mediana en meses # (rango)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

* Doxorrubicina o paclitaxel

† Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado

Þ Valor de p unidireccional nominal para el análisis final basado en la prueba de orden logarítmico estratificada. En el análisis intermedio preespecificado de la SG con una mediana de seguimiento de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la SG comparando la combinación de pembrolizumab y lenvatinib con quimioterapia (HR: 0,62 [IC del 95%: 0,51, 0,75] valor de p < 0,0001)

ß En el análisis intermedio preespecificado

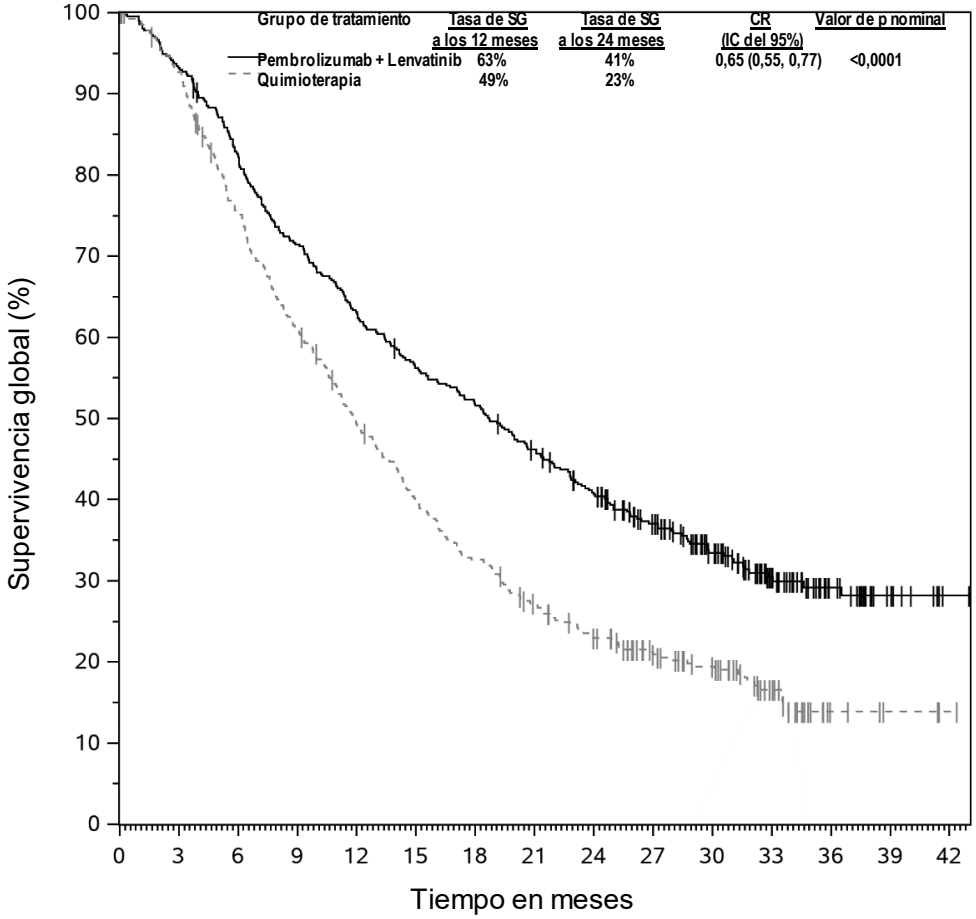
‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

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

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de MMR, estado funcional ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación pélvica

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

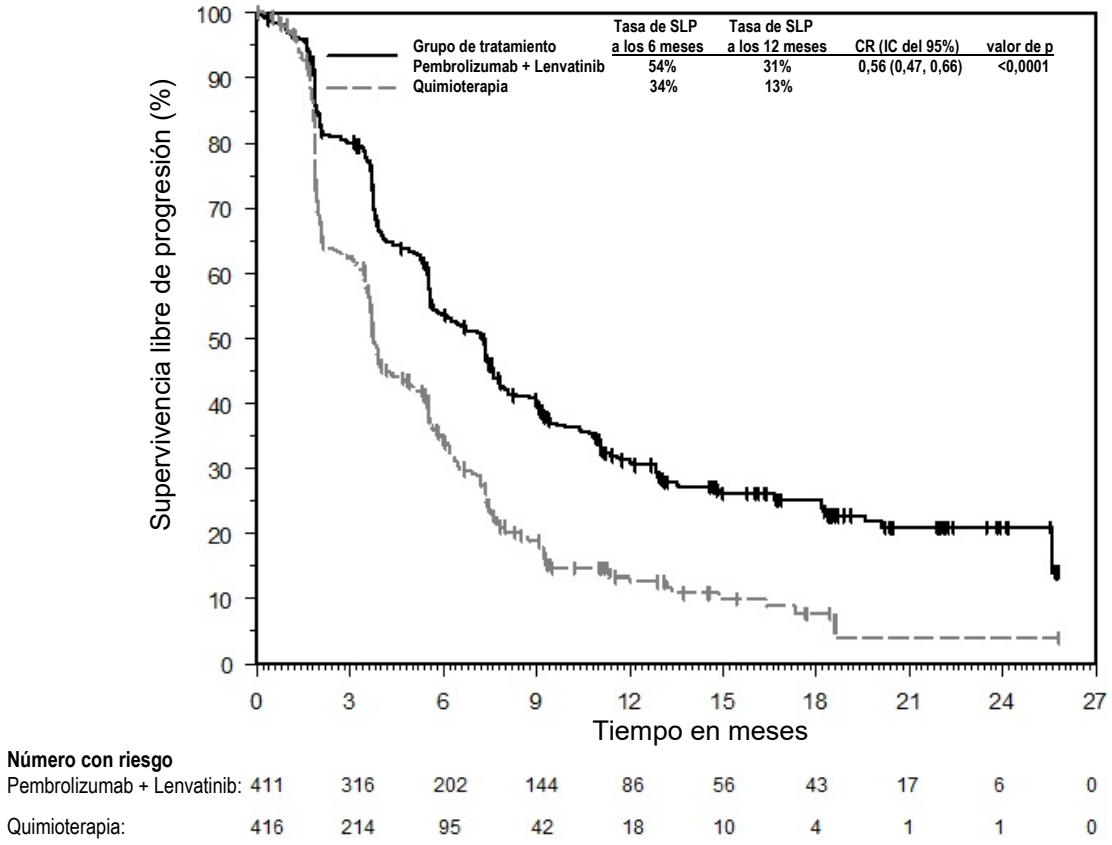
Figura 46. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-775 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Quimioterapia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Figura 47. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-775 (población con intención de tratar)



Cáncer de cuello uterino

KEYNOTE-A18: ensayo controlado del tratamiento en combinación con CRT en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado

La eficacia de pembrolizumab en combinación con cisplatino y radioterapia de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés) seguida de braquiterapia (BT, por sus siglas en inglés) se investigó en el ensayo KEYNOTE-A18, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 1 060 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que no habían recibido previamente ninguna cirugía definitiva, radiación o tratamiento sistémico para el cáncer de cuello uterino. Según el sistema de estadificación de FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) de 2014, hubo 601 pacientes con estadio III - IVA (afectación tumoral de la vagina inferior con o sin extensión a la pared lateral pélvica o hidronefrosis/riñón no funcional o que se ha extendido a los órganos pélvicos adyacentes) con o sin afectación ganglionar, y 459 pacientes con estadio IB2 - IIB según FIGO 2014 (lesiones tumorales > 4 cm o lesiones clínicamente visibles que se han extendido más allá del útero pero no han alcanzado la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina) con afectación ganglionar. Se excluyeron las pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por tipo de EBRT planificada (radioterapia de intensidad modulada [IMRT, por sus siglas en inglés] o arcoterapia volumétrica modulada [VMAT, por sus siglas en inglés] frente a no IMRT y no VMAT), estadio en el cribado del cáncer de cuello uterino (estadio IB2 - IIB frente a estadio III - IVA según FIGO 2014) y dosis de radioterapia total planificada ([dosis EBRT + BT] de < 70 Gy frente a ≥ 70 Gy por dosis equivalente [dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (EQD2, por sus siglas en inglés)]. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los 2 grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (5 ciclos) al mismo tiempo que cisplatino 40 mg/m^2 por vía intravenosa una vez a la semana (5 ciclos, se podría administrar

una sexta perfusión 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) al mismo tiempo que cisplatino 40 mg/m^2 por vía intravenosa una vez a la semana (5 ciclos, se podría administrar una sexta perfusión 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 progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 determinada por el investigador o toxicidad inaceptable. La valoración del estado tumoral se realizó cada 12 semanas durante los dos primeros años, cada 24 semanas el tercer año y a continuación, anualmente.

Entre las 601 pacientes con enfermedad en estadio III - IVA según FIGO 2014 incluidas en el ensayo KEYNOTE-A18, las características basales fueron: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 87), 16% de 65 años o más; 36% de raza blanca, 1% de raza negra, 34% de raza asiática, 38% hispanas o latinas; 68% con un estado funcional ECOG de 0 y 32% con un estado funcional ECOG de 1; 93% con una CPS ≥ 1; 71% tenía ganglios linfáticos pélvicos positivos y/o paraaórticos positivos, 29% no tenía ganglios linfáticos pélvicos ni paraaórticos positivos, 86% EBRT IMRT o VMAT, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). El ochenta y cuatro por ciento de las pacientes tenía carcinoma de células escamosas y el 16% tenía histología no escamosa.

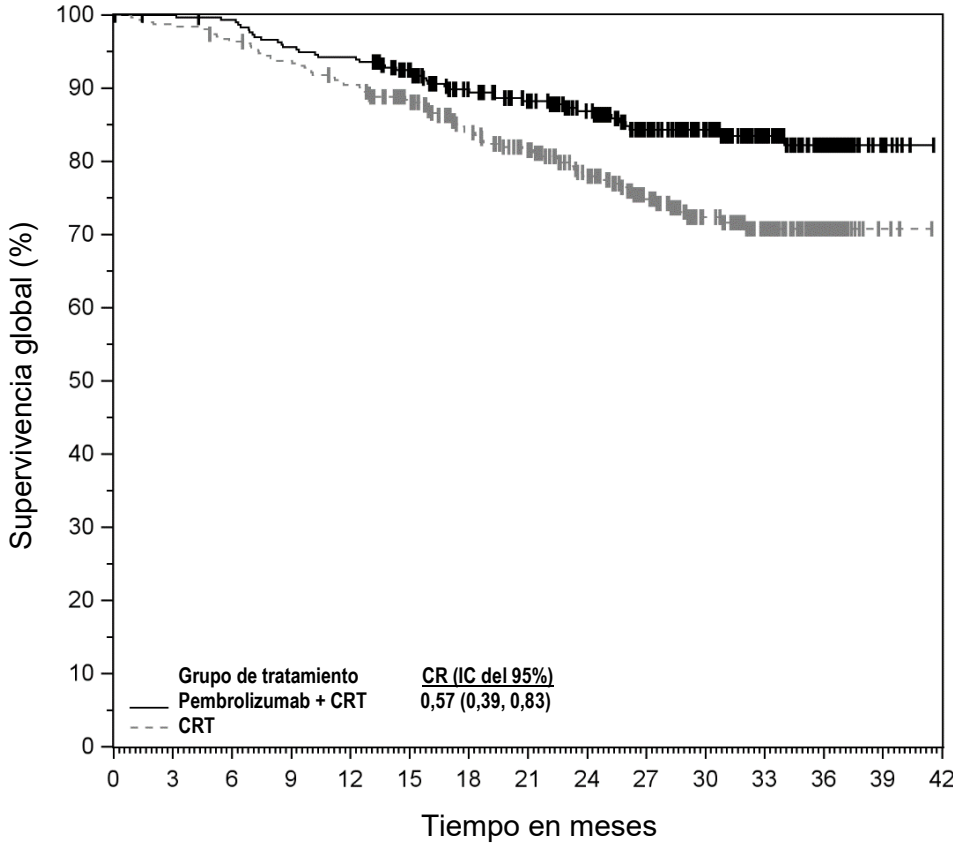
Las variables primarias de eficacia fueron la SLP (evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 o confirmación histopatológica) y la SG. El ensayo demostró mejorías estadísticamente significativas de la SLP [0,70 (IC del 95% 0,55, 0,89; valor de p 0,0020)] del primer análisis intermedio preespecificado y de la SG [0,67 (IC del 95% 0,50, 0,90; valor de p 0,0040)] del segundo análisis intermedio preespecificado, en la población global de pacientes aleatorizadas a pembrolizumab con CRT comparado con placebo con CRT. La Tabla 48 resume las variables primarias de eficacia del segundo análisis intermedio preespecificado en las pacientes con enfermedad en estadio III - IVA según FIGO 2014 con una mediana de seguimiento de 26,6 meses (rango: 0,9 a 41,7 meses). Las Figuras 48 y 49 muestran respectivamente, las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP de acuerdo a este análisis en las pacientes con enfermedad en estadio III - IVA según FIGO 2014.

Tabla 48. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-A18 en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III - IVA según FIGO 2014

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas con CRT n=296**	**Placebo con CRT n=305**
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	43 (15%)	73 (24%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,57 (0,39, 0,83)	
SLP evaluada por el investigador		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	79 (27%)	125 (41%)
Mediana en meses (IC del 95%)	NA (NA, NA)	NA (26,3, NA)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,57 (0,43, 0,76)	

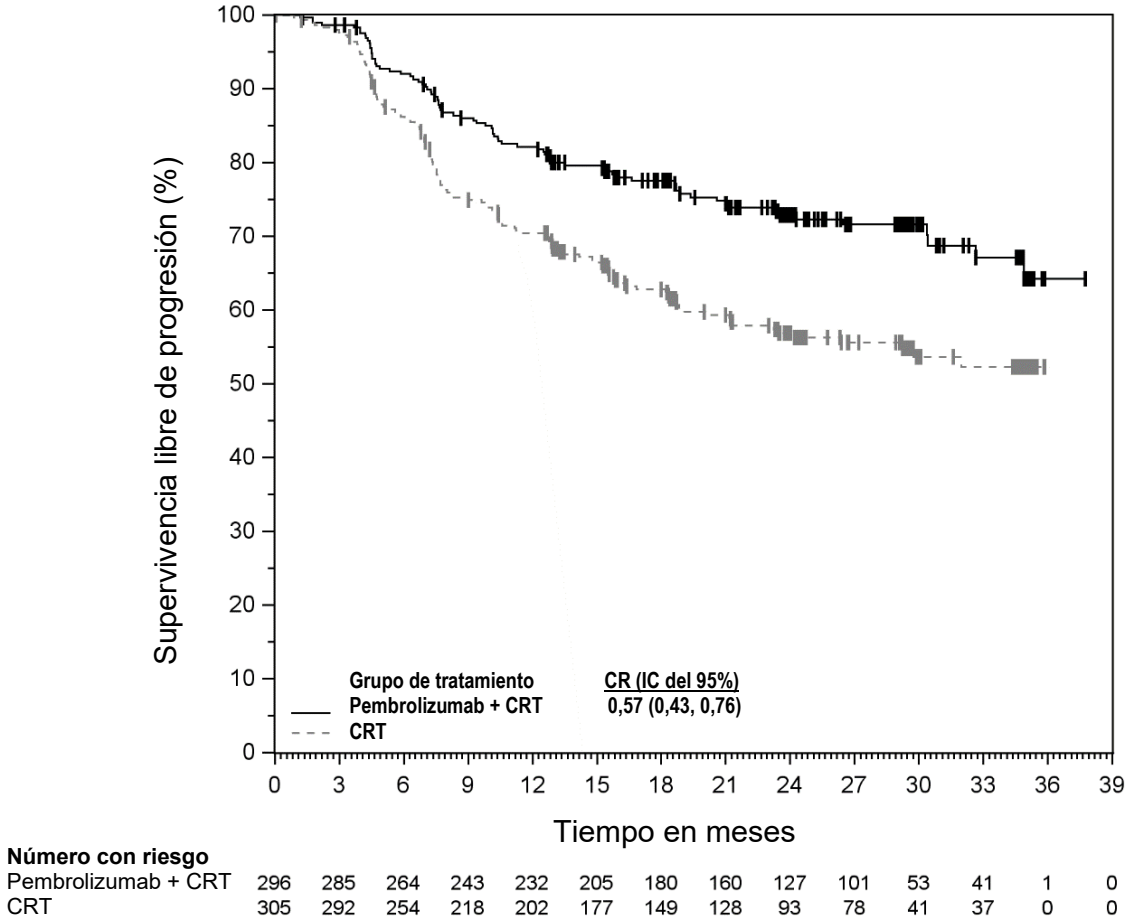
* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado
CRT = Quimiorradioterapia
NA = no alcanzada

Figura 48. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-A18 en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III - IVA según FIGO 2014



Número con riesgo															
Pembrolizumab + CRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0
CRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0

Figura 49. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-A18 en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III - IVA según FIGO 2014



KEYNOTE-826: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

La eficacia de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en el ensayo KEYNOTE-826, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 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 al mismo tiempo como agente radiosensibilizante. Las pacientes se incluyeron con independencia del estado de la expresión tumoral de PD-L1. Se excluyeron las pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento o un problema médico que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado metastásico en el diagnóstico inicial, la decisión del investigador para usar bevacizumab y la expresión de PD-L1 (CPS < 1 frente a CPS 1 a < 10 frente a CPS ≥ 10). Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo de tratamiento 1: pembrolizumab 200 mg más quimioterapia con o sin bevacizumab
- Grupo de tratamiento 2: placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab

El investigador seleccionó una de las siguientes cuatro pautas de tratamiento antes de la aleatorización:

1. Paclitaxel 175 mg/m^2 + cisplatino 50 mg/m^2
2. Paclitaxel 175 mg/m^2 + cisplatino 50 mg/m^2 + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatino AUC 5 mg/ml/min

4. Paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatino AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa. Todos los tratamientos del ensayo se administraron el Día 1 de cada ciclo de 3 semanas de tratamiento. Cisplatino pudo ser administrado el Día 2 de cada ciclo de 3 semanas de tratamiento. La opción de usar bevacizumab fue a elección del investigador antes de la aleatorización. El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad, definida según los criterios RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Se permitió continuar la administración de pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si la paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Se realizó la evaluación del estado tumoral a la semana 9 y luego cada 9 semanas durante el primer año, seguido posteriomente por la evaluación cada 12 semanas.

De las 617 pacientes incluidas, 548 pacientes (89%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Entre estas 548 pacientes incluidas con tumores que expresaban PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las características basales de estas 548 pacientes fueron: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16% de edad igual o superior a 65 años; 59% de raza blanca, 18% de raza asiática y 1% de raza negra; 37% hispanas o latinas; 56% y 43% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; 63% recibieron bevacizumab como tratamiento del ensayo; 21% con adenocarcinoma y 5% con histología adenoescamosa; para pacientes con enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis a distancia, 39% solo habían recibido quimiorradiación previa y 17% habían recibido quimiorradiación previa más cirugía.

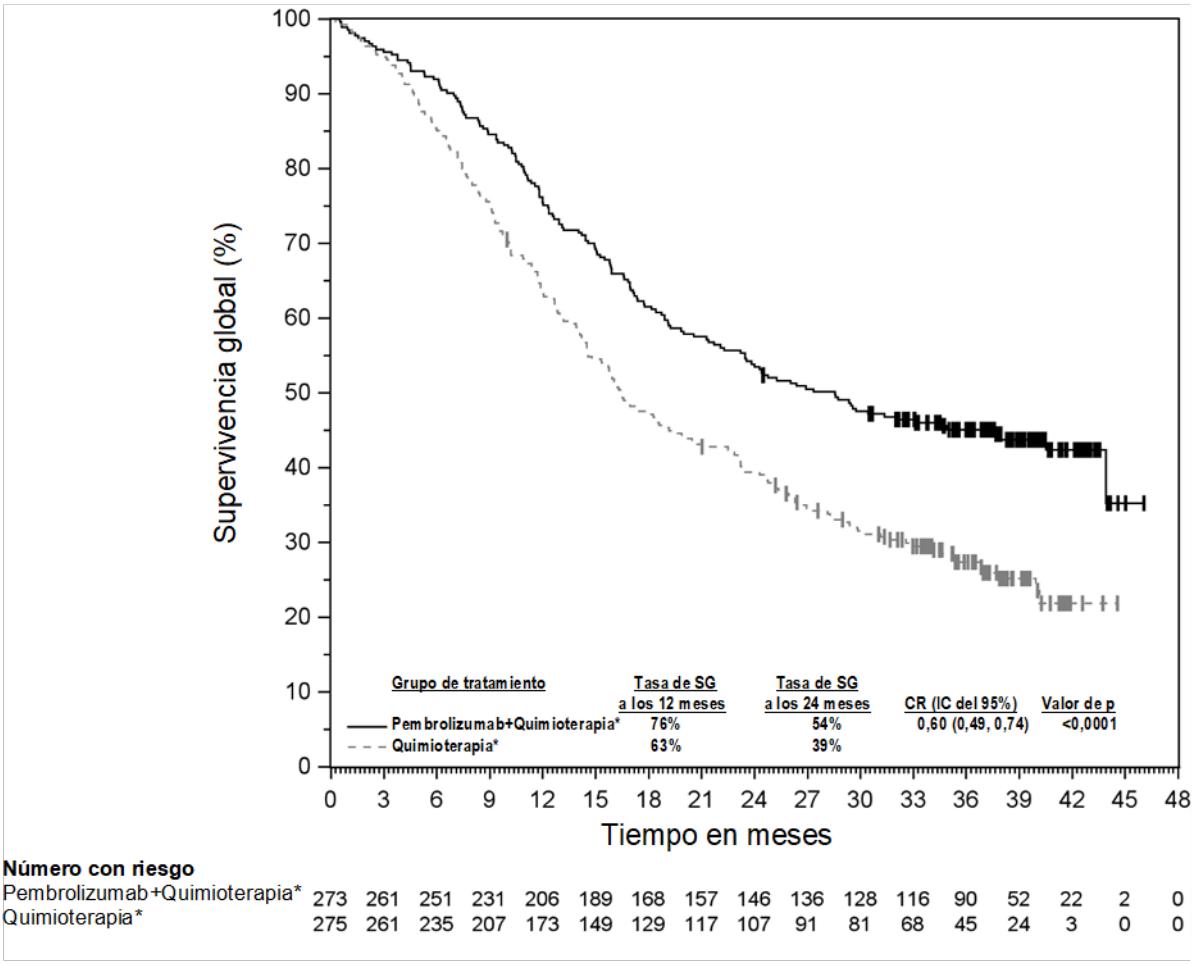
Las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1. En un análisis intermedio preespecificado, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0,64; IC del 95% 0,50, 0,81; valor de p = 0,0001) y la SLP (HR 0,62; IC del 95% 0,50, 0,77; valor de p < 0,0001) para pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 aleatorizadas a pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab comparado con placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. El ensayo también demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en la población total. La Tabla 49 resume las variables primarias de eficacia en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 en el ensayo KEYNOTE-826 en el análisis final con una mediana de seguimiento de 21,3 meses. Las Figuras 50 y 51 muestran las curvas Kaplan-Meier para la SG y la SLP basadas en el análisis final.

Tabla 49. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-826 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas más quimioterapia* con o sin bevacizumab n=273	Placebo más quimioterapia* con o sin bevacizumab n=275
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	153 (56%)	201 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	28,6 (22,1, 38,0)	16,5 (14,5, 20,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,60 (0,49, 0,74)	
Valor de p‡	< 0,0001	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	171 (63%)	220 (80%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10,5 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)† (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,71)	
Valor de p‡	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
% de TRO¶ (IC del 95%)	69% (63, 74)	51% (45, 57)
Respuesta completa	26%	15%
Respuesta parcial	43%	36%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	19,2 (1,3+, 40,9+)	10,4 (1,5+, 40,7+)
% con duración ≥ 12 meses#	56	45
% con duración ≥ 24 meses#	48	30

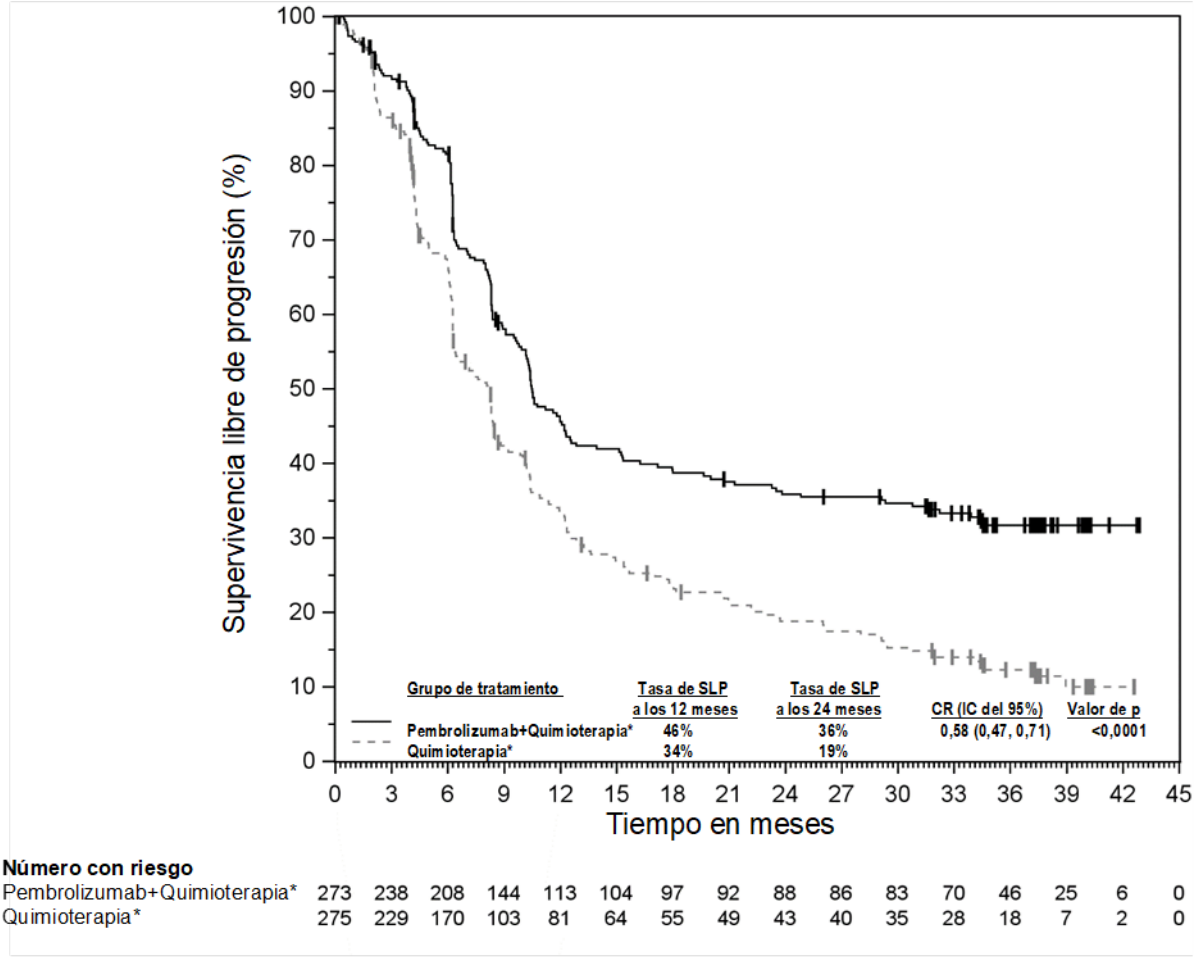
* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
‡ Valor de p nominal basado en la prueba de orden logarítmico
¶ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas
# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 50. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-826 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

Figura 51. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-826 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)
KEYNOTE-811: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento previo

La eficacia de pembrolizumab en combinación con trastuzumab más quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-811, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 positivo avanzado con independencia del estado de la expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico en los últimos 2 años o con una enfermedad que requiriera inmunosupresión.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), tratamiento de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y por región geográfica (Europa/Israel/Norteamérica/Australia, Asia o Resto del Mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del ensayo, excepto capecitabina oral, se administraron mediante perfusión intravenosa en ciclos de tratamiento cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en los ciclos posteriores, seguido de una combinación de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m^2 un máximo de 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m^2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m^2 hasta

6-8 ciclos y capecitabina 1 000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días (CAPOX), a elección del investigador. Pembrolizumab se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en los ciclos posteriores, seguido de una combinación de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m^2 un máximo de 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m^2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m^2 hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1 000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días (CAPOX), a elección del investigador. Placebo se administró antes de trastuzumab y quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con pembrolizumab, trastuzumab y quimioterapia o placebo, trastuzumab y quimioterapia continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST v1.1, determinada mediante RCIE, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas.

Entre los 698 pacientes aleatorizados del ensayo KEYNOTE-811, 594 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales de los 594 pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 85), 43% de 65 años o más; 80% varones; 63% de raza blanca, 33% de raza asiática y 0,7% de raza negra; 42% con estado funcional ECOG de 0 y 58% con estado funcional ECOG de 1. El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 2% tenían enfermedad localmente avanzada irresecable. El noventa y cinco por ciento (n=562) tenían tumores no MSI-H, el 1% (n=8) tenían tumores MSI-H y en el 4% (n=24) se desconocía el estado. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Las variables primarias de eficacia fueron la SLP basada en RCIE usando los criterios RECIST 1.1 y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la duración de la respuesta basada en RCIE usando los criterios RECIST 1.1. En el segundo análisis intermedio en la población total, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (HR 0,72; IC del 95% 0,60, 0,87; valor de p 0,0002) en los pacientes aleatorizados en el grupo de pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia comparado con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. En este análisis intermedio, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG. La mediana de seguimiento fue 15,4 meses (rango: 0,3 a 41,6 meses). En el primer análisis intermedio realizado en los primeros 264 pacientes aleatorizados en la población total (133 pacientes en el grupo pembrolizumab y 131 en el grupo placebo), se observó una mejora estadísticamente significativa en la TRO (74,4% frente a 51,9%, que representa un 22,7% de diferencia en la TRO, [IC del 95%: 11,2, 33,7]; valor de p 0,00006).

La Tabla 50 resume los resultados principales de eficacia en el segundo análisis intermedio para el subgrupo preespecificado de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 y las Figuras 52 y 53 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG.

Tabla 50. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-811 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)

Variable	Pembrolizumab trastuzumab y quimioterapia n=298	Placebo trastuzumab y quimioterapia n=296
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	199 (67%)	215 (73%)
Mediana en meses (IC del 95%)	10,8 (8,5, 12,5)	7,2 (6,8, 8,4)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,7 (0,58, 0,85)	
Valor de p†	0,0001	
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	167 (56%)	183 (62%)
Mediana en meses (IC del 95%)	20,5 (18,2, 24,3)	15,6 (13,5, 18,6)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,79 (0,64, 0,98)	
Valor de p†	0,0143	
Tasa de respuesta objetiva		
TRO‡ % (IC del 95%)	73% (67,7, 78,1)	58% (52,6, 64,1)
Respuesta completa	14%	10%
Respuesta parcial	59%	49%
Valor de p#	0,00008	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	11,3 (1,1+, 40,1+)	9,5 (1,4+, 38,3+)
% con duración ≥ 6 meses¶	75%	67%
% con duración ≥ 12 meses¶	49%	41%

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado

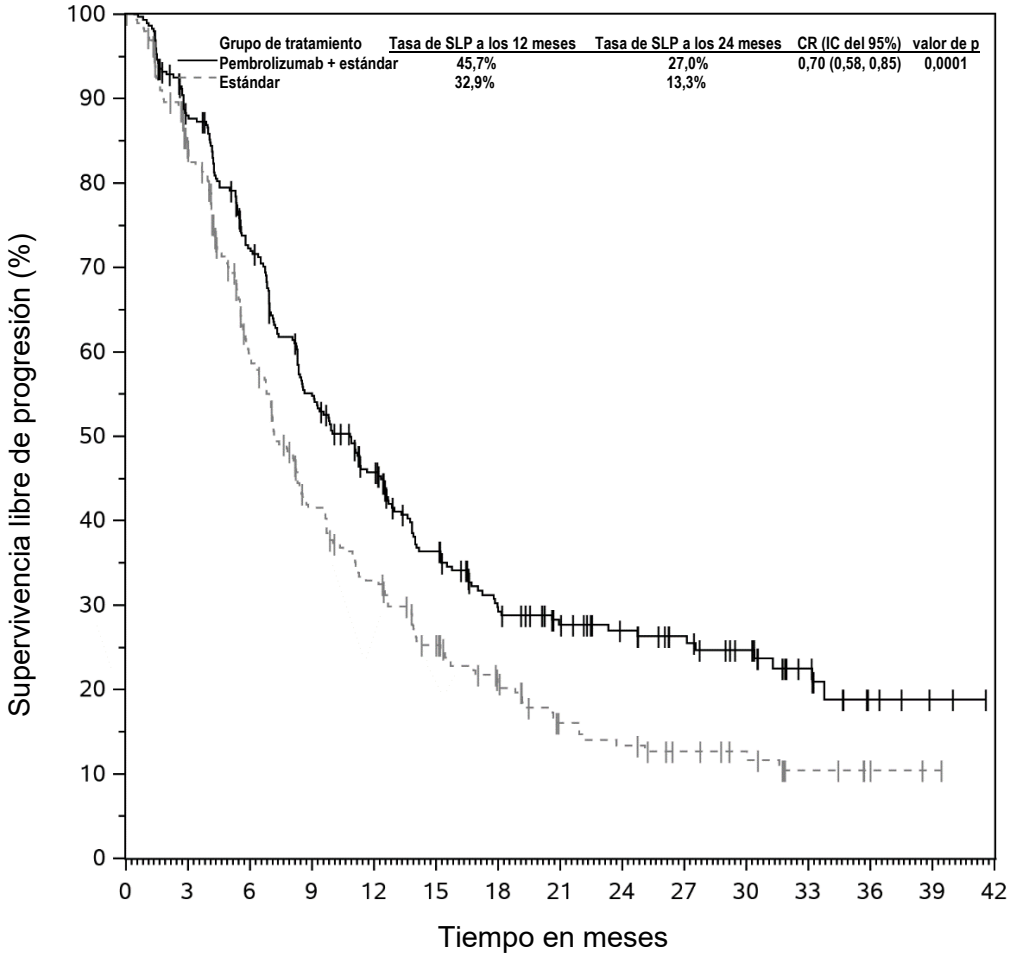
† Valor de p nominal basado en la prueba de orden logarítmico no estratificada; no se realizaron pruebas formales en pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

Valor de p nominal basado en el método de Miettinen y Nurminen no estratificado; no se realizaron pruebas formales en pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

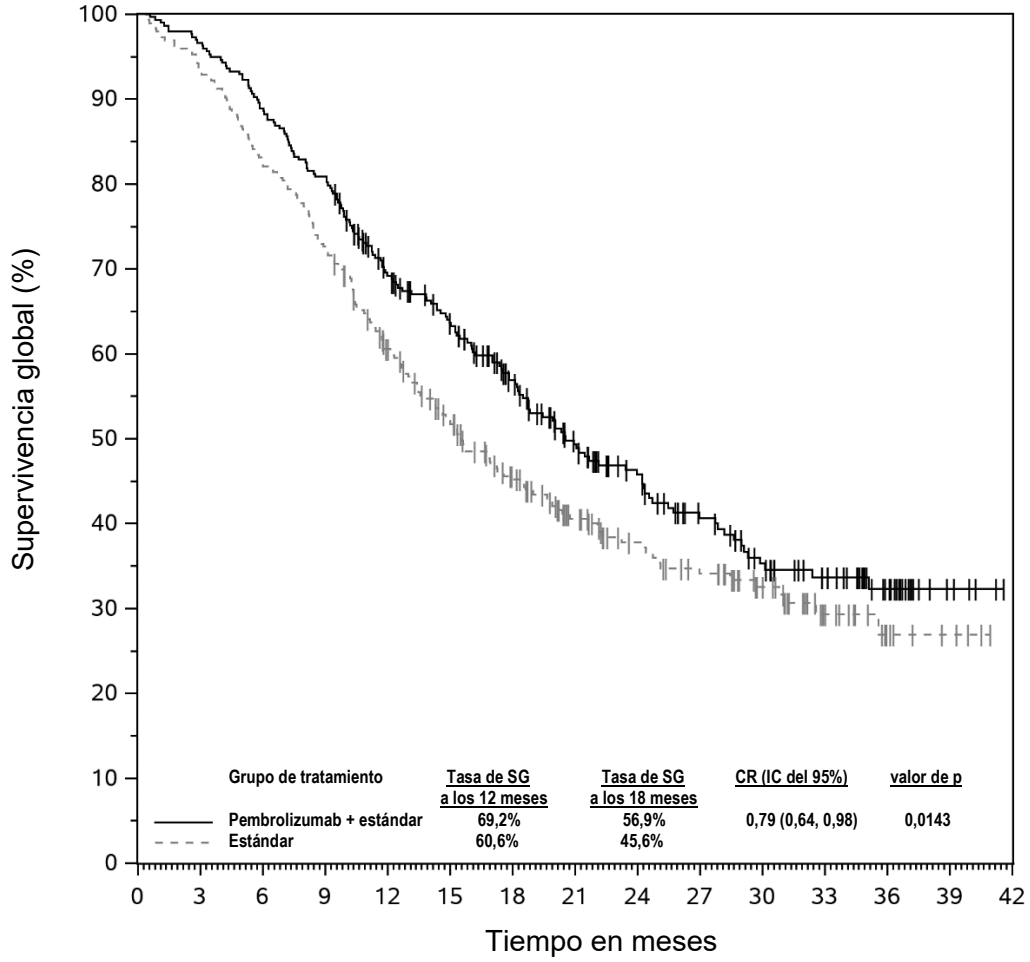
Figura 52. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-811 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)



Número con riesgo

Pembrolizumab + estándar	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
Estándar	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Figura 53. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-811 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-859: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento previo

La eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-859, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 1 579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER-2 negativo avanzado con independencia del estado de la expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. Se permitió el tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante previo si se finalizó al menos 6 meses antes de la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico en los últimos 2 años, con una enfermedad que requiriera inmunosupresión o pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunitario.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), tratamiento de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y por región geográfica (Europa/Israel/Norteamérica/Australia, Asia o Resto del Mundo).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del ensayo, excepto capecitabina oral, se administraron mediante perfusión intravenosa en ciclos de tratamiento cada 3 semanas:

- Pembrolizumab 200 mg, una combinación de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m^2 y 5-FU 800 mg/m^2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m^2 y capecitabina 1 000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días (CAPOX) hasta 35 ciclos, a elección del investigador. La duración del tratamiento con cisplatino u oxaliplatino podría limitarse a 6 ciclos según las recomendaciones locales del país. Pembrolizumab se administró antes de quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.
- Placebo, una combinación de quimioterapia de cisplatino 80 mg/m^2 y 5-FU 800 mg/m^2/día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m^2 y capecitabina 1 000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días (CAPOX) hasta 35 ciclos, a elección del investigador. La duración del tratamiento con cisplatino u oxaliplatino podría limitarse a 6 ciclos según las recomendaciones locales del país. Placebo se administró antes de quimioterapia el Día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con pembrolizumab y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST v1.1, determinada mediante RCIE, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se realizó la evaluación del estado tumoral cada 6 semanas.

Entre los 1 579 pacientes del ensayo KEYNOTE-859, 1 235 (78%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 de acuerdo con el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDx™. Las características basales de los 1 235 pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 24 a 86), 40% de 65 años o más; 70,4% varones; 55,5% de raza blanca; 33,1% de raza asiática; 36,5% con estado funcional ECOG de 0 y 63,5% con estado funcional ECOG de 1. El noventa y seis por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 4% tenían enfermedad localmente avanzada irresecable. El cinco por ciento (n=66) tenían tumores MSI-H. El ochenta y seis por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la SLP, la TRO y la duración de la respuesta basada en RCIE usando los criterios RECIST 1.1.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0,78; IC del 95% 0,70, 0,87; valor de p < 0,0001), la SLP (HR 0,76; IC del 95% 0,67, 0,85; valor de p < 0,0001) y la TRO (51% [IC del 95% 47,7, 54,8] frente a 42% [IC del 95% 38,5, 45,5]; valor de p 0,00009) en los pacientes aleatorizados en el grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia en la población total. La mediana de seguimiento fue 12 meses (rango: 0,1 a 45,9 meses). La Tabla 51 resume los resultados principales de eficacia para el subgrupo preespecificado de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 y las Figuras 54 y 55 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP.

Tabla 51. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes con expresión PD-L1(CPS ≥ 1)

Variable	Pembrolizumab Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino n=618	Placebo Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino n=617
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana en meses [*] (IC del 95%)	13,0 (11,6, 14,2)	11,4 (10,5, 12,0)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[†] (IC del 95%)	0,74 (0,65, 0,84)	
Valor de p[‡]	< 0,0001	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana en meses [*] (IC del 95%)	6,9 (6,0, 7,2)	5,6 (5,4, 5,7)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)[†] (IC del 95%)	0,72 (0,63, 0,82)	
Valor de p[‡]	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
TRO[§] (IC del 95%)	52% (48,1, 56,1)	43% (38,7, 46,6)
Respuesta completa	10%	6%
Respuesta parcial	42%	37%
Valor de p[¶]	0,00041	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses[*] (rango)	8,3 (1,2+, 41,5+)	5,6 (1,3+, 34,2+)
% con duración ≥ 12 meses[*]	41%	26%

[*] Basado en la estimación de Kaplan-Meier
[†] Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
[‡] Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
[§] Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas
[¶] Valor de p unidireccional basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado

Figura 54. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)

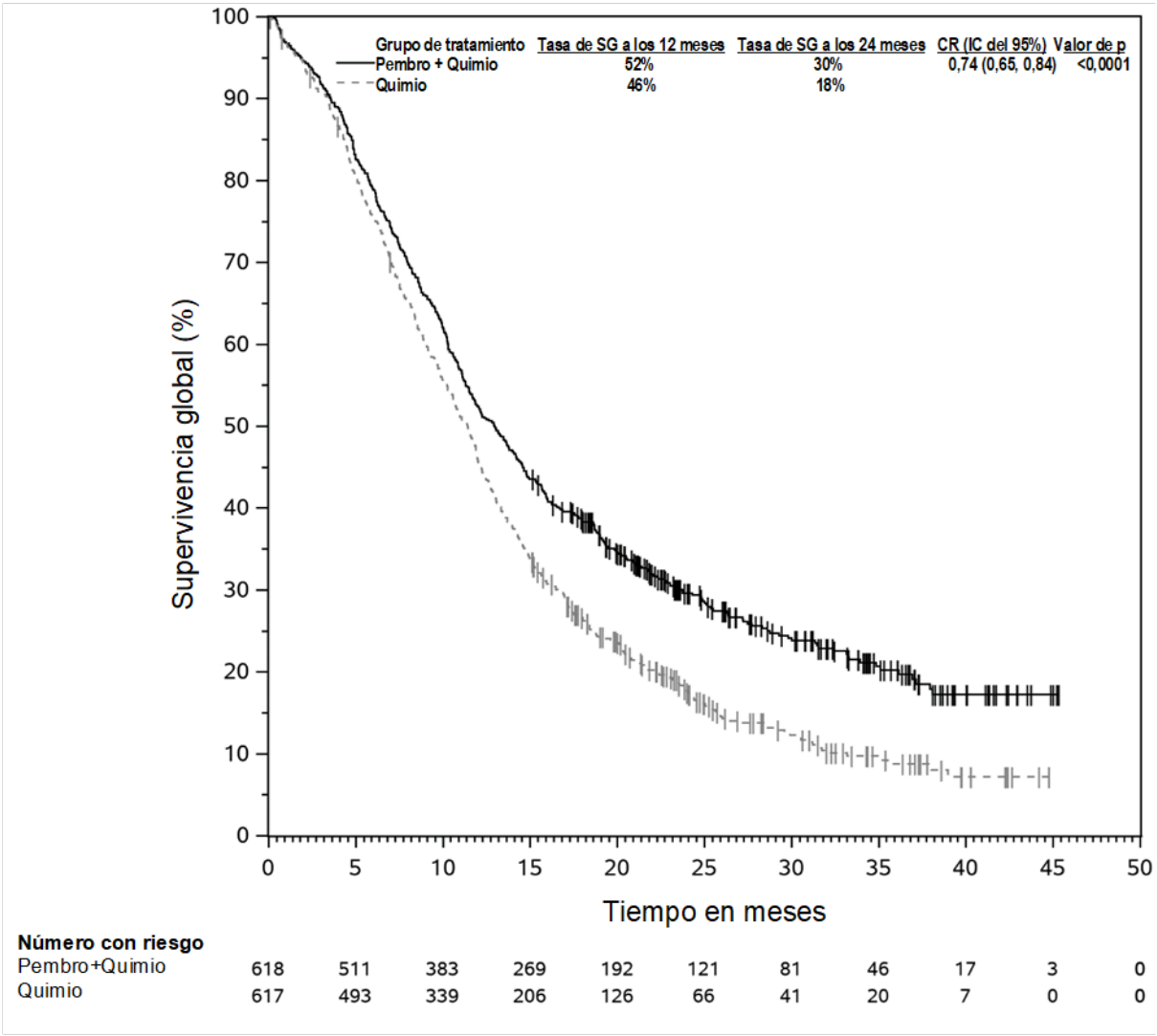
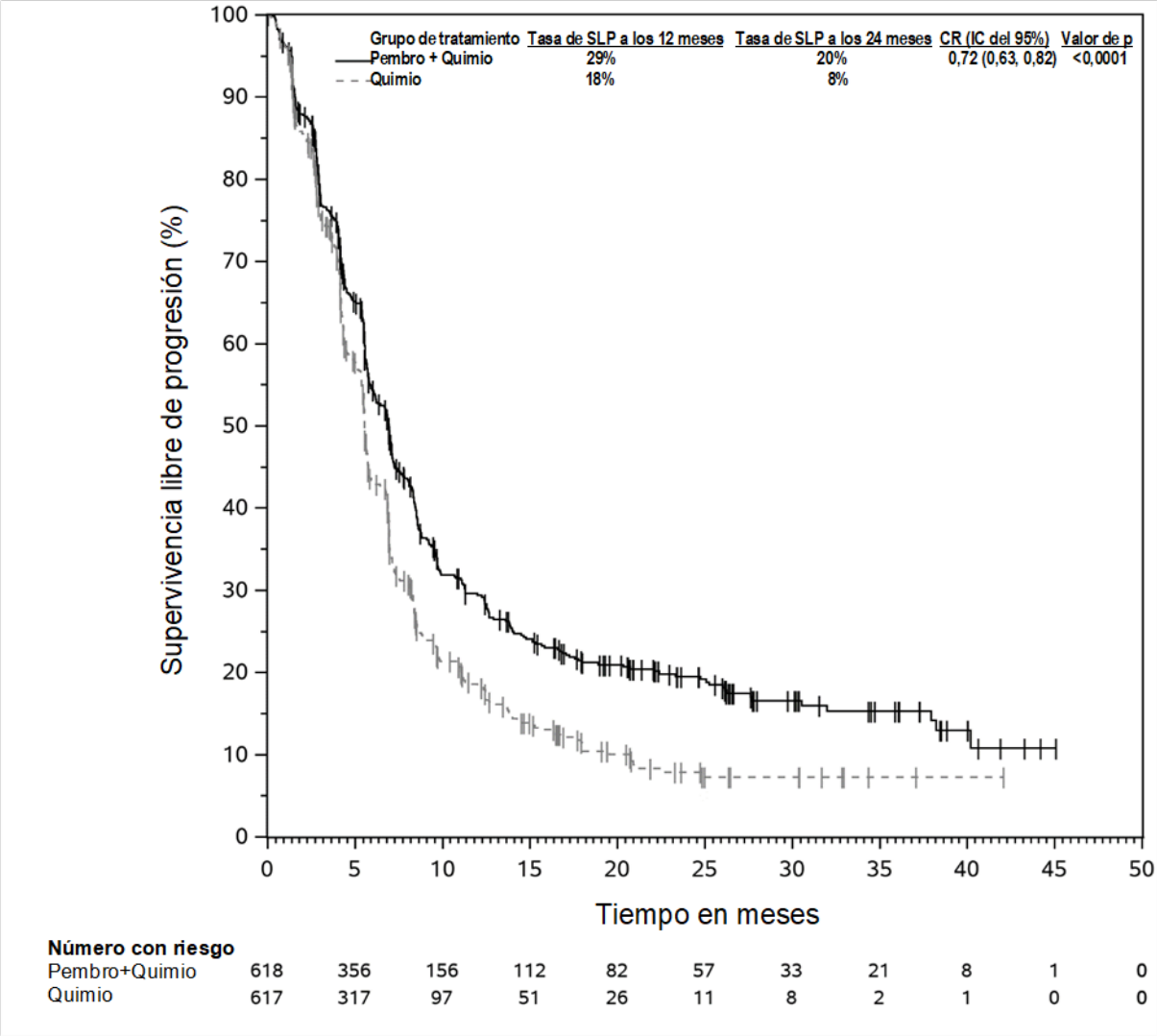


Figura 55. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-859 para pacientes con expresión PD-L1 (CPS ≥ 1)



Se realizó un análisis en el ensayo KEYNOTE-859 en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 1 a < 10 o una CPS ≥ 10 en ambos grupos (ver Tabla 52).

Tabla 52. Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-859

Variable	Tratamiento con pembrolizumab en combinación n=337	Quimioterapia n=345	Tratamiento con pembrolizumab en combinación n=279	Quimioterapia n=272
	CPS ≥ 1 a < 10		CPS ≥ 10	
HR de SG (IC del 95%)	0,83 (0,70, 0,98)*		0,65 (0,53, 0,79)†	
HR de SLP (IC del 95%)	0,83 (0,70, 0,99)*		0,62 (0,51, 0,76)†	
TRO§ (IC del 95%)	45% (39,7, 50,6)	42% (37,0, 47,7)	61% (54,6, 66,3)	43% (37,1, 49,1)

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (tratamiento con pembrolizumab en combinación comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (tratamiento con pembrolizumab en combinación comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

§ Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

Carcinoma de vías biliares

KEYNOTE-966: ensayo controlado del tratamiento en combinación en pacientes con CVB localmente avanzado irresecable o metastásico

Se investigó la eficacia de pembrolizumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en el ensayo KEYNOTE-966, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 1 069 pacientes con CVB localmente avanzado irresecable o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo en el contexto de la enfermedad avanzada. Se incluyó a los pacientes con independencia de la expresión tumoral de PD-L1. Los pacientes debían tener niveles de bilirrubina sérica aceptables (≤ 1,5 x LSN o bilirrubina directa ≤ LSN para los participantes con niveles de bilirrubina total > 1,5 × LSN) y cualquier obstrucción biliar clínicamente significativa tuvo que resolverse antes de la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisaran tratamiento sistémico dentro de los 2 años previos o con una enfermedad que precisara inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia frente a regiones fuera de Asia), por enfermedad localmente avanzada frente a metastásica y por lugar de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático).

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

- Pembrolizumab 200 mg el Día 1 más gemcitabina 1 000 mg/m^2 y cisplatino 25 mg/m^2 el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.
- Placebo el Día 1 más gemcitabina 1 000 mg/m^2 y cisplatino 25 mg/m^2 el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas.

Todos los medicamentos del ensayo se administraron mediante perfusión intravenosa. El tratamiento se continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para pembrolizumab, el tratamiento se continuó durante un máximo de 35 ciclos o aproximadamente 24 meses. Para cisplatino, el tratamiento se pudo administrar durante un máximo de 8 ciclos y para gemcitabina, el tratamiento se pudo continuar pasados los 8 ciclos. Se realizó la evaluación del estado tumoral en el momento basal y luego cada 6 semanas durante 54 semanas seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Las características de la población del ensayo fueron mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 85), 47% de 65 años o más; 52% varones; 49% de raza blanca, 46% de raza asiática; 46% con estado funcional ECOG de 0 y 54% con estado funcional ECOG de 1; el 31% de los pacientes tenían antecedentes de infección por hepatitis B y el 3% tenían antecedentes de infección por hepatitis C.

La variable primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia fueron la SLP, la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en el análisis final para los pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con placebo en combinación con quimioterapia. La Tabla 53 resume las variables primarias de eficacia y las Figuras 56 y 57 muestran las curvas Kaplan-Meier para la SLP y la SG basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 11,6 meses (rango: 0,2 a 37,5 meses).

Tabla 53. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-966

Variable	**Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas con gemcitabina/cisplatino n=533**	**Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536**
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,7 (11,5, 13,6)	10,9 (9,9, 11,6)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,83 (0,72, 0,95)	
Valor de p†	0,0034	
SLP		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6,5 (5,7, 6,9)	5,6 (4,9, 6,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,87 (0,76, 0,99)	
Valor de p‡	0,0171	
Tasa de respuesta objetiva		
TRO% (IC del 95%)	29,3% (25,4, 33,3)	28,4% (24,6, 32,4)
Respuesta completa	2,6%	1,7%
Respuesta parcial	26,6%	26,7%
Valor de pα	0,3610	
Duración de la respuesta§ ¶		
Mediana en meses (rango)	8,3 (1,2+, 33,0+)	6,8 (1,1+, 30,0+)
% con duración ≥ 6 meses¶	65%	55%
% con duración ≥ 12 meses¶	38%	27%

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada. El resultado de la SG cumplió el nivel de significancia unidireccional preespecificado de 0,0200

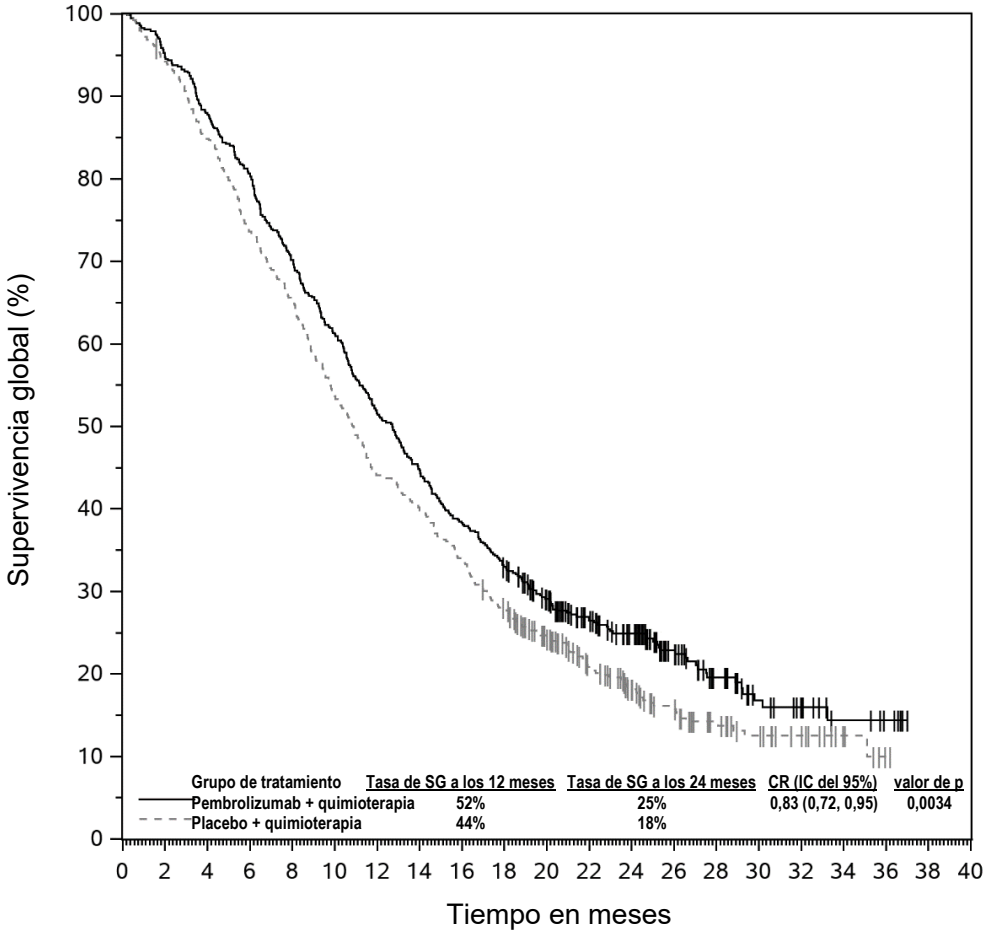
‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada. El resultado de la SLP no cumplió el nivel de significancia unidireccional preespecificado de 0,0125

α Valor de p unidireccional basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado. El resultado de la TRO no cumplió el nivel de significancia unidireccional preespecificado de 0,0125

§ Basado en pacientes con una respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

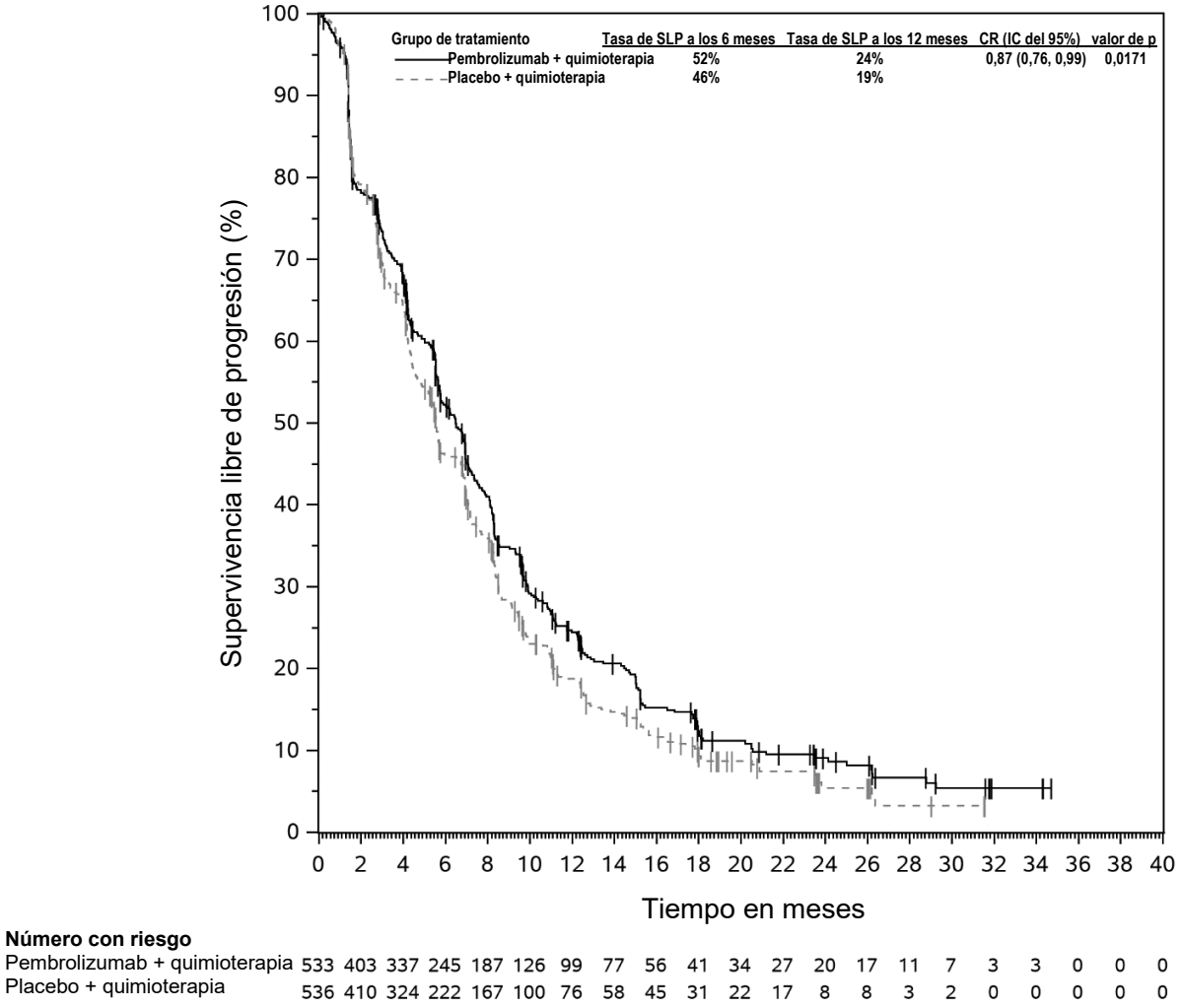
Figure 56. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-966 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab + 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

Figura 57. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-966 (población con intención de tratar)



Población de edad avanzada

En general, no se observaron diferencias en seguridad en pacientes ≥ 75 años comparado con pacientes más jóvenes que recibieron pembrolizumab en monoterapia. De acuerdo con los datos limitados de seguridad en pacientes ≥ 75 años, cuando se administró en combinación con quimioterapia, pembrolizumab mostró una menor tolerabilidad en pacientes ≥ 75 años comparado con pacientes más jóvenes. Para ver los datos de eficacia en pacientes ≥ 75 años, consulte la sección correspondiente de cada indicación.

Población pediátrica

En el ensayo KEYNOTE-051, a 161 pacientes pediátricos (62 niños de 9 meses a menos de 12 años y 99 adolescentes de 12 a 17 años) con melanoma avanzado o tumores sólidos PD-L1 positivos avanzados, en recaída o refractarios o linfoma, se les administró pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Todos los pacientes recibieron pembrolizumab en una mediana de 4 dosis (rango: 1-35 dosis), con 138 pacientes (85,7%) que recibieron pembrolizumab en 2 dosis o más. Los participantes se incluyeron mediante diagnóstico primario entre 28 tipos de tumores. Los tipos de tumores más frecuentes por histología fueron linfoma de Hodgkin (13,7%), glioblastoma multiforme (9,3%), neuroblastoma (6,2%), osteosarcoma (6,2%) y melanoma (5,6%). De los 161 pacientes, 137 fueron incluidos en el ensayo con tumores sólidos, 22 con linfoma de Hodgkin y 2 con otros linfomas. En pacientes con tumores sólidos y otros linfomas, la TRO fue de 5,8%, ningún paciente tuvo una respuesta completa y 8 pacientes (5,8%) tuvieron una respuesta parcial. En la población con linfoma de Hodgkin (n=22), en pacientes de 11 a 17 años, las características basales fueron mediana de edad de 15 años; 64% varones; 68% de raza blanca; 77% tuvo una puntuación

90-100 en la escala de Lansky/Karnofsky y 23% tuvo una puntuación 70-80. El ochenta y seis por ciento tuvo dos o más líneas previas de tratamiento y el 64% tuvo estadio 3 o superior. En estos pacientes pediátricos con LHc, la TRO evaluada mediante RCIE de acuerdo con los criterios de 2007 del IWG fue del 54,5%, 1 paciente (4,5%) tuvo una respuesta completa y 11 pacientes (50,0%) tuvieron una respuesta parcial, y la TRO evaluada mediante los criterios de Lugano de 2014 fue de 63,6%, 4 pacientes (18,2%) tuvieron una respuesta completa y 10 pacientes (45,5%) tuvieron una respuesta parcial. Los datos de los ensayos clínicos en pacientes adolescentes con melanoma son muy limitados y se ha utilizado la extrapolación de los datos en adultos para establecer la eficacia. Entre los 5 participantes adolescentes con melanoma avanzado tratados en el ensayo KEYNOTE-051, ningún paciente tuvo una respuesta completa o parcial y un paciente tuvo enfermedad estable.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con pembrolizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de linfoma de Hodgkin (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2 993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango: de 1 a 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

Absorción
Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

Distribución
De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~6,0 l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

Biotransformación
Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

Eliminación
El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 ml/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 ml/día [CV%: 37%]); esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.

Linealidad/No linealidad
La exposición a pembrolizumab expresada mediante concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis dentro del rango de dosis para la eficacia. Las concentraciones de pembrolizumab en el estado estacionario se alcanzaron a las 16 semanas de la administración repetida con un régimen de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue 2,1 veces mayor. La mediana de las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C_{min}) fue aproximadamente de 22 mcg/ml, a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 29 mcg/ml, a una dosis de 200 mg cada 3 semanas. La mediana del área bajo la curva de concentración-tiempo en el estado estacionario después de 3 semanas ($AUC_{0\text{-}3semanas}$) fue de 794 mcg•día/ml a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 1 053 mcg•día/ml a una dosis de 200 mg cada 3 semanas.

Tras la administración de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con LHc, la mediana observada de la C_{min} en el estado estacionario fue hasta un 40% mayor a la observada en otros tipos de

tumores tratados con la misma dosis; no obstante, el intervalo de las concentraciones mínimas fue similar. No hay diferencias importantes en la mediana de la C_{max} entre LHc y otros tipos de tumores. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad en LHc y otros tipos de tumores, estas diferencias no son clínicamente significativas.

Poblaciones especiales
Se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango: 15-94 años), sexo, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve o moderada y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y el aclaramiento respalda el uso tanto de una dosis fija como de una dosis basada en el peso corporal para proporcionar un control adecuado y similar de la exposición. La exposición a pembrolizumab con una dosis basada en el peso de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes pediátricos (≥ 3 a 17 años) son comparables a las de los adultos con la misma dosis.

Insuficiencia renal
Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada comparado con pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (definida usando los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute de EE.UU.) comparado con los pacientes con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y otro de 6 meses en monos *Cynomolgus* que recibieron dosis intravenosas de 6, 40 o 200 mg/kg de peso corporal una vez a la semana en el estudio de 1 mes y una vez cada dos semanas en el estudio de 6 meses, seguido por un periodo de 4 meses sin tratamiento. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en ambos estudios fue ≥ 200 mg/kg de peso corporal, que produjo exposiciones múltiples de 19 y 94 veces la exposición en seres humanos a dosis de 10 y 2 mg/kg de peso corporal, respectivamente. La exposición múltiple entre el NOAEL y una dosis de 200 mg en seres humanos fue 74.

No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab. La vía PD-1/PD-L1 se piensa que está involucrada en mantener la tolerancia al feto durante el embarazo. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de pérdidas fetales.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales con pembrolizumab. En estudios de toxicología a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos; sin embargo, muchos animales de estos estudios no eran sexualmente maduros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Polisorbato 80 (E-433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
2 años

Después de la preparación para perfusión
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta 42 días entre 2 ºC y 8 ºC o entre 23 ºC y 27 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, se debe utilizar inmediatamente. No se debe congelar la solución diluida. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 7 días entre 2 ºC y 8 ºC, o 12 horas a temperatura ambiente, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si se refrigera, se debe dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 ml de concentrado en un vial de vidrio de tipo I de 10 ml con un tapón de clorobutilo o bromobutilo de color gris y una cápsula de aluminio con una tapa desprendible de color azul oscuro, que contiene 100 mg de pembrolizumab.

Tamaños de envases: uno o dos viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y administración de la perfusión
- No agitar el vial.
- Mantener el vial a temperatura ambiente (a o por debajo de 25 ºC).
- Antes de la dilución, el vial de líquido puede estar fuera de la nevera (temperaturas a o por debajo de 25 ºC) hasta 24 horas.

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Extraer el volumen necesario hasta 4 ml (100 mg) de concentrado y transferirlo a una bolsa para administración intravenosa que contenga 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) o 50 mg/ml de glucosa (5%), para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml. Cada vial contiene un exceso de llenado de 0,25 ml (4,25 ml de contenido total por vial) para asegurar la recuperación de 4 ml de concentrado. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- Si se refrigera, se debe dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso. En la solución diluida se pueden ver partículas proteicas de traslúcidas a blancas. Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, usando un filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- KEYTRUDA es para un solo uso. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1024/002
EU/1/15/1024/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/julio/2015
Fecha de la última renovación: 24/marzo/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.