



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                            |                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                | Pembroria®<br>(Pembrolizumab)                                                                                                                            |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                 | Concentrado para la solución para perfusión IV                                                                                                           |
| <b>Fortaleza:</b>                                          | 25mg/ml                                                                                                                                                  |
| <b>Presentación:</b>                                       | Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro, con 4mL.                                                                                                         |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>       | BIOCAD S.A. San Petersburgo, Rusia.                                                                                                                      |
| <b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b> | 1- BIOCAD S.A., Saint Petersburg, Rusia,<br>Ingrediente farmacéutico activo,<br>Producto terminado<br>2- LLC PK-137, Moscú, Rusia,<br>Producto terminado |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                       | B-26-006-L01                                                                                                                                             |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                               | 30 de enero de 2026                                                                                                                                      |
| <b>Composición:</b>                                        | Cada mL contiene:                                                                                                                                        |
| BCD-201                                                    | 25 mg                                                                                                                                                    |
| Dihidrato de trehalosa                                     |                                                                                                                                                          |
| Glicina                                                    |                                                                                                                                                          |
| Poloxámero 188                                             |                                                                                                                                                          |
| Clorhidrato de histidina monohidrato                       |                                                                                                                                                          |
| Histidina                                                  |                                                                                                                                                          |
| Agua para inyecciones                                      |                                                                                                                                                          |
| <b>Plazo de validez:</b>                                   | 24 meses                                                                                                                                                 |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                      | Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protegido de la luz.                                                                                                 |

### Indicaciones terapéuticas:

#### Melanoma

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o más con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).

Pembroria® en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos y adolescentes de 12 años o más con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que se hayan sometido a resección completa.

#### Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma de pulmón de células no pequeñas que presentan un alto riesgo de recurrencia después de una resección completa y quimioterapia basada en platino.

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón de células no pequeñas metastásico en adultos, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas para EGFR o ALK.

Pembroria®, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón de células no pequeñas no escamosas metastásico en adultos cuyos tumores no tienen mutaciones positivas para EGFR o ALK.

Pembroria®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón de células no pequeñas escamosas metastásico en adultos.

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un TPS  $\geq 1\%$  y que han recibido al menos un régimen de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales EGFR o ALK positivas también deben haber recibido terapia dirigida antes de recibir Pembroria®.

#### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CEC y C)

Pembroria®, como monoterapia o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente metastásico o irresecable en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS  $\geq 50\%$  y que progresan durante o después de la quimioterapia que contiene platino.

#### Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario que han fracasado en el trasplante autólogo de células madre (ASCT) o después de al menos dos terapias previas cuando el ASCT no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma urotelial

Pembroria® en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a recibir quimioterapia con cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ .

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que han recibido quimioterapia previa con platino.

### Carcinoma esofágico

Pembroria®, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidinas, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 10$ .

### Cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o con reparación deficiente de desajustes (dMMR)

#### Cáncer colorrectal

Pembroria® como monoterapia está indicado para adultos con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR en los siguientes ámbitos:

- tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico;
- tratamiento del cáncer colorrectal irresecable o metastásico después de una terapia combinada previa basada en fluoropirimidinas.

#### Cánceres no colorrectales

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores MSI-H o dMMR en adultos con:

- carcinoma endometrial avanzado o recurrente, que presentan progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo con una terapia que contenga platino en cualquier entorno y que no son candidatos para cirugía curativa o radiación;
- cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar irresecable o metastásico, que presentan progresión de la enfermedad durante o después de al menos una terapia previa.

#### Cáncer de cuello uterino

Pembroria®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

### Carcinoma de células renales (CCR)

Pembroria®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos.

Pembroria®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos.

Pembroria® como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma de células renales con mayor riesgo de recurrencia después de una nefrectomía o después de una nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

### Carcinoma endometrial (CE)

Pembroria®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado o recurrente en adultos que presentan progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo con una terapia que contenga platino en cualquier entorno y que no son candidatos para cirugía curativa o radiación.

### Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Pembroria®, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con alto riesgo de recurrencia.

Pembroria®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico localmente recurrente en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 10$  y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

#### Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UEG)

Pembroria®, en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contenga platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado, irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

Pembroria®, en combinación con fluoropirimidina y quimioterapia que contenga platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-negativo, localmente avanzado, irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

#### Carcinoma de las vías biliares (CVB)

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

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

#### **Precauciones:**

Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

##### Evaluación del estado de PD-L1

Al evaluar el estado de PD-L1 del tumor, es importante elegir una metodología robusta y bien validada para minimizar las determinaciones de falsos negativos o falsos positivos.

##### Reacciones adversas inmunomediadas

Se han producido reacciones adversas inmunomediadas, incluidos casos severos y mortales, en pacientes que recibieron Pembroria®. La mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas que ocurrieron durante el tratamiento con Pembroria® fueron reversibles y se controlaron con interrupciones del Pembroria®, administración de corticosteroides y/o

cuidados de apoyo. También se han producido reacciones adversas inmunomediadas después de la última dosis de Pembrolia®. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afecten a más de un sistema corporal.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Dependiendo de la severidad de la reacción adversa, se debe suspender el Pembrolia® y administrar corticosteroides. Tras una mejoría a grado  $\leq 1$ , se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron controlarse con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Se puede reiniciar Pembrolia® dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de Pembrolia® si la reacción adversa se recupera a grado  $\leq 1$  y la dosis de corticosteroides se ha reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pembrolia® en caso de cualquier reacción adversa inmunomediada de grado 3 que se repita y en caso de cualquier toxicidad por reacción adversa inmunomediada de grado 4, excepto en el caso de endocrinopatías que se controlen con hormonas de reemplazo.

#### Neumonitis inmunomediada

Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de eventos de grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual); se debe suspender el Pembrolia® en caso de neumonitis de grado 2 e interrumpirlo permanentemente en caso de neumonitis de grado 3, grado 4 o grado 2 recurrente.

#### Colitis inmunomediada

Se ha notificado colitis en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de eventos de grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual); se debe suspender el Pembrolia® en caso de colitis de grado 2 o grado 3, e interrumpirlo permanentemente en caso de colitis de grado 4 o de colitis de grado 3 recurrente. Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

#### Hepatitis inmunomediada

Se ha notificado hepatitis en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe controlar a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado según la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis, y se deben excluir otras causas. Se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día (para eventos de grado 2) y 1-2 mg/kg/día (para eventos de grado  $\geq 3$ ) de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual) y, según la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Pembrolia®.

#### Nefritis inmunomediada

Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe controlar a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas de disfunción renal. Se deben administrar corticosteroides para eventos de grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual) y, según la severidad de las elevaciones de creatinina, se debe suspender el Pembrolia® para eventos de grado 2 e interrumpirlo permanentemente para nefritis de grado 3 o grado 4.

#### Endocrinopatías inmunomediadas

Se han observado endocrinopatías severas, que incluyen insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo con el tratamiento con Pembrolia®.

La terapia de reemplazo hormonal a largo plazo puede ser necesaria en casos de endocrinopatías inmunomediadas.

Se ha informado de insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Pembrolia®. También se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluido hipopituitarismo) y excluir otras causas. Los corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otros tratamientos de reemplazo hormonal deben administrarse según esté clínicamente indicado. Se debe suspender el Pembrolia® en caso de insuficiencia suprarrenal de grado 2 o hipofisitis hasta que el evento se controle con reemplazo hormonal. Se debe suspender o interrumpir el Pembrolia® en casos de insuficiencia suprarrenal de grado 3 o 4 o hipofisitis sintomática. Se puede considerar la continuación del tratamiento con Pembrolia®, después de la reducción gradual de los corticosteroides, si es necesario. Se debe controlar la función pituitaria y los niveles hormonales para garantizar un reemplazo hormonal adecuado.

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Se debe administrar insulina en casos de diabetes tipo

1 y se debe suspender el tratamiento con Pembrolia® en casos de diabetes tipo 1 asociada con hiperglucemia o cetoacidosis de grado  $\geq 3$  hasta que se logre el control metabólico.

Se han notificado trastornos de la tiroides, incluidos hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Pembrolia® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. El hipotiroidismo se informa con mayor frecuencia en pacientes con CECyC con radioterapia previa. Se debe controlar a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado según la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo puede controlarse con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo puede tratarse sintomáticamente. Se debe suspender el Pembrolia® en pacientes con hipertiroidismo de grado  $\geq 3$  hasta la recuperación al hipertiroidismo de grado  $\leq 1$ . Se debe controlar la función tiroidea y los niveles hormonales para garantizar un reemplazo hormonal adecuado.

Para los pacientes con endocrinopatías de grado 3 o grado 4 que mejoraron a grado 2 o inferior y están controladas con reemplazo hormonal, si está indicado, se puede considerar la continuación del Pembrolia® después de la reducción gradual de los corticosteroides, si es necesario. En caso contrario se debe interrumpir el tratamiento.

#### Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas en pacientes que recibieron Pembrolia®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar sospechas de reacciones cutáneas severas y se deben excluir otras causas. Dependiendo de la severidad de la reacción adversa, se debe suspender el Pembrolia® en caso de reacciones cutáneas de grado 3 hasta la recuperación a grado  $\leq 1$  o interrumpirlo permanentemente en caso de reacciones cutáneas de grado 4, y se deben administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron Pembrolia®. En caso de sospecha de SJS o NET, se debe suspender el Pembrolia® y se debe referir el paciente a una unidad especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o NET, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pembrolia®.

Se debe tener precaución al considerar el uso de Pembrolia® en un paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea severa o potencialmente mortal durante un tratamiento previo con otros agentes anticancerígenos inmunoestimulantes.

#### Otras reacciones adversas inmunomediadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales en ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización: uveítis, artritis, miositis, miocarditis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome

miasténico, anemia hemolítica, sarcoidosis, encefalitis, mielitis, vasculitis, colangitis esclerosante, gastritis, cistitis no infecciosa e hipoparatiroidismo.

Dependiendo de la severidad y el tipo de reacción adversa, se debe suspender el Pembrolia® en caso de eventos de grado 2 o grado 3 y administrar corticosteroides.

Se puede reiniciar Pembrolia® dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de Pembrolia® si la reacción adversa se recupera a grado  $\leq 1$  y la dosis de corticosteroides se ha reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día.

Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Pembrolia® en caso de cualquier reacción adversa inmunomediada de grado 3 que se repita y en caso de cualquier reacción adversa inmunomediada de grado 4.

En caso de miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré de grado 3 o 4, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Pembrolia®.

#### Reacciones adversas relacionadas con el trasplante

##### *Rechazo de trasplante del órgano sólido*

Se han notificado casos de rechazo de trasplantes de órganos sólidos en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con Pembrolia® puede aumentar el riesgo de rechazo en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe considerar el beneficio del tratamiento con Pembrolia® frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

##### *Complicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico*

TCMH alogénico después del tratamiento con Pembrolia®.

Se han observado casos de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y enfermedad venooclusiva hepática (EVO) en pacientes con LHc sometidos a TCMH alogénico después de una exposición previa a Pembrolia®. Hasta que se disponga de más datos, se deben considerar cuidadosamente los posibles beneficios del TCMH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante caso por caso.

TCMH alogénico previo al tratamiento con Pembrolia®

En pacientes con antecedentes de TCMH alogénico, se ha informado de EICH aguda, incluida EICH mortal, después del tratamiento con Pembrolia®. Los pacientes que experimentaron EICH después del procedimiento de trasplante pueden tener un mayor riesgo de padecer EICH después del tratamiento con Pembrolia®. Considere el beneficio del tratamiento con Pembrolia® frente al riesgo de posible EICH en pacientes con antecedentes de TCMH alogénico.

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones severas relacionadas con la perfusión, incluidas hipersensibilidad y anafilaxia, en pacientes que recibieron Pembrolia®. En caso de reacciones a la perfusión de grado 3 o 4, se debe detener la perfusión e interrumpir permanentemente el Pembrolia®. Los pacientes con reacción a la perfusión de grado 1 o 2 pueden seguir recibiendo Pembrolia® bajo estrecha vigilancia; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

#### Uso de Pembrolia® en combinación con quimioterapia

Pembrolia® en combinación con quimioterapia debe utilizarse con precaución en pacientes  $\geq$  75 años después de una cuidadosa consideración del posible beneficio/riesgo de forma individual.

#### Precauciones específicas para cada enfermedad

##### *Uso de Pembrolia® en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa con platino*

Los médicos deben considerar la aparición tardía del efecto del Pembrolia® antes de iniciar el tratamiento en pacientes con características de pronóstico más desfavorables y/o enfermedad agresiva. En el carcinoma urotelial, se observó un mayor número de muertes en un plazo de 2 meses con Pembrolia® en comparación con la quimioterapia. Los factores asociados con muertes tempranas fueron la enfermedad de rápida progresión con terapia previa con platino y las metástasis hepáticas.

##### *Uso de Pembrolia® en carcinoma urotelial para pacientes que se consideran no elegibles para quimioterapia que contiene cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS $\geq$ 10*

Las características iniciales y pronósticas de la enfermedad de la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes elegibles para una combinación basada en carboplatino, para quienes se evaluó el beneficio en un ensayo comparativo (KEYNOTE-361). En el ensayo KEYNOTE-361, se observó un mayor número de muertes dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio de supervivencia a largo plazo con la monoterapia con Pembrolia® en comparación con la quimioterapia. No se pudieron identificar factores específicos asociados con muertes tempranas. Los médicos deben considerar la aparición tardía del efecto del Pembrolia® antes de iniciar el tratamiento en pacientes con carcinoma urotelial que se consideran elegibles para la quimioterapia combinada basada en carboplatino. KEYNOTE-052 también incluyó pacientes elegibles para monoquimioterapia, para quienes no hay datos aleatorizados disponibles. Además, no hay datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes más frágiles (por ejemplo, estado funcional ECOG 3) considerados no elegibles para la quimioterapia. En ausencia de estos datos, Pembrolia® debe utilizarse con precaución en esta población después de una cuidadosa consideración del posible riesgo-beneficio en cada caso individual.

### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP*

En general, se observa que la frecuencia de reacciones adversas para la terapia combinada con Pembrolia® es mayor que para la monoterapia con Pembrolia® o la quimioterapia sola, lo que refleja las contribuciones de cada uno de estos componentes. No se dispone de una comparación directa de Pembrolia® cuando se utiliza en combinación con quimioterapia con Pembrolia® en monoterapia.

Los médicos deben considerar la relación de beneficio/riesgo en las opciones de tratamiento disponibles (Pembrolia® en monoterapia o Pembrolia® en combinación con quimioterapia) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con CPCNP no tratados previamente cuyos tumores expresan PD-L1.

En el ensayo KEYNOTE-042, se observó un mayor número de muertes dentro de los 4 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio de supervivencia a largo plazo con la monoterapia con Pembrolia® en comparación con la quimioterapia.

### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento de primera línea de pacientes con CEC y C*

En general, se observa que la frecuencia de reacciones adversas para la terapia combinada con Pembrolia® es mayor que para la monoterapia con Pembrolia® o la quimioterapia sola, lo que refleja las contribuciones de cada uno de estos componentes.

Los médicos deben considerar la relación de beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (Pembrolia® en monoterapia o Pembrolia® en combinación con quimioterapia) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con CECyC, cuyos tumores expresan PD-L1.

### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial MSI-H o dMMR avanzado o recurrente*

No se dispone de una comparación directa de Pembrolia® cuando se utiliza en combinación con lenvatinib con la monoterapia con Pembrolia®. Los médicos deben considerar la relación de beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (Pembrolia® en monoterapia o Pembrolia® en combinación con lenvatinib) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con carcinoma endometrial MSI-H o dMMR avanzado o recurrente.

### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma*

Se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de reacciones adversas severas y graves en pacientes  $\geq 75$  años. Los datos de seguridad de Pembrolia® en el tratamiento adyuvante del melanoma en pacientes  $\geq 75$  años son limitados.

### *Uso de Pembrolia® en combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR*

Cuando se administra Pembrolia® con axitinib, se han notificado frecuencias más altas de lo esperado de elevaciones de ALT y AST de grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Las enzimas hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente

durante todo el mismo. Se puede considerar un control más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con cuando los medicamentos se utilizan en monoterapia. Se deben seguir las directrices de tratamiento médico para ambos medicamentos.

#### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal MSI-H/dMMR*

En KEYNOTE-177, las tasas de riesgo de eventos de supervivencia general fueron mayores para Pembrolia® en comparación con la quimioterapia durante los primeros 4 meses de tratamiento, seguido de un beneficio de supervivencia a largo plazo para Pembrolia®.

#### *Uso de Pembrolia® para el tratamiento de primera línea de pacientes con CVB*

La colangitis y las infecciones del tracto biliar no son infrecuentes en pacientes con CVB. Se informaron eventos de colangitis en KEYNOTE-966 en ambos grupos de tratamiento (11,2 % [n = 59] de los participantes en el grupo de Pembrolia® más quimioterapia y 10,3 % [n = 55] de los participantes en el grupo de placebo más quimioterapia). Los pacientes con stents y drenajes biliares (n = 74) tuvieron un mayor riesgo de colangitis e infecciones del tracto biliar en KEYNOTE-966 (39,4 % [n = 13] de los participantes en el grupo de Pembrolia® más quimioterapia frente a 29,3 % [n = 12] de los participantes en el grupo de placebo más quimioterapia). Los pacientes con CVB (especialmente aquellos con stents biliares) deben ser monitoreados estrechamente para detectar el desarrollo de colangitis o infecciones del tracto biliar antes de iniciar el tratamiento y regularmente después.

#### *Pacientes excluidos de ensayos clínicos*

Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con las siguientes condiciones: metástasis activas del SNC; ECOG PS  $\geq 2$  (excepto carcinoma urotelial y RCC); infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C (excepto CVB); enfermedad autoinmune sistémica activa; enfermedad pulmonar intersticial; neumonitis previa que requiriera terapia con corticosteroides sistémicos; antecedentes de hipersensibilidad grave a otro anticuerpo monoclonal; recepción de terapia inmunosupresora y antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas severas del tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de grado 4 o toxicidad de grado 3 que requiera 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 les exigió que trataran la infección antes de recibir Pembrolia®. Los pacientes con infecciones activas que ocurrieron durante el tratamiento con Pembrolia® fueron tratados con la terapia médica adecuada. Pacientes con insuficiencia renal (creatinina  $> 1,5 \times$  LSN) o hepática (bilirrubina  $> 1,5 \times$  LSN, ALT, AST  $> 2,5 \times$  LSN en ausencia de metástasis hepáticas) clínicamente significativas al inicio fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo tanto, la información es limitada en pacientes con insuficiencia renal grave y hepática de moderada a grave.

Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Pembrolia® en pacientes con melanoma ocular.

Después de considerar cuidadosamente el posible aumento del riesgo, se puede utilizar Pembrolia® con el tratamiento médico adecuado en estos pacientes.

#### Tarjeta del paciente

Todos los prescriptores de Pembrolia® deben estar familiarizados con las Directrices de Gestión e Información para Médicos. El médico prescriptor debe analizar con el paciente los riesgos del tratamiento con Pembrolia®. Al paciente se le entregará la tarjeta del paciente junto con cada receta.

#### **Efectos indeseables:**

##### Resumen del perfil de seguridad

El Pembrolia® se asocia más comúnmente con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de estas reacciones, incluidas las severas, se resolvieron tras el inicio de la terapia médica adecuada o la retirada del Pembrolia®. Las frecuencias incluidas a continuación y en la Tabla 2 se basan en todas las reacciones adversas a medicamentos notificadas, independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador.

##### *Pembrolia® en monoterapia*

La seguridad de Pembrolia® como monoterapia se ha evaluado en 7.631 pacientes de distintos 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 ensayos clínicos. En esta población de pacientes, el tiempo medio de observación fue de 8,5 meses (rango: 1 día a 39 meses) y las reacciones adversas más frecuentes con Pembrolia® fueron fatiga (31 %), diarrea (22 %) y náuseas (20 %). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para la monoterapia fueron de severidad de grado 1 o 2. Las reacciones adversas más severas fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones relacionadas con la perfusión severa. La incidencia de reacciones adversas inmunomediadas fue del 37 % para todos los grados y del 9 % para los grados 3 a 5 para la monoterapia con Pembrolia® en el contexto adyuvante y del 25 % para todos los grados y del 6 % para los grados 3 a 5 en el contexto metastásico. No se identificaron nuevas reacciones adversas inmunomediadas en el contexto adyuvante.

##### *Pembrolia® en combinación con quimioterapia*

Cuando se administra Pembrolia® en combinación.

La seguridad de Pembrolia® en combinación con quimioterapia se ha evaluado en 4.787 pacientes de distintos tipos de tumores que recibieron 200 mg, 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de Pembrolia® cada 3 semanas en ensayos clínicos. En esta

población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (53 %), náuseas (51 %), fatiga (35 %), diarrea (34 %), estreñimiento (32 %), vómitos (29 %), disminución del apetito (28 %), neutropenia (28 %), disminución del recuento de neutrófilos (26 %) y alopecia (25 %). Las incidencias de reacciones adversas de grados 3-5 en pacientes con CPCNP fueron del 67 % para la terapia combinada de Pembrolia® y del 66 % para la quimioterapia sola, en pacientes con CEC y C fueron del 85 % para la terapia combinada de Pembrolia® y del 84 % para la quimioterapia más cetuximab, en pacientes con carcinoma esofágico fueron del 86 % para la terapia combinada de Pembrolia® y del 83 % para la quimioterapia sola, en pacientes con CMTN fueron del 80 % para la terapia combinada de Pembrolia® y del 77 % para la quimioterapia sola, en pacientes con cáncer de cuello uterino fueron del 82 % para la combinación de Pembrolia® y del 75 % para la quimioterapia, con o sin bevacizumab, en pacientes con cáncer gástrico fueron del 75 % para la terapia combinada de Pembrolia® (quimioterapia con o sin trastuzumab) y del 79 % para la quimioterapia con o sin trastuzumab, y en pacientes con carcinoma de las vías biliares fueron del 85 % para la terapia combinada de Pembrolia® y del 84 % para la quimioterapia sola.

#### *Pembrolia® en combinación con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI)*

Cuando se administra Pembrolia® en combinación con axitinib o lenvatinib, consulte el SmPC de axitinib o lenvatinib antes de iniciar el tratamiento. Para obtener información adicional sobre la seguridad de lenvatinib relacionada con el CCR avanzado, consulte el SmPC de Kisplyx y, para el CE avanzado, consulte el SmPC de Lenvima. Para obtener información adicional sobre la seguridad de axitinib en caso de enzimas hepáticas elevadas.

Se ha evaluado la seguridad de Pembrolia® en combinación con axitinib o lenvatinib en RCC avanzado y en combinación con lenvatinib en CE avanzado en un total de 1456 pacientes con RCC avanzado o CE avanzado que recibieron 200 mg de Pembrolia® cada 3 semanas con axitinib 5 mg dos veces al día o lenvatinib 20 mg una vez al día en ensayos clínicos, según corresponda. En estas poblaciones de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (58 %), hipertensión (54 %), hipotiroidismo (46 %), fatiga (41 %), disminución del apetito (40 %), náuseas (40 %), artralgia (30 %), vómitos (28 %), disminución de peso (28 %), disfonía (28 %), dolor abdominal (28 %), proteinuria (27%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (26 %), erupción cutánea (26 %), estomatitis (25 %), estreñimiento (25 %), dolor musculoesquelético (23 %), dolor de cabeza (23 %) y tos (21 %). Las reacciones adversas de grados 3 a 5 en pacientes con CCR fueron del 80 % para Pembrolia® en combinación con axitinib o lenvatinib y del 71 % para sunitinib solo. En pacientes con CE, las reacciones adversas de grados 3 a 5 fueron del 89 % para Pembrolia® en combinación con lenvatinib y del 73 % para quimioterapia sola.

#### *Resumen tabulado de reacciones adversas*

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de Pembrolina® como monoterapia o en combinación con quimioterapia u otros medicamentos antitumorales o notificadas durante el uso posterior a la comercialización de Pembrolina® se enumeran en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan por clase de órgano del sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad. Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con Pembrolina® o los componentes de la terapia combinada administrados solos pueden ocurrir durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no se informaron en ensayos clínicos con terapia combinada.

Para obtener información de seguridad adicional cuando se administra Pembrolina® en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes de la terapia combinada.

**Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con Pembrolina®\***

|                                                          | <b>Monoterapia</b>                                                              | <b>En combinación con quimioterapia</b>        | <b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>      |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                       |                                                                                 |                                                |                                                      |
| Muy frecuentes                                           |                                                                                 |                                                | infección urinaria                                   |
| Frecuentes                                               | neumonía                                                                        | neumonía                                       | neumonía                                             |
| <b>Trastornos del sistema cardiovascular y linfático</b> |                                                                                 |                                                |                                                      |
| Muy frecuentes                                           | anemia,                                                                         | anemia, neutropenia, trombocitopenia,          | anemia,                                              |
| Frecuentes                                               | trombocitopenia, neutropenia, linfopenia                                        | neutropenia febril, leucopenia, linfopenia     | neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia |
| Poco frecuente                                           | leucopenia, trombocitopenia inmunitaria, eosinofilia                            | eosinofilia                                    | eosinofilia                                          |
| Rara                                                     | linfocitosis hemofagocítica, anemia hemolítica, aplasia pura de glóbulos rojos, | anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria |                                                      |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                |                                                                                 |                                                |                                                      |
| Frecuentes                                               | reacciones relacionadas con la perfusión*                                       | reacciones relacionadas con la perfusión*      | reacciones relacionadas con la perfusión*            |
| Poco frecuente                                           | Sarcoidosis *                                                                   |                                                |                                                      |
| Rara                                                     |                                                                                 | sarcoidosis                                    |                                                      |
| Frecuencia desconocida                                   | rechazo de trasplante del órgano sólido                                         |                                                |                                                      |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                             |                                                                                 |                                                |                                                      |
| Muy frecuentes                                           | hipotiroidismo*                                                                 | hipotiroidismo*                                | hipotiroidismo*                                      |
| Frecuentes                                               | hipertiroidismo                                                                 | insuficiencia suprarrenal*,                    | insuficiencia suprarrenal*,                          |

|                                                            | <b>Monoterapia</b>                                                                             | <b>En combinación con quimioterapia</b>                           | <b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>     |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                            |                                                                                                | tiroiditis*, hipertiroidismo*                                     | hipertiroidismo, tiroiditis*                        |
| Poco frecuente                                             | insuficiencia suprarrenal*, hipofisitis*, tiroiditis*                                          | hipofisitis*                                                      | hipofisitis*                                        |
| Rara                                                       | hipoparatiroidismo                                                                             | hipoparatiroidismo                                                | hipoparatiroidismo                                  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Muy frecuentes                                             | disminución del apetito                                                                        | hipopotasemia, disminución del apetito                            | disminución del apetito                             |
| Frecuentes                                                 | hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia                                                      | hiponatremia, hipocalcemia                                        | hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia           |
| Poco frecuente                                             | diabetes mellitus de tipo 1*                                                                   | diabetes mellitus de tipo 1*                                      | diabetes mellitus de tipo 1*                        |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Muy frecuentes                                             |                                                                                                | insomnio                                                          |                                                     |
| Frecuentes                                                 | insomnio                                                                                       |                                                                   | insomnio                                            |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Muy frecuentes                                             | dolor de cabeza                                                                                | neuropatía periférica, dolor de cabeza                            | dolor de cabeza, disgeusia                          |
| Frecuentes                                                 | mareos, neuropatía periférica, letargo, disgeusia                                              | mareos, disgeusia, letargo                                        | mareos, neuropatía periférica, letargo              |
| Poco frecuente                                             | síndrome miasténico*, epilepsia                                                                | encefalitis*, epilepsia                                           | síndrome miasténico*, encefalitis*                  |
| Rara                                                       | Síndrome de Guillain-Barré*, encefalitis*, mielitis*, neuritis óptica, meningitis (aséptica)*, | síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré*, neuritis óptica | neuritis óptica                                     |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Frecuentes                                                 | ojo seco                                                                                       | ojo seco                                                          | ojo seco                                            |
| Poco frecuente                                             | uveítis*                                                                                       | uveítis*                                                          | uveítis*                                            |
| Rara                                                       | Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada                                                               |                                                                   | Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada                    |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Frecuentes                                                 | arritmia cardíaca† (incluida fibrilación auricular)                                            | arritmia cardíaca† (incluida fibrilación auricular)               | arritmia cardíaca† (incluida fibrilación auricular) |
| Poco frecuente                                             | miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis                                                 | miocarditis*, derrame pericárdico, pericarditis                   | miocarditis, derrame pericárdico                    |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Muy frecuentes                                             |                                                                                                |                                                                   | hipertensión                                        |
| Frecuentes                                                 | hipertensión                                                                                   | hipertensión                                                      |                                                     |
| Poco frecuente                                             |                                                                                                | vasculitis*                                                       | vasculitis*                                         |
| Rara                                                       | vasculitis*                                                                                    |                                                                   |                                                     |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                                                                                                |                                                                   |                                                     |
| Muy frecuentes                                             | disnea, tos                                                                                    | disnea, tos                                                       | disnea, tos                                         |
| Frecuentes                                                 | neumonitis*                                                                                    | neumonitis*                                                       | neumonitis*                                         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |                                                                                                |                                                                   |                                                     |

|                                                                       | <b>Monoterapia</b>                                                                                               | <b>En combinación con quimioterapia</b>                                                      | <b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muy frecuentes                                                        | diarrea, dolor abdominal*, náuseas, vómitos, estreñimiento                                                       | diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal*, estreñimiento                                   | diarrea, dolor abdominal*, náuseas, vómitos, estreñimiento                                     |
| Frecuentes                                                            | colitis*, boca seca                                                                                              | colitis*, gastritis*, boca seca                                                              | colitis*, pancreatitis*, gastritis*, boca seca                                                 |
| Poco frecuente                                                        | pancreatitis*, gastritis*, ulceración gastrointestinal*                                                          | pancreatitis*, ulceración gastrointestinal*                                                  | ulceración gastrointestinal*                                                                   |
| Rara                                                                  | perforación del intestino delgado                                                                                | perforación del intestino delgado                                                            | perforación del intestino delgado                                                              |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>                                     |                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                |
| Frecuentes                                                            | hepatitis*                                                                                                       | hepatitis*                                                                                   | hepatitis*                                                                                     |
| Rara                                                                  | colangitis esclerosante                                                                                          | colangitis esclerosante*                                                                     |                                                                                                |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                  |                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                |
| Muy frecuentes                                                        | prurito*, erupción cutánea*                                                                                      | erupción cutánea, prurito*, alopecia*                                                        | erupción cutánea*, prurito*                                                                    |
| Frecuentes                                                            | Reacciones cutáneas severas*, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo*, eczema, alopecia, dermatitis acneiforme | reacciones cutáneas severas*, eritema, dermatitis acneiforme, dermatitis, piel seca, eczema. | Reacciones cutáneas severas*, dermatitis, piel seca, eritema, dermatitis acneiforme, alopecia  |
| Poco frecuente                                                        | psoriasis, queratosis liquenoide*, pápulas, cambios en el color del cabello                                      | psoriasis, queratosis liquenoide*, vitíligo*, pápulas                                        | eczema, queratosis liquenoide*, psoriasis, vitíligo*, pápulas, cambios en el color del cabello |
| Rara                                                                  | Síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica                                        | Síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, cambios en el color del cabello                 | Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson                                      |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>         |                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                |
| Muy frecuentes                                                        | Dolor musculoesquelético*, artralgia                                                                             | dolor musculoesquelético*, artralgia,                                                        | artralgia, dolor musculoesquelético*, miositis*, dolor en las extremidades                     |
| Frecuentes                                                            | miositis*, dolor en las extremidades, artritis*                                                                  | miositis*, dolor en las extremidades, artritis*                                              | artritis*                                                                                      |
| Poco frecuente                                                        | tenosinovitis*                                                                                                   | tenosinovitis*                                                                               | tenosinovitis*                                                                                 |
| Rara                                                                  | síndrome de Sjögren                                                                                              | síndrome de Sjögren                                                                          | síndrome de Sjögren                                                                            |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                 |                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                |
| Frecuentes                                                            |                                                                                                                  | lesión renal aguda                                                                           | nefritis*                                                                                      |
| Poco frecuente                                                        | nefritis*                                                                                                        | nefritis*, cistitis no infecciosa                                                            |                                                                                                |
| Rara                                                                  | cistitis no infecciosa                                                                                           |                                                                                              | cistitis no infecciosa                                                                         |
| <b>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</b> |                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                |
| Muy frecuentes                                                        | fatiga, astenia, edema*, pirexia                                                                                 | fatiga, astenia, pirexia,                                                                    | fatiga, astenia, edema*, pirexia                                                               |
| Frecuentes                                                            | Enfermedad parecida a la gripe, escalofríos                                                                      | Edema*, enfermedad parecida a la gripe, escalofríos                                          | Enfermedad parecida a la gripe, escalofríos                                                    |

|                        | Monoterapia                                                                                                                                                                                                          | En combinación con quimioterapia                                                                                                    | En combinación con axitinib o lenvatinib                                                                                                   |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Investigaciones</b> |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                     |                                                                                                                                            |
| Muy frecuentes         |                                                                                                                                                                                                                      | Aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa                                                   | aumento de la lipasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre |
| Frecuentes             | aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, hipercalcemia, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la creatinina en sangre | aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, hipercalcemia, | aumento de la amilasa, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, hipercalcemia                      |
| Poco frecuente         | aumento de amilasa                                                                                                                                                                                                   | aumento de amilasa                                                                                                                  |                                                                                                                                            |

† Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 2 pueden no ser totalmente atribuibles a Pembrolizumab® solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos utilizados en combinación.

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

\* Los siguientes términos representan un grupo de eventos relacionados que describen una condición médica en lugar de un solo evento:

reacción relacionada con la perfusión (hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión, síndrome de liberación de citocinas y enfermedad del suero)

sarcoidosis (sarcoidosis cutánea y sarcoidosis pulmonar)

hipotiroidismo (mixedema, hipotiroidismo inmunomediado e hipotiroidismo autoinmune)

insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison, insuficiencia adrenocortical, insuficiencia adrenocortical aguda y secundaria)

tiroiditis (tiroiditis autoinmune, trastorno tiroideo, tiroiditis aguda y tiroiditis inmunomediada) hipertiroidismo (enfermedad de Basedow) hipofisitis (hipopituitarismo, hipofisitis linfocítica)

diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)

síndrome miasténico (miastenia gravis, incluida la exacerbación)

encefalitis (encefalitis autoinmune, encefalitis no infecciosa)

síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante)

mielitis (incluida la mielitis transversa)

meningitis aséptica (meningitis y meningitis no infecciosa) uveítis (coriorretinitis, iritis e iridociclitis)

miocarditis (miocarditis autoinmune)

vasculitis (vasculitis del sistema nervioso central, aortitis, arteritis de células gigantes)

neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonitis inmunomediada y enfermedad pulmonar inmunomediada)

dolor abdominal (malestar abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior)

colitis (colitis microscópica, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, colitis autoinmune y enterocolitis inmunomediada)

pancreatitis (pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda y pancreatitis inmunomediada)

úlceras gastrointestinales (úlceras gástricas y úlceras duodenales)

hepatitis (hepatitis autoinmune, 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 pruriginosa, erupción vesicular y erupción genital), reacciones cutáneas severas (erupción exfoliativa, pénfigo y grado  $\geq 3$  de las siguientes: vasculitis cutánea, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme, liquen plano, liquen plano oral, pénfigoide, prurito, prurito genital, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, necrosis cutánea y erupción cutánea tóxica)

vitiligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)

queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)

dolor musculoesquelético (malestar musculoesquelético, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético en el pecho y tortícolis)

miositis (mialgia, miopatía, miositis necrosante, polimialgia reumática y rabdomiólisis)

artritis (hinchazón articular, poliartritis, derrame articular, artritis autoinmune y artritis inmunomediada), tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor en los tendones)

nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial e insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa)

edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema de párpados y de labios, edema facial, edema localizado y edema periorbitario)

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en pacientes que recibieron Pembrolina® 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.

### Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

#### *Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario*

Se produjo neumonitis en 324 (4,2 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3, 4 o 5 en 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) y 9 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolina®. El tiempo medio hasta la aparición de la neumonitis fue de 3,9 meses (rango de 2 días a 27,2 meses). La duración media fue de 2,0 meses (rango de 1 día a 51,0+ meses). La neumonitis se presentó con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (8,1 %) que en pacientes que no recibieron radiación torácica previa (3,9 %). La neumonitis provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolina® en 131 (1,7%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 196 pacientes, 6 con secuelas.

En pacientes con CPCNP, se produjo neumonitis en 206 (6,1 %), incluidos casos de grado 2, 3, 4 o 5 en 92 (2,7%), 56 (1,7%), 16 (0,5 %) y 9 (0,3 %), respectivamente. En pacientes con CPCNP 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) varió del 5,2 % al 10,8 % para los pacientes con LHC en KEYNOTE-087 (n = 210) y KEYNOTE-204 (n = 148), respectivamente.

#### *Colitis relacionada con el sistema inmunitario*

Se presentó colitis en 158 (2,1 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3 o 4 en 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) y 6 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolina®. El tiempo medio hasta la aparición de la colitis fue de 4,3 meses (rango de 2 días a 24,3 meses). La duración media fue de 1,1 meses (rango: 1 día a 45,2 meses). La colitis provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolina® en 48 (0,6 %) pacientes. La colitis se resolvió en

132 pacientes, 2 con secuelas. En pacientes con cáncer colorrectal tratados con Pembrolia® como monoterapia (n = 153), la incidencia de colitis fue del 6,5 % (todos los grados), con un 2,0 % de grado 3 y un 1,3 % de grado 4.

#### *Hepatitis inmunomediada*

Se produjo hepatitis en 80 (1,0 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3 o 4 en 12 (0,2 %), 55 (0,7%) y 8 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio hasta la aparición de la hepatitis fue de 3,5 meses (rango de 8 días a 26,3 meses). La duración media fue de 1,3 meses (rango de 1 día a 29,0+ meses). La hepatitis provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 37 (0,5 %) pacientes. La hepatitis se resolvió en 60 pacientes.

#### *Nefritis inmunomediada*

Se presentó nefritis en 37 (0,5 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3 o 4 en 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) y 2 (< 0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia® como monoterapia. El tiempo medio hasta la aparición de la nefritis fue de 4,2 meses (rango de 12 días a 21,4 meses). La duración media fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 28,2+ meses). La nefritis provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 17 (0,2 %) pacientes. La nefritis se resolvió en 25 pacientes, 5 con secuelas. En pacientes con CPCNP no escamoso tratados con Pembrolia® en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino (n = 488), la incidencia de nefritis fue del 1,4 % (todos los grados), con un 0,8 % de grado 3 y un 0,4 % de grado 4.

#### *Endocrinopatías inmunomediadas*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 74 (1,0 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3 o 4 en 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) y 4 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 5,4 meses (rango: 1 día a 23,7 meses). No se alcanzó la duración media (rango: 3 días a 40,1+ meses). La insuficiencia suprarrenal provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 13 (0,2 %) pacientes. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 28 pacientes, 11 con secuelas.

Se presentó hipofisitis en 52 (0,7%) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3 o 4 en 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) y 1 (< 0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio hasta la aparición de hipofisitis fue de 5,9 meses (rango: 1 día a 17,7 meses). La duración media fue de 3,6 meses (rango: 3 días a 48,1+ meses). La hipofisitis provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 14 (0,2 %) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 23 pacientes, 8 de ellos con secuelas.

Se presentó hipertiroidismo en 394 (5,2 %) pacientes, incluidos casos de grado 2 o 3 en 108 (1,4 %) y 9 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio

hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 23,2 meses). La duración media fue de 1,6 meses (rango: 4 días a 43,1+ meses). El hipertiroidismo provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 4 (0,1 %) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 326 (82,7%) pacientes, 11 con secuelas. En pacientes con CCR, CPCNP y melanomas tratados con monoterapia con Pembrolia® en el contexto adyuvante (n = 2060), la incidencia de hipertiroidismo fue del 11,0 %, la mayoría de los cuales fueron de grado 1 o 2.

Se presentó hipotiroidismo en 939 (12,3 %) pacientes, incluidos casos de grado 2 o 3 en 687 (9,0 %) y 8 (0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3,4 meses (rango: 1 día a 25,9 meses). No se alcanzó la duración media (rango: 2 días a 63,0+ meses). El hipotiroidismo provocó la interrupción del tratamiento con Pembrolia® 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 del 17%, todos ellos de grado 1 o 2. En pacientes con CECyC tratados con Pembrolia® como monoterapia (n = 909), la incidencia de hipotiroidismo fue del 16,1 % (todos los grados) con un 0,3 % de grado 3. En pacientes con CECyC tratados con Pembrolia® en combinación con quimioterapia con platino y 5-FU (n = 276), la incidencia de hipotiroidismo fue del 15,2 %, todos ellos de grado 1 o 2. En pacientes tratados con Pembrolia® en combinación con axitinib o lenvatinib (n = 1.456), la incidencia de hipotiroidismo fue del 46,2 % (todos los grados) con un 0,8 % de grado 3 o 4. En pacientes con CCR, CPCNP y melanoma tratados con monoterapia con Pembrolia® en el contexto adyuvante (n = 2060), 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 cutáneas severas inmunomediadas en 130 (1,7 %) pacientes, incluidos casos de grado 2, 3, 4 o 5 en 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) y 1 (< 0,1 %) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolia®. El tiempo medio hasta la aparición de reacciones cutáneas severas fue de 2,8 meses (rango: 2 días a 25,5 meses). La duración media fue de 1,9 meses (rango: 1 día a 47,1+ meses). Las reacciones cutáneas severas llevaron a la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en 18 (0,2 %) pacientes. Las reacciones cutáneas severas se resolvieron en 95 pacientes, 2 de ellos con secuelas.

Se han observado casos raros de SJS y NET, algunos de ellos con desenlace mortal.

#### Complicaciones del TCMH alogénico en el linfoma de Hodgkin crónico

De 14 pacientes en KEYNOTE-013 que se sometieron a un TCMH alogénico después del tratamiento con Pembrolia®, 6 pacientes informaron EICH aguda y 1 paciente informó EICH crónica, ninguno de los cuales fue fatal. Dos pacientes experimentaron EVO hepática, una

de las cuales fue mortal. Un paciente experimentó síndrome de injerto después del trasplante.

De los 32 pacientes del ensayo KEYNOTE-087 que se sometieron a un TCMH alogénico después del tratamiento con Pembrolia®, 16 pacientes informaron EICH aguda y 7 pacientes informaron EICH crónica, dos de los cuales fueron fatales. Ningún paciente experimentó EVO hepática. Ningún paciente experimentó síndrome de injerto después del trasplante.

De 14 pacientes en KEYNOTE-204 que se sometieron a un TCMH alogénico después del tratamiento con Pembrolia®, 8 pacientes informaron EICH aguda y 3 pacientes informaron EICH crónica, ninguna de las cuales fue fatal. Ningún paciente experimentó EVO hepática. Un paciente experimentó síndrome de injerto después del trasplante.

#### Enzimas hepáticas elevadas cuando se combina Pembrolia® con axitinib en el CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron Pembrolia® en combinación con axitinib, se observó una incidencia mayor de lo esperado de aumento de ALT (20 %) y de AST (13 %) de grados 3 y 4. El tiempo medio hasta la aparición del aumento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT  $\geq$  3 veces el LSN (grados 2-4, n = 116), la 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, 92 (84 %) se volvieron a tratar con Pembrolia® (3 %) o axitinib (31 %) en monoterapia o con ambos (50 %). De estos pacientes, el 55 % no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de grado 5.

#### Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con Pembrolia® en monoterapia, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el inicio hasta una anomalía de laboratorio de grado 3 o 4 fue la siguiente: 9,4 % para linfocitos disminuidos, 7,4 % para sodio disminuido, 5,8 % para hemoglobina disminuida, 5,3 % para fosfato disminuido, 5,3 % para glucosa aumentada, 3,3 % para ALT aumentada, 3,1 % para AST aumentada, 2,6 % para fosfatasa alcalina aumentada, 2,3 % para potasio disminuido, 2,1 % para potasio aumentado, 1,9 % para neutrófilos disminuidos, 1,8 % para plaquetas disminuidas, 1,8 % para calcio aumentado, 1,7% para bilirrubina aumentada, 1,5 % para calcio disminuido, 1,4 % para albúmina disminuida, 1,3 % para creatinina aumentada, 1,2 % para glucosa disminuida, 0,8 % para leucocitos disminuidos, 0,7% para magnesio aumentado, 0,5 % para el aumento de sodio, 0,4 % para el aumento de hemoglobina y 0,2 % para la disminución de magnesio.

En pacientes tratados con Pembrolia® en combinación con quimioterapia, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el inicio hasta una anomalía de laboratorio

de grado 3 o 4 fue la siguiente: 41,3 % para neutrófilos disminuidos, 26,9 % para leucocitos disminuidos, 24,8 % para linfocitos disminuidos, 21,9 % para hemoglobina disminuida, 14,9 % para plaquetas disminuidas, 11,0 % para sodio disminuido, 8,1 % para fosfato disminuido, 6,1 % para ALT aumentada, 8,7% para potasio disminuido, 5,6 % para glucosa aumentada, 5,7% para AST aumentada, 3,8 % para calcio disminuido, 3,4 % para potasio aumentado, 3,5 % para creatinina aumentada, 2,9 % para albúmina disminuida, 3,2 % para fosfatasa alcalina aumentada, 4,1 % para bilirrubina aumentada, 1,8 % para calcio aumentado, 1,1 % para glucosa disminuida, 0,5 % para aumento de sodio y 0,1 % para aumento de hemoglobina.

En pacientes tratados con Pembrolia® en combinación con axitinib o lenvatinib, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el inicio hasta una anomalía de laboratorio de grado 3 o 4 fue la siguiente: 23,0 % para aumento de lipasa (no medido en pacientes tratados con Pembrolia® y axitinib), 12,0 % para disminución de linfocitos, 11,4 % para disminución de sodio, 11,2 % para aumento de amilasa, 11,2 % para aumento de triglicéridos, 10,4 % para aumento de ALT, 8,9 % para aumento de AST, 7,8 % para aumento de glucosa, 6,8 % para disminución de fosfato, 6,1 % para disminución de potasio, 5,1 % para aumento de potasio, 4,5 % para aumento de colesterol, 4,4 % para aumento de creatinina, 4,2 % para disminución de hemoglobina, 4,0 % para disminución de magnesio, 3,5 % para disminución de neutrófilos, 3,1 % para la fosfatasa alcalina aumentada, 3,0% para las plaquetas disminuidas, 2,8% para la bilirrubina aumentada, 2,2% para el calcio disminuido, 1,7% para los glóbulos blancos disminuidos, 1,6% para el magnesio aumentado, 1,5% para la protrombina INR aumentada, 1,4% para la glucosa disminuida, 1,2% para la albúmina disminuida, 1,2% para el calcio aumentado, 0,4% para el sodio aumentado y 0,1% para la hemoglobina aumentada.

### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes tratados con Pembrolia® 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 como monoterapia, 36 (1,8 %) de 2034 pacientes evaluables dieron positivo para anticuerpos emergentes del tratamiento contra Pembrolia®, de los cuales 9 (0,4 %) pacientes tenían anticuerpos neutralizantes contra Pembrolia®. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético o de seguridad alterado con la unión anti-Pembrolia® o el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

### Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad de Pembrolia® como monoterapia en 161 pacientes pediátricos de 9 meses a 17 años de edad con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos avanzados, recidivantes o refractarios positivos para PD-L1 a 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 pacientes de 11 a 17 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue generalmente similar al observado en adultos tratados con Pembrolia®. Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en al menos el 20 % de los pacientes pediátricos) fueron pirexia (33 %), vómitos (30 %), dolor de cabeza (26 %), dolor abdominal (22 %), anemia (21 %), tos (21 %) y estreñimiento (20 %). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para la monoterapia fueron de severidad de grado 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 resultaron en muerte. Las frecuencias se basan en todas las reacciones adversas a medicamentos notificadas, independientemente de la evaluación de causalidad realizada por el investigador. Actualmente no están disponibles datos de seguridad a largo plazo de Pembrolia® en adolescentes con melanoma en estadio IIB, IIC y III tratados en el contexto adyuvante.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa directamente a través del sistema nacional de notificación.

#### **Posología y modo de administración:**

La terapia debe ser iniciada y supervisada por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

#### Ensayo de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección de pacientes para el tratamiento con PEMBRORIA® en función de la expresión tumoral de PD-L1 debe confirmarse mediante un ensayo validado.

#### Ensayos de MSI/MMR

Si se especifica en la indicación, la selección de pacientes para el tratamiento con Pembrolia® según el estado del tumor de MSI-H/dMMR debe confirmarse mediante un ensayo validado.

#### Posología

La dosis recomendada de Pembrolia® en adultos es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Pembrolia® como monoterapia en pacientes pediátricos de 3 años o más con LHC o pacientes de 12 años o más con melanoma es de 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg), cada 3 semanas, administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Para uso en combinación, consulte el Resumen de las Características del Producto para las terapias concomitantes.

Los pacientes deben ser tratados con Pembrolia® hasta la 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 (es decir, un aumento transitorio inicial del tamaño del tumor o pequeñas lesiones nuevas dentro de los primeros meses, seguido de una reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme dicha progresión.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, CPCNP o CCR, se debe administrar Pembrolia® hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o durante un máximo de un año.

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

#### *Retraso o interrupción de la dosis*

No se recomiendan reducciones de dosis de Pembrolia®. El Pembrolia® debe suspenderse o interrumpirse para tratar las reacciones adversas tal y como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones recomendadas del tratamiento con Pembrolia®**

| <b>Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario</b> | <b>Severidad</b>                                            | <b>Modificación del tratamiento</b>                                    |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis                                                         | Grado 2                                                     | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1* |
|                                                                    | Grados 3 o 4, o grado 2 recurrente                          | Interrumpir permanentemente                                            |
| Colitis                                                            | Grados 2 o 3                                                | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1* |
|                                                                    | Grado 4 o grado 3 recurrente                                | Interrumpir permanentemente                                            |
| Nefritis                                                           | Grado 2 con creatinina > 1,5 a ≤ 3 veces el límite superior | Suspender hasta que las reacciones adversas se                         |

| Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario                                                                                                                                                        | Severidad                                                                                                                                                                | Modificación del tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                    | de lo normal (LSN)                                                                                                                                                       | recuperen a grados 0-1*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                    | Grado $\geq 3$ con creatinina $> 3$ veces el LSN                                                                                                                         | Interrumpir permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Endocrinopatías                                                                                                                                                                                                    | Insuficiencia suprarrenal e hipofisitis de grado 2                                                                                                                       | Suspender el tratamiento hasta control por reemplazo hormonal                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                    | Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática de grado 3 o 4                                                                                                       | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1*                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                    | Diabetes tipo 1 asociada con hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucosa $> 250$ mg/dL o $> 13,9$ mmol/L) o asociada con cetoacidosis<br><br>Hipertiroidismo grado $\geq 3$ | Para los pacientes con endocrinopatías de grado 3 o grado 4 que mejoraron a grado 2 o inferior y están controladas con reemplazo hormonal, si está indicado, se puede considerar la continuación del Pembrolia® después de la reducción gradual de los corticosteroides, si es necesario.<br>En caso contrario, debe interrumpirse el tratamiento |
|                                                                                                                                                                                                                    | Hipotiroidismo                                                                                                                                                           | El hipotiroidismo se puede controlar con terapia de reemplazo sin interrumpir el tratamiento.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hepatitis<br><br><b>NOTA:</b> para pacientes con CCR tratados con Pembrolia® en combinación con axitinib con elevaciones de las enzimas hepáticas, consulte las directrices de dosificación después de esta tabla. | Grado 2 con aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3$ a 5 veces el LSN o la bilirrubina total $> 1,5$ a 3 veces el LSN                     | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1*                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                    | Grado $\geq 3$ con AST o ALT $> 5$ veces el LSN o bilirrubina total $> 3$ veces el LSN                                                                                   | Interrumpir permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                    | En caso de metástasis hepática con elevación basal de grado 2 de AST o ALT, la hepatitis con aumentos de AST o ALT $\geq 50\%$ y duración $\geq 1$ semana.               | Interrumpir permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Reacciones cutáneas                                                                                                                                                                                                | Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) de grado 3 o sospechado                                                                           | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1*                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                    | SJS o NET de grado 4 o confirmado                                                                                                                                        | Interrumpir permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario                                                                                                                                                  | Según la severidad y el tipo de reacción (grado 2 o grado 3)                                                                                                             | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1*                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                    | Miocarditis de grado 3 o 4                                                                                                                                               | Interrumpir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario | Severidad                                                                                 | Modificación del tratamiento |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                             | Encefalitis de grado 3 o 4<br>Síndrome de Guillain-Barré de grados 3 o 4<br>palmo-plantar | permanentemente              |
|                                                             | Grado 4 o grado 3 recurrente                                                              | Interrumpir permanentemente  |
| <b>Reacciones relacionadas con la perfusión</b>             | Grados 3 o 4                                                                              | Interrumpir permanentemente  |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

- \* Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a grados 0-1 dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de Pembrolia®, o si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas, se debe interrumpir permanentemente el Pembrolia®.

No se conoce la seguridad de reiniciar la terapia con Pembrolia® en pacientes que previamente experimentaron miocarditis de origen inmunitario.

El Pembrolia®, como monoterapia o como terapia combinada, debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas inmunológicas de grado 4 o de grado 3 recurrentes, a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1.

En caso de toxicidad hematológica de grado 4, solo en pacientes con LHc, se debe suspender el Pembrolia® hasta que las reacciones adversas se recuperen a grados 0-1.

#### *Pembrolia® en combinación con axitinib en el tratamiento del CCR*

Para los pacientes con CCR tratados con Pembrolia® en combinación con axitinib, consulte el SmPC con respecto a la dosificación de axitinib. Cuando se usa en combinación con Pembrolia®, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

#### *Para elevaciones de enzimas hepáticas, en pacientes con CCR tratados con Pembrolia® en combinación con axitinib:*

- Si ALT o AST  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, tanto Pembrolia® como axitinib deben suspenderse hasta que estas reacciones adversas se recuperen a grados 0-1. Se puede considerar la terapia con corticosteroides. Se puede considerar la reexposición con un solo medicamento o la reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a administrar axitinib, se puede considerar una reducción de la dosis según el SmPC del axitinib.
- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, tanto Pembrolia® como axitinib deben interrumpirse permanentemente y puede considerarse la terapia con corticosteroides.

#### *Pembrolia® en combinación con lenvatinib*

Cuando se utiliza en combinación con lenvatinib, se debe interrumpir uno o ambos medicamentos según corresponda. Se debe suspender, reducir la dosis o interrumpir el uso de lenvatinib de acuerdo con las instrucciones del SmPC de lenvatinib para su combinación con Pembrolia®. No se recomiendan reducciones de dosis de PEMBRORIA®.

### Poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado Pembrolia® en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### *Deterioro de la función hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Pembrolia® en pacientes con insuficiencia hepática grave. .

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pembrolia® en niños menores de 18 años, excepto en pacientes pediátricos con melanoma o linfoma de Hodgkin crónico.

### Vía de administración

El Pembrolia® se administra por vía intravenosa. Debe administrarse mediante perfusión durante 30 minutos.

Pembrolia® no debe administrarse mediante inyección intravenosa en bolo o en empuje.

Cuando se administra Pembrolia® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar Pembrolia® primero.

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado ensayos formales de interacción farmacocinética de medicamentos con Pembrolia®. Dado que el Pembrolia® se elimina de la circulación a través del catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas entre fármacos.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Pembrolia® debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Pembrolia®. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de iniciar el tratamiento con Pembrolia® para tratar reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también se pueden utilizar como premedicación, cuando Pembrolia® se usa en combinación con

quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pembrolia® y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Pembrolia®.

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso de Pembrolia® en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos de reproducción animal con Pembrolia®; sin embargo, en modelos murinos de embarazo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia del feto y da lugar a un aumento de la pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, basado en su mecanismo de acción, de que la administración de Pembrolia® durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo mayores tasas de aborto o muerte fetal. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G4 (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, al ser una IgG4, el Pembrolia® tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Pembrolia® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con Pembrolia®.

#### Lactancia

Se desconoce si Pembrolia® se secreta en la leche materna. Como se sabe que los anticuerpos pueden secretarse en la leche materna, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/niños. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia materna o interrumpir el tratamiento con Pembrolia®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Pembrolia® para la mujer.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre los posibles efectos de Pembrolia® sobre la fertilidad. No había efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos basados en ensayos de toxicidad de 1 y 6 meses de dosis repetidas.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

La influencia de Pembrolia® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es menor. En algunos pacientes, se han notificado mareos y fatiga tras la administración de Pembrolia®.

**Sobredosis:**

No existe información sobre sobredosis con Pembrolia®. En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01FF02

Grupo farmacoterapéutico: L-antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, L01-agentes antineoplásicos, L01F- anticuerpos monoclonales y conjugados, L01FF- inhibidores de PD-1/PD-L1.

**Mecanismo de acción**

El Pembrolia® 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 ha demostrado estar implicado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. El Pembrolia® potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y pueden ser expresadas por los tumores u otras células del microentorno tumoral.

El efecto antiangiogénico de lenvatinib (multi-TKI) en combinación con el efecto inmunoestimulante de Pembrolia® (anti-PD-1) da como resultado un microambiente tumoral con mayor activación de 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 solo. En modelos murinos preclínicos, los inhibidores de PD-1 más TKI han demostrado una actividad antitumoral mejorada en comparación con cualquiera de los agentes solos.

**Eficacia clínica y seguridad**

Se evaluaron dosis de Pembrolia® 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 en ensayos clínicos de melanoma o CPCNP previamente tratado. Según el modelado y la simulación de las relaciones dosis/exposición para la eficacia y seguridad de Pembrolia®, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia o seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas.

**Melanoma****KEYNOTE-006: Estudio controlado en pacientes con melanoma no tratados previamente con ipilimumab**

La seguridad y eficacia del Pembrolia® se investigaron en KEYNOTE-006, un ensayo multicéntrico de fase III, abierto y controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en

pacientes que no habían recibido ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir Pembrolia® 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 BRAF V600E hubieran recibido terapia previa con inhibidores de BRAF.

Los pacientes fueron tratados con Pembrolia® hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió continuar con el tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, y posteriormente cada 12 semanas.

De los 834 pacientes, el 60 % eran varones, el 44 % tenían  $\geq 65$  años (la edad media era de 62 años [rango: 18-89]) y el 98 % eran blancos. El sesenta y cinco por ciento de los pacientes tenían estadio M1c, el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales, el 66 % no tenía ninguna y el 34 % había recibido una terapia previa. El treinta y uno por ciento tenía un estado funcional ECOG de 1, el 69 % tenía un estado funcional ECOG de 0 y el 32 % tenía LDH elevada. Se informaron mutaciones BRAF en 302 (36 %) pacientes. Entre los pacientes con tumores BRAF mutados, 139 (46 %) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS; evaluada mediante la revisión de Evaluación Integrada de Radiología y Oncología [IRO] utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia general (OS). Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta. En la Tabla 3 se resumen las medidas de eficacia clave en pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab en el análisis final realizado después de un mínimo de 21 meses de seguimiento. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS basadas en el análisis final se muestran en las Figuras 1 y 2.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en KEYNOTE-006**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia®<br/>10 mg/kg de peso corporal cada<br/>3 semanas n=277</b> | <b>Pembrolia®<br/>10 mg/kg de peso corporal cada 2<br/>semanas n=279</b> | <b>Ipilimumab<br/>3 mg/kg de peso corporal cada 3<br/>semanas n=278</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>OS</b>                          |                                                                          |                                                                          |                                                                         |
| Número (%) de pacientes con evento | 119 (43 %)                                                               | 122 (44 %)                                                               | 142 (51 %)                                                              |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)      | 0,68 (0,53, 0,86)                                                        | 0,68 (0,53, 0,87)                                                        | ---                                                                     |
| Valor p <sup>†</sup>               | < 0,001                                                                  | < 0,001                                                                  | ---                                                                     |
| Mediana en meses                   | No logrado                                                               | No logrado                                                               | 16                                                                      |

| <b>Criterio de valoración</b>       | <b>Pembroria®<br/>10 mg/kg de peso corporal cada<br/>3 semanas n=277</b> | <b>Pembroria®<br/>10 mg/kg de peso corporal cada 2<br/>semanas n=279</b> | <b>Ipilimumab<br/>3 mg/kg de peso corporal cada 3<br/>semanas n=278</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| (IC 95 %)                           | (24, N/A)                                                                | (22, N/A)                                                                | (14, 22)                                                                |
| <b>PFS</b>                          |                                                                          |                                                                          |                                                                         |
| Número (%) de pacientes con eventos | 183 (66 %)                                                               | 181 (65 %)                                                               | 202 (73 %)                                                              |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)       | 0,61 (0,50, 0,75)                                                        | 0,61 (0,50, 0,75)                                                        | ---                                                                     |
| Valor p†                            | < 0,001                                                                  | < 0,001                                                                  | ---                                                                     |
| Mediana en meses (IC 95 %)          | 4,1<br>(2,9, 7,2)                                                        | 5,6<br>(3,4, 8,2)                                                        | 2,8<br>(2,8, 2,9)                                                       |
| <b>La mejor respuesta objetiva</b>  |                                                                          |                                                                          |                                                                         |
| ORR % (IC del 95 %)                 | 36 %<br>(30, 42)                                                         | 37%<br>(31, 43)                                                          | 13 %<br>(10, 18)                                                        |
| Completo objetiva                   | 13 %                                                                     | 12 %                                                                     | 5 %                                                                     |
| Respuesta parcial                   | 23 %                                                                     | 25 %                                                                     | 8 %                                                                     |
| <b>Duración de la respuesta‡</b>    |                                                                          |                                                                          |                                                                         |
| Mediana en meses (rango)            | No logrado<br>(2,0, 22.8+)                                               | No logrado<br>(1,8, 22.8+)                                               | No logrado<br>(1,1+, 23,8+)                                             |
| % en curso a los 18 meses           | 68 %§                                                                    | 71 %§                                                                    | 70 %§                                                                   |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

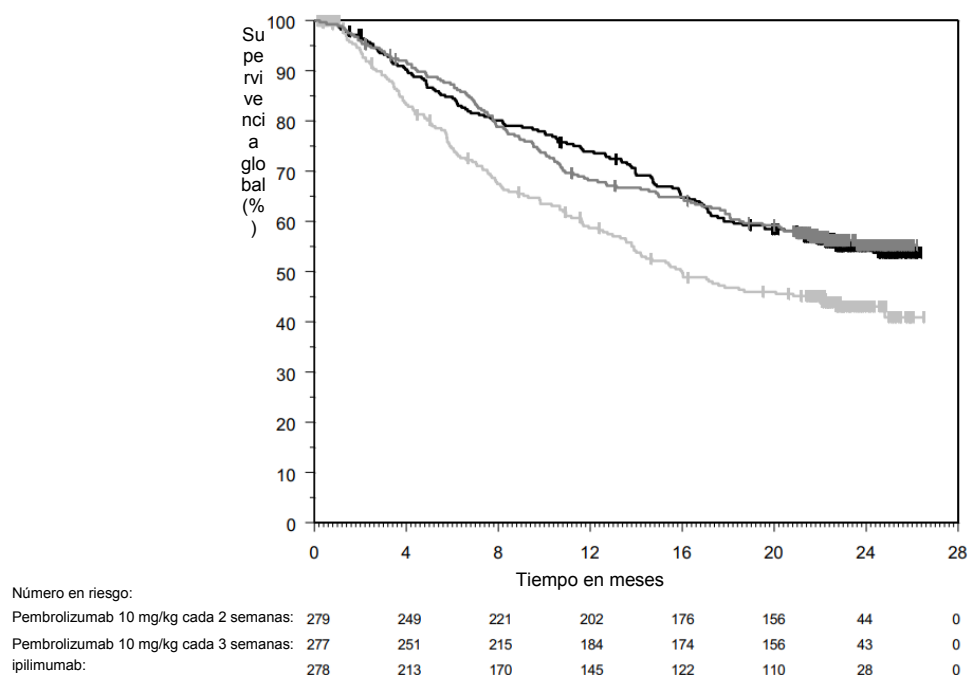
‡ Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

§ Basado en estimación de Kaplan-Meier

N/A – no aplicable

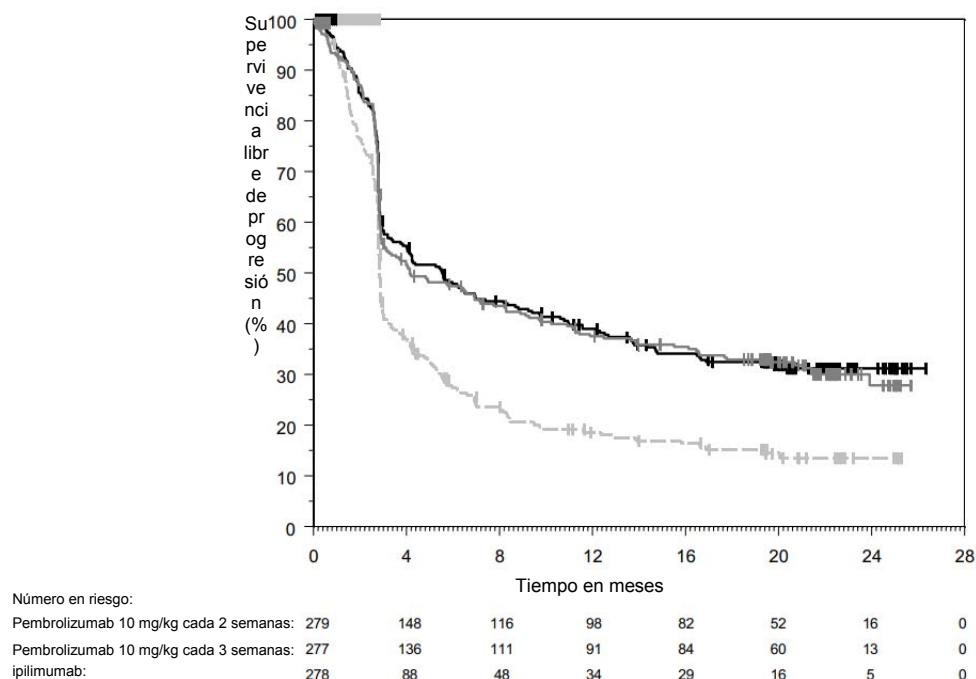
**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-006 (población por intención de tratar)**

| <b>Grupo de tratamiento</b>                    | <b>Tasa de OS<br/>a los 24<br/>meses</b> | <b>CR (IC<br/>del 95 %)</b>      | <b>Valor p</b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| <b>Pembroria® 10 mg/kg<br/>cada 2 semanas:</b> | <b>55,1 %</b>                            | <b>0,68<br/>(0,53,<br/>0,87)</b> | <b>0,00085</b> |
| <b>Pembroria® 10 mg/kg<br/>cada 3 semanas:</b> | <b>55,3 %</b>                            | <b>0,68<br/>(0,53,<br/>0,86)</b> | <b>0,00083</b> |
| <b>ipilimumab:</b>                             | <b>43,0 %</b>                            |                                  |                |



**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en KEYNOTE-006 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento                                | Tasa de PFS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p        |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>———— Pembrolizumab® 10 mg/kg cada 2 semanas:</b> | <b>32,4 %</b>              | <b>0,61 (0,50, 0,75)</b> | <b>0,00000</b> |
| <b>———— Pembrolizumab® 10 mg/kg cada 3 semanas:</b> | <b>32,9 %</b>              | <b>0,61 (0,50, 0,75)</b> | <b>0,00000</b> |
| <b>- - - - - ipilimumab:</b>                        | <b>15,2 %</b>              |                          |                |



**KEYNOTE-002: Ensayo controlado en pacientes con melanoma tratados previamente con ipilimumab**

La seguridad y eficacia de Pembrolizumab® se investigaron en KEYNOTE-002, un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes previamente tratados con ipilimumab y si presentaban mutación BRAF V600 positiva, con un inhibidor de BRAF o MEK. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir Pembrolizumab® en una dosis de 2 (n = 180) o 10 mg/kg de peso corporal (n = 181) cada 3 semanas o quimioterapia (n = 179; incluyendo dacarbazina, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino + paclitaxel). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes o que recibían inmunosupresión; otros criterios de exclusión fueron antecedentes de reacciones adversas inmunológicas severas o potencialmente mortales por el tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de grado 4 o toxicidad de grado 3 que requiriera tratamiento con corticosteroides (> 10 mg/día de prednisona o dosis equivalente) durante más de 12 semanas; reacciones adversas en curso ≥ grado 2 de tratamiento previo con ipilimumab; hipersensibilidad severa 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 continuar con el tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, y posteriormente cada 12 semanas. Los pacientes que recibieron quimioterapia y experimentaron una progresión de la

enfermedad verificada de forma independiente después de la primera evaluación programada de la enfermedad pudieron cambiar de grupo y recibir 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de Pembrolia® cada 3 semanas en forma doble ciego.

De los 540 pacientes, el 61 % eran varones, el 43 % tenían  $\geq 65$  años (la edad media era de 62 años [rango 15-89]) y el 98 % eran blancos. El ochenta y dos por ciento tenía estadio M1c, el 73 % tenía al menos dos y el 32 % de los pacientes tenía tres o más terapias sistémicas previas para melanoma avanzado. El cuarenta y cinco por ciento tenía un estado funcional ECOG de 1, el 40 % tenía LDH elevada y el 23 % tenía un tumor con mutación BRAF.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la PFS evaluada por IRO utilizando RECIST versión 1.1 y la OS. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta. En la Tabla 4 se resumen las medidas de eficacia clave en el análisis final en pacientes tratados previamente con ipilimumab, y la curva de Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 3. Ambos grupos de Pembrolia® demostraron ser superiores a la quimioterapia en cuanto a la PFS, y no hubo diferencias entre las dosis de Pembrolia®. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Pembrolia® y quimioterapia en el análisis de OS final que no se ajustó a los efectos potencialmente confusos del cruce. Del grupo de pacientes aleatorizados a quimioterapia, el 55 % cambió de grupo y posteriormente recibió tratamiento con Pembrolia®.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en KEYNOTE-002**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia®<br/>2 mg/kg de peso corporal<br/>cada 3 semanas<br/>n=180</b> | <b>Pembrolia®<br/>10 mg/kg de peso corporal<br/>cada 3 semanas<br/>n=181</b> | <b>Quimioterapia<br/>(n=179)</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>PFS</b>                         |                                                                             |                                                                              |                                  |
| Número (%) de pacientes con evento | 150 (83 %)                                                                  | 144 (80%)                                                                    | 172 (96 %)                       |
| Cociente de riesgo*<br>(IC 95 %)   | 0,58 (0,46, 0,73)                                                           | 0,47 (0,37, 0,60)                                                            | ---                              |
| Valor p <sup>†</sup>               | < 0,001                                                                     | < 0,001                                                                      | ---                              |
| Mediana en meses<br>(IC 95 %)      | 2,9 (2,8, 3,8)                                                              | 3,0 (2,8, 5,2)                                                               | 2,8 (2,6, 2,8)                   |
| <b>OS</b>                          |                                                                             |                                                                              |                                  |
| Número (%) de pacientes con evento | 123 (68 %)                                                                  | 117 (65 %)                                                                   | 128 (72 %)                       |
| Cociente de riesgo*<br>(IC 95 %)   | 0,86 (0,67, 1,10)                                                           | 0,74 (0,57, 0,96)                                                            | ---                              |
| Valor p <sup>†</sup>               | 0,1173                                                                      | 0,0106 <sup>‡</sup>                                                          | ---                              |
| Mediana en meses<br>(IC 95 %)      | 13,4 (11,0, 16,4)                                                           | 14,7 (11,3, 19,5)                                                            | 11,0 (8,9, 13,8)                 |
| <b>La mejor respuesta objetiva</b> |                                                                             |                                                                              |                                  |

| Criterio de valoración                      | Pembroria®<br>2 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas<br>n=180 | Pembroria®<br>10 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas<br>n=181 | Quimioterapia<br>(n=179) |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| ORR (%)<br>(IC 95 %)                        | 22 % (16, 29)                                                     | 28 % (21, 35)                                                      | 5 % (2, 9)               |
| Respuesta completa                          | 3 %                                                               | 7%                                                                 | 0%                       |
| Respuesta parcial                           | 19 %                                                              | 20%                                                                | 5 %                      |
| <b>Duración de la respuesta<sup>§</sup></b> |                                                                   |                                                                    |                          |
| Mediana en meses<br>(rango)                 | 22,8<br>(1,4+, 25,3+)                                             | No logrado<br>(1,1+, 28,3+)                                        | 6,8<br>(2,8, 11,3)       |
| % en curso a los 12 meses                   | 73 % <sup>¶</sup>                                                 | 79 % <sup>¶</sup>                                                  | 0% <sup>¶</sup>          |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

<sup>†</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

<sup>‡</sup> No estadísticamente significativo después del ajuste por multiplicidad

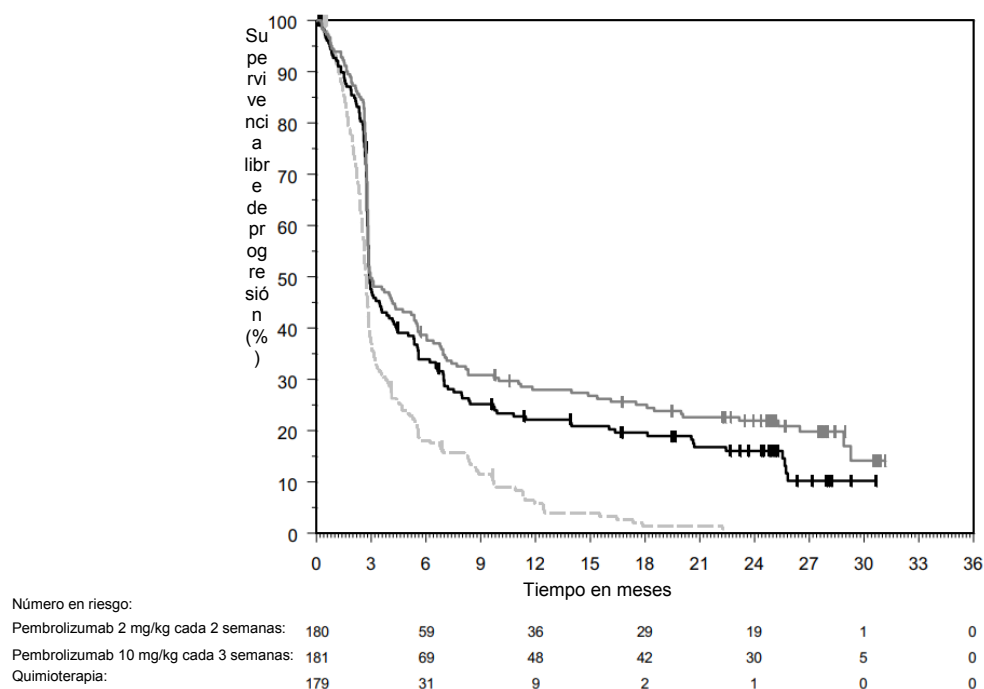
<sup>‡</sup> Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada del análisis final

<sup>¶</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-002 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento                           | Tasa de<br>PFS a los<br>18 meses | CR (IC<br>del 95 %)              | Valor p           |
|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>Pembroria® 2 mg/kg<br/>cada 2 semanas:</b>  | <b>19,6 %</b>                    | <b>0,58<br/>(0,46,<br/>0,73)</b> | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Pembroria® 10 mg/kg<br/>cada 3 semanas:</b> | <b>25,0 %</b>                    | <b>0,47<br/>(0,37,<br/>0,60)</b> | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Quimioterapia</b>                           | <b>1,3 %</b>                     |                                  |                   |



### KEYNOTE-001: Ensayo abierto en pacientes con melanoma sin tratamiento previo y tratados con ipilimumab

La seguridad y eficacia de Pembrolizumab® para pacientes con melanoma avanzado se investigaron en un ensayo abierto no controlado, KEYNOTE-001. Se evaluó la eficacia de 276 pacientes de dos cohortes definidas, una que incluía pacientes tratados previamente con ipilimumab (y si presentaban mutación BRAF V600 positiva, con un inhibidor de BRAF o MEK) y la otra que incluía pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pembrolizumab® en 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 continuar con el tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron similares a los de KEYNOTE-002.

De los 89 pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de Pembrolizumab® y que fueron tratados previamente con ipilimumab, el 53 % eran varones, el 33 % tenían  $\geq 65$  años de edad y la mediana de edad fue de 59 años (rango 18-88). Todos los pacientes, excepto dos, eran blancos. El ochenta y cuatro por ciento tenía estadio M1c y el 8 % de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales. El setenta por ciento tenía al menos dos y el 35 % de los pacientes tenía tres o más terapias sistémicas previas para el melanoma avanzado. Se informaron mutaciones BRAF en el 13 % de la población del ensayo. Todos los pacientes con tumores BRAF mutados fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de Pembrolia® y que no habían recibido tratamiento con ipilimumab, el 63 % eran varones, el 35 % tenía ≥ 65 años de edad y la mediana de edad fue de 60 años (rango 35-80). Todos los pacientes, excepto uno, eran blancos. El sesenta y tres por ciento tenía estadio M1c y el 2 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El cuarenta y cinco por ciento no había recibido terapias previas para el melanoma avanzado. Se informaron mutaciones BRAF en 20 (39 %) pacientes. Entre los pacientes con tumores BRAF mutados, 10 (50 %) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

La medida principal de resultado de eficacia fue la ORR evaluada mediante una revisión independiente utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE; incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), la duración de la respuesta, la PFS y la OS. La respuesta del tumor se evaluó a intervalos de 12 semanas. En la Tabla 5 se resumen las medidas de eficacia clave en pacientes tratados previamente o sin tratamiento previo con ipilimumab, que recibieron Pembrolia® en una dosis de 2 mg/kg de peso corporal según un tiempo de seguimiento mínimo de 30 meses para todos los pacientes.

**Tabla 5: Resultados de eficacia en KEYNOTE-001**

| <b>Criterio de valoración</b>             | <b>Pembrolia® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89</b> | <b>Pembrolia® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes no tratados con ipilimumab n=51</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mejor respuesta objetiva* por IRO†</b> |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| ORR %, (IC del 95 %)                      | 26 % (17, 36)                                                                                                   | 35 % (22, 50)                                                                                          |
| Respuesta completa                        | 7 %                                                                                                             | 12 %                                                                                                   |
| Respuesta parcial                         | 19 %                                                                                                            | 24 %                                                                                                   |
| Tasa de control de enfermedades %‡        | 48 %                                                                                                            | 49 %                                                                                                   |
| <b>Duración de la respuesta§</b>          |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Mediana en meses (rango)                  | 30,5 (2,8+, 30,6+)                                                                                              | 27,4 (1,6+, 31,8+)                                                                                     |
| % en curso a los 24 meses¶                | 75 %                                                                                                            | 71 %                                                                                                   |
| <b>PFS</b>                                |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)            | 4,9 (2,8, 8,3)                                                                                                  | 4,7 (2,8, 13,8)                                                                                        |
| Tasa de PFS a los 12 meses                | 34 %                                                                                                            | 38 %                                                                                                   |
| <b>OS</b>                                 |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)            | 18,9 (11, no disponible)                                                                                        | 28,0 (14, no disponible)                                                                               |
| Tasa de OS a los 24 meses                 | 44 %                                                                                                            | 56 %                                                                                                   |

\* Incluye pacientes sin enfermedad medible al inicio del ensayo mediante radiología independiente.

† IRO – Evaluación integrada de radiología y oncología utilizando RECIST 1.1

‡ Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

§ Basado en pacientes con una respuesta confirmada mediante una revisión independiente, a partir de la fecha en que se observó la primera respuesta

registrado; n = 23 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n = 18 para pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab

<sup>†</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Los resultados para los pacientes tratados previamente con ipilimumab (n = 84) y que no habían recibido tratamiento con ipilimumab (n = 52) que recibieron 10 mg/kg de peso corporal de Pembrolia® cada 3 semanas fueron similares a los observados en los pacientes que recibieron 2 mg/kg de peso corporal de Pembrolia® cada 3 semanas.

#### *Análisis de subpoblaciones*

##### Estado de la mutación BRAF en el melanoma

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

**Tabla 6: Resultados de eficacia según el estado de mutación de BRAF en KEYNOTE-002**

|                                          | <b>BRAF de tipo salvaje</b>                                       |                              | <b>BRAF mutante con tratamiento previo con BRAF</b>              |                             |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Criterio de valoración</b>            | <b>Pembrolia® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas (n=136)</b> | <b>Quimioterapia (N=137)</b> | <b>Pembrolia® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas (n=44)</b> | <b>Quimioterapia (n=42)</b> |
| Cociente de riesgo de PFS (IC del 95 %)  | 0,50 (0,39, 0,66)                                                 | ---                          | 0,79 (0,50, 1,25)                                                | ---                         |
| Cociente de riesgo de OS * (IC del 95 %) | 0,78 (0,58, 1,04)                                                 | ---                          | 1,07 (0,64, 1,78)                                                | ---                         |
| <b>ORR (%)</b>                           | <b>26 %</b>                                                       | <b>6 %</b>                   | <b>9 %</b>                                                       | <b>0%</b>                   |

\* Cociente de riesgo (Pembrolia® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

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

**Tabla 7: Resultados de eficacia según el estado de mutación de BRAF en KEYNOTE-006**

|                                          | BRAF de tipo salvaje                                               |                    | BRAF mutante sin tratamiento previo con BRAF                       |                   | BRAF mutante con tratamiento previo con BRAF                       |                   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Criterio de valoración                   | Pembroria® 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (agrupado) | Ipilimumab (n=170) | Pembroria® 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (agrupado) | Ipilimumab (n=55) | Pembroria® 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (agrupado) | Ipilimumab (n=52) |
| PFS<br>Cociente de riesgos*<br>(IC 95 %) | 0,61 (0,49, 0,76)                                                  | ---                | 0,52 (0,35, 0,78)                                                  | ---               | 0,76 (0,51, 1,14)                                                  | ---               |
| OS<br>Cociente de riesgos*<br>(IC 95 %)  | 0,68 (0,52, 0,88)                                                  | ---                | 0,70 (0,40, 1,22)                                                  | ---               | 0,66 (0,41, 1,04)                                                  | ---               |
| ORR (%)                                  | 38 %                                                               | 14 %               | 41 %                                                               | 15 %              | 24 %                                                               | 10%               |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

#### Estado de PD-L1 en el melanoma

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-002 en pacientes que eran PD-L1 positivos (expresión de PD-L1 en  $\geq 1$  % de las células tumorales y células inmunes asociadas al tumor en relación con todas las células tumorales viables – puntuación MEL) frente a PD-L1 negativos. La expresión de PD-L1 se probó retrospectivamente mediante un ensayo de inmunohistoquímica (IHC) con el anticuerpo anti-PD-L1 22C3. Entre los pacientes que fueron evaluables para la expresión de PD-L1 (79 %), el 69 % (n = 294) fueron PD-L1 positivos y el 31 % (n = 134) fueron PD-L1 negativos. La Tabla 8 resume los resultados de eficacia según la expresión de PD-L1.

**Tabla 8: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en KEYNOTE-002**

| Criterio de valoración                      | Pembroria® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas | Quimioterapia | Pembroria® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas | Quimioterapia |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|---------------|
|                                             | PD-L1 positivo                                     |               | PD-L1 negativo                                     |               |
| Cociente de riesgo de PFS<br>(IC del 95 %)  | 0,55 (0,40, 0,76)                                  | ---           | 0,81 (0,50, 1,31)                                  | ---           |
| Cociente de riesgo de OS *<br>(IC del 95 %) | 0,90 (0,63, 1,28)                                  | ---           | 1,18 (0,70, 1,99)                                  | ---           |
| ORR (%)                                     | 25 %                                               | 4 %           | 10%                                                | 8 %           |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Se realizó un análisis de subgrupos como parte del análisis final de KEYNOTE-006 en pacientes que fueron PD-L1 positivos (n = 671; 80 %) frente a PD-L1 negativos (n = 150; 18 %). Entre los pacientes que fueron evaluables para la expresión de PD-L1 (98 %), el 82 % fueron PD-L1 positivos y el 18 % fueron PD-L1 negativos.

**Tabla 9: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en KEYNOTE-006**

| Criterio de valoración               | Pembroria® 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (agrupado) | Ipilimumab | Pembroria® 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas (agrupado) | Ipilimumab |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| Cociente de riesgo de PFS* (IC 95 %) | 0,53 (0,44, 0,65)                                                  | ---        | 0,87 (0,58, 1,30)                                                  | ---        |
| Cociente de riesgo de OS* (IC 95 %)  | 0,63 (0,50, 0,80)                                                  | ---        | 0,76 (0,48, 1,19)                                                  | ---        |
| ORR (%)                              | 40%                                                                | 14 %       | 24 %                                                               | 13 %       |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con ipilimumab) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

#### Melanoma ocular

En 20 sujetos con melanoma ocular incluidos en KEYNOTE-001, no se informaron respuestas objetivas; se informó enfermedad estable en 6 pacientes.

#### KEYNOTE-716: Ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC resecado

La eficacia de Pembroria® se evaluó en KEYNOTE-716, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC resecado. Un total de 976 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembroria® 200 mg cada tres semanas (o la dosis pediátrica [12 a 17 años] de 2 mg/kg por vía intravenosa [hasta un máximo de 200 mg] cada tres semanas) (n = 487) o placebo (n = 489), durante hasta un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el estadio T de la 8ª edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC). No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o melanoma mucoso u ocular. No fueron elegibles los pacientes que habían recibido terapia previa para melanoma que no fuera cirugía. Los pacientes se sometieron a imágenes cada seis meses desde la aleatorización hasta el cuarto año, y luego una vez en el quinto año desde la aleatorización o hasta la recurrencia, lo que ocurriera primero.

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

La medida principal de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de recurrencia (RFS) evaluada por el investigador en toda la población, donde la RFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o distante) o muerte, lo que ocurra primero. Las medidas de resultados secundarios fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) y la OS en toda la población. El OS no se evaluó formalmente en el momento de este análisis. El ensayo demostró inicialmente una mejora estadísticamente significativa en la RFS (HR 0,65; IC del 95 % 0,46, 0,92; valor p = 0,00658) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolia® en comparación con placebo en su análisis intermedio preespecificado. Los resultados informados del análisis final preespecificado para RFS en una mediana de seguimiento de 20,5 meses se resumen en la Tabla 10 y la Figura 4. Los resultados actualizados de RFS en una mediana de seguimiento de 26,9 meses fueron consistentes con el análisis final de RFS para pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolia® en comparación con placebo (HR 0,64; IC del 95 % 0,50, 0,84). Los resultados de DMFS se informan a partir del análisis provisional de DMFS en una mediana de seguimiento de 26,9 meses en la Tabla 10 y la Figura 5.

**Tabla 10: Resultados de eficacia en KEYNOTE-716**

| Criterio de valoración                     | Pembroria® 200 mg<br>cada 3 semanas<br>n=487 | Placebo<br>n=489 |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|
| RFS                                        |                                              |                  |
| Número (%) de pacientes con evento         | 72 (15 %)                                    | 115 (24 %)       |
| Mediana en meses (IC del 95 %)             | NR (NR, NR)                                  | NR (29,9, NR)    |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)              | 0,61 (0,45, 0,82)                            |                  |
| Valor p (rango logarítmico estratificado)† | 0,00046                                      |                  |
| DMFS                                       |                                              |                  |
| Número (%) de pacientes con evento         | 74 (15,2 %)                                  | 119 (24,3 %)     |
| Mediana en meses (IC del 95 %)             | NR (NR, NR)                                  | NR (NR, NR)      |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)              | 0,59 (0,44, 0,79)                            |                  |

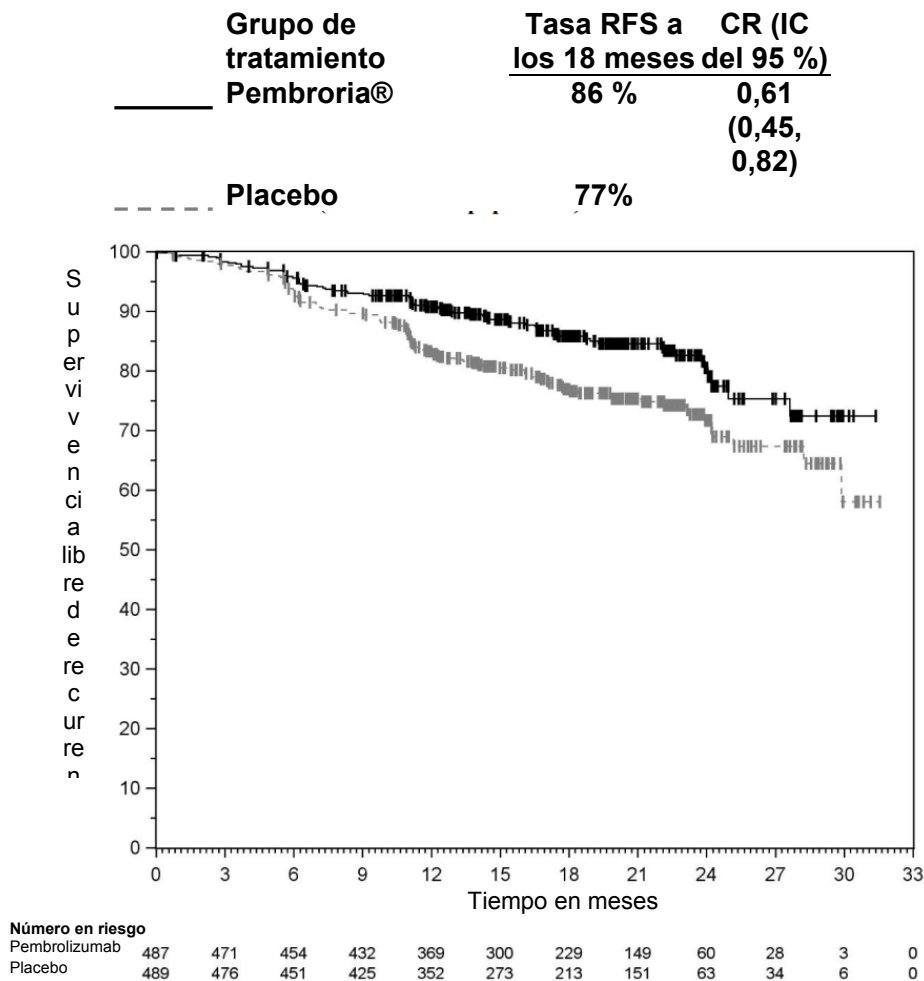
\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Valor p nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por el Comité Conjunto Estadounidense sobre

Cáncer (AJCC), 8ª edición, Estadio T.

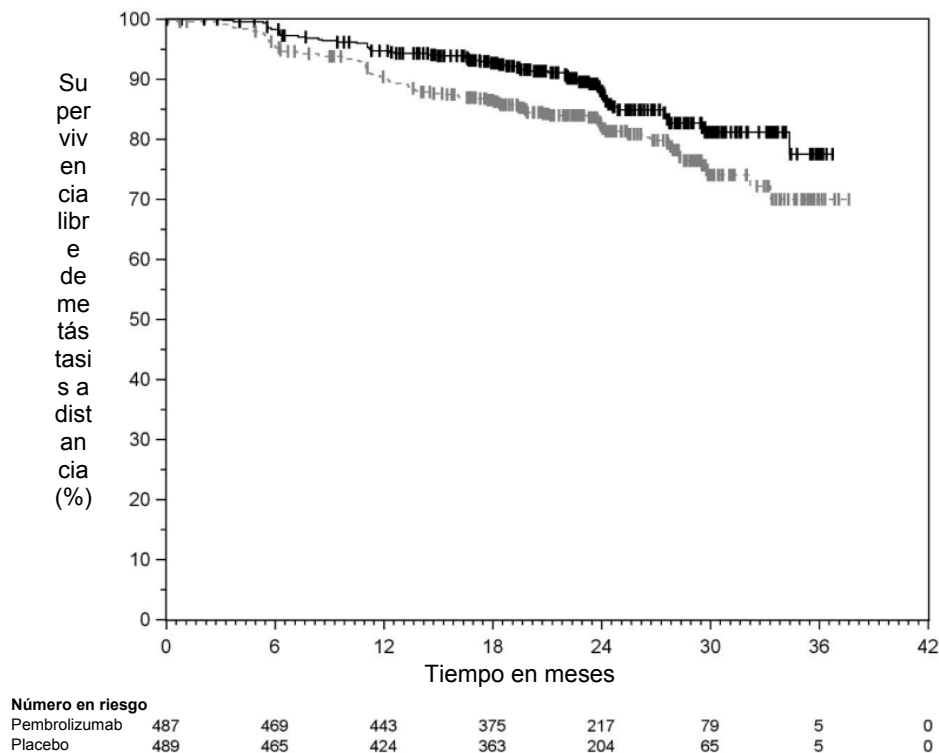
NL – no logrado.

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recurrencia por grupo de tratamiento en KEYNOTE-716**  
(población por intención de tratar)



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

| Grupo de tratamiento | Tasa DMFS a 18 meses | CR (IC del 95 %)  | Valor p |
|----------------------|----------------------|-------------------|---------|
| Pembroria®           | 93 %                 | 0,64 (0,47, 0,88) | 0,00292 |
| Placebo              | 87%                  |                   |         |



**KEYNOTE-054: Ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III completamente resecado**

La eficacia de Pembrolizumab® se evaluó en KEYNOTE-054, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con cáncer de pulmón en estadio IIIA completamente resecado (Metástasis en ganglios linfáticos > 1 mm), melanoma IIIB o IIIC. Un total de 1.019 pacientes adultos fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembrolizumab® 200 mg cada tres semanas (n = 514) o placebo (n = 505), durante hasta un año hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estadio de la séptima edición del AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥ 4 ganglios linfáticos positivos) y región geográfica (América del Norte, países europeos, Australia y otros países según designación). Los pacientes deben haberse sometido a una disección de ganglios linfáticos y, si está indicado, a radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o melanoma mucoso u ocular. No fueron elegibles los pacientes que recibieron terapia previa para melanoma distinta a cirugía o interferón para melanomas primarios gruesos sin evidencia de afectación de ganglios linfáticos. Los pacientes se sometieron a imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de Pembrolizumab® durante los primeros dos años, luego cada 6 meses desde el tercer al quinto año, y luego 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 ECOG PS de 0 (94 %) y 1 (6 %). El dieciséis por ciento tenía estadio IIIA; el 46 % tenía estadio IIIB; el 18 % tenía estadio IIIC (1-3 ganglios

linfáticos positivos) y el 20 % tenía estadio IIIC ( $\geq 4$  ganglios linfáticos positivos); el 50 % tenía mutación BRAF V600 positiva y el 44 % tenía BRAF de tipo salvaje. La expresión de PD-L1 se evaluó retrospectivamente mediante un ensayo IHC con el anticuerpo anti-PD-L1 22C3; el 84 % de los pacientes tenían melanoma PD-L1 positivo (expresión de PD-L1 en  $\geq 1$  % de las células tumorales y células inmunes asociadas al tumor en relación con todas las células tumorales viables). Se utilizó el mismo sistema de puntuación para el melanoma metastásico (puntuación MEL).

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la RFS evaluada por el investigador en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos, donde la RFS se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o distante) o muerte, lo que ocurra primero. Las medidas de resultados secundarios fueron DMFS y OS en toda la población y en la población con tumores PD-L1 positivos. El OS no se evaluó formalmente en el momento de estos análisis. El ensayo demostró inicialmente una mejora estadísticamente significativa en la RFS (HR 0,57; IC del 98,4 % 0,43, 0,74; valor  $p < 0,0001$ ) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolia® en comparación con placebo en su análisis intermedio preespecificado. Los resultados de eficacia actualizados con un tiempo de seguimiento medio de 45,5 meses se resumen en la Tabla 11 y las Figuras 6 y 7.

**Tabla 11: Resultados de eficacia en KEYNOTE-054**

| <b>Criterio de valoración</b>             | <b>Pembrolia® 200 mg cada 3 semanas n=514</b> | <b>Placebo n=505</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|
| <b>RFS</b>                                |                                               |                      |
| Número (%) de pacientes con evento        | 203 (40%)                                     | 288 (57%)            |
| Mediana en meses (IC del 95 %)            | NR                                            | 21,4 (16,3, 27,0)    |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)             | 0,59 (0,49, 0,70)                             |                      |
| <b>DMFS</b>                               |                                               |                      |
| Número (%) de pacientes con evento        | 173 (34 %)                                    | 245 (49 %)           |
| Mediana en meses (IC del 95 %)            | NR                                            | 40,0 (27,7, NR)      |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)             | 0,60 (0,49, 0,73)                             |                      |
| Valor p (rango logarítmico estratificado) | < 0,0001                                      |                      |

\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado  
NL – no logrado.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recurrencia por grupo de tratamiento en KEYNOTE-054

(población por intención de tratar)

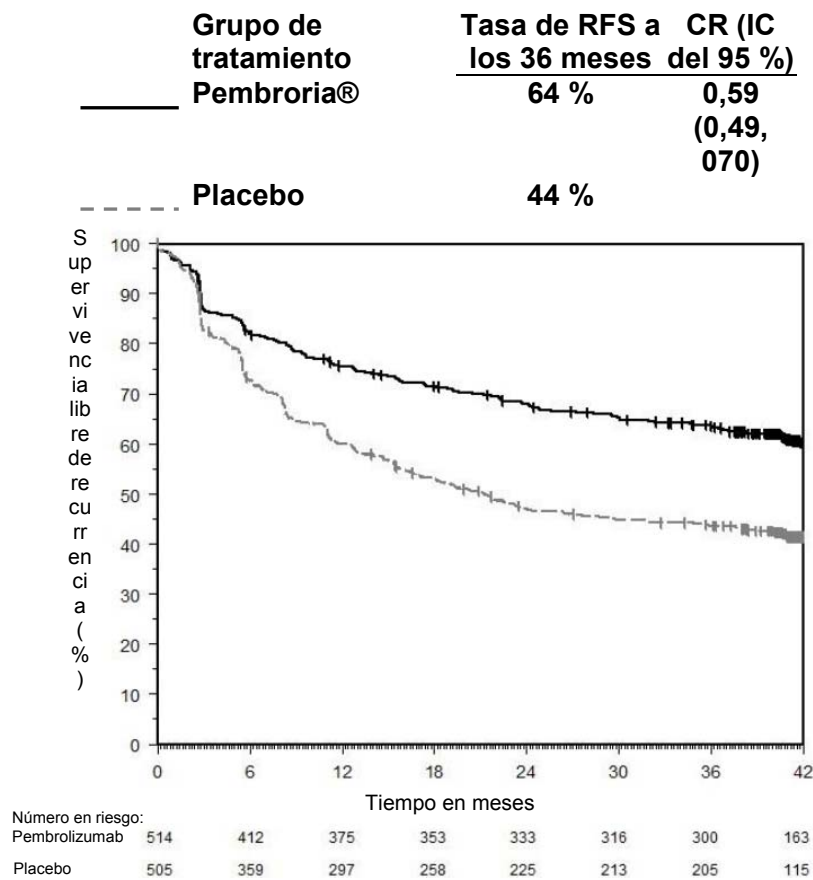
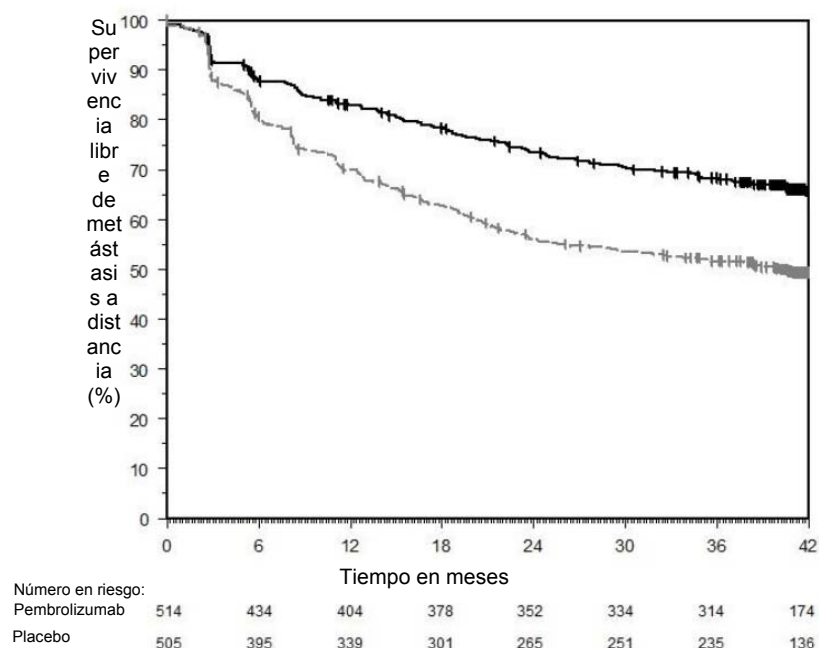


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis a distancia por grupo de tratamiento en

KEYNOTE-054 (población por intención de tratar)

| Grupo de tratamiento | Tasa DMFS a 36 meses | CR (IC del 95 %) | Valor p  |
|----------------------|----------------------|------------------|----------|
| Pembroria®           | 68 %                 | 0,60 (0,49, 073) | < 0,0001 |
| Placebo              | 52 %                 |                  |          |



El beneficio de RFS y DMFS se demostró de manera consistente en todos los subgrupos, incluida la expresión de PD-L1 en el tumor, el estado de mutación de BRAF y el estadio de la enfermedad (utilizando la 7 edición del AJCC). Estos resultados fueron consistentes cuando se reclasificaron en un análisis post-hoc de acuerdo con el sistema de estadificación actual de la 8 edición del AJCC.

### CPCNP

#### KEYNOTE-091: Ensayo controlado con placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPCNP reseado

La eficacia de Pembrolizumab® se investigó en KEYNOTE-091, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo en pacientes con CPCNP que tienen alto riesgo (estadio IB [T2a  $\geq$  4 cm], II o IIIA según la 7 edición del AJCC) de recurrencia después de una resección completa, independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor, sin radioterapia neoadyuvante previa y/o quimioterapia neoadyuvante y sin radioterapia adyuvante previa o planificada para la neoplasia maligna actual. La prueba de aberraciones tumorales genómicas/factores oncogénicos no fue obligatoria para la inscripción.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con estadio IB [T2a  $\geq$  4 cm], II o IIIA según el sistema de estadificación de la 7ª edición: tamaño del tumor  $\geq$  4 cm; o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de un estado N1 o N2; o tumores que sean invasivos de las 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 al

bronquio principal < 2 cm distales a la carina pero sin afectación de la carina; o tumores que están asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulos separados en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario. El ensayo no incluyó pacientes que tenían estado N2 con tumores que también invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

Es posible que los pacientes hayan recibido o no quimioterapia adyuvante según lo recomendado por su médico. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante. La aleatorización se estratificó por estadio (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adyuvante (sin quimioterapia adyuvante vs. quimioterapia adyuvante), estado de PD-L1 (TPS < 1 % [negativo] frente a TPS 1-49 % frente a TPS ≥ 50 %) y región geográfica (Europa occidental frente a Europa oriental frente a Asia frente al resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembrolizuma® 200 mg (n = 590) o placebo (n = 587) por vía intravenosa cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o aproximadamente 1 año (18 dosis). Los pacientes se sometieron a imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de Pembrolizuma® durante el primer año, luego cada 6 meses durante los años 2 a 3, y luego anualmente hasta el final del año 5. Después del quinto año, se realizan imágenes según el estándar de atención local.

De 1.177 pacientes aleatorizados, 1.010 (86 %) recibieron quimioterapia adyuvante basada en platino después de la resección completa. Entre estos 1.010 pacientes del ensayo KEYNOTE-091, las características iniciales fueron: edad media de 64 años (rango: 35 a 84), 49 % de 65 años o más, 68 % varones, 77% blancos, 18 % asiáticos, 86 % fumadores actuales o exfumadores. El sesenta y uno por ciento y el 39 por ciento tuvieron un rendimiento ECOG de 0 o 1, respectivamente. El doce por ciento tenía enfermedad en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), el 57% tenía enfermedad en estadio II y el 31 % tenía enfermedad en estadio IIIA. El treinta y nueve por ciento tenía expresión de PD-L1 tumoral TPS < 1 % [negativo], 33 % tenía TPS 1-49 %, 28 % tenía TPS ≥ 50 %. El siete por ciento tenía mutaciones conocidas del EGFR, el treinta y ocho por ciento no tenía mutaciones del EGFR y en el cincuenta y seis por ciento se desconocía el estado de la mutación del EGFR. El cincuenta y dos por ciento eran de Europa occidental, el 20 % de Europa oriental, el 17% de Asia y el 11 % del resto del mundo.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador en la población general y en la población con expresión tumoral de PD-L1 TPS ≥ 50 %, donde la DFS se definió como el tiempo entre la

fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (recurrencia local/regional, metástasis a distancia), una segunda neoplasia maligna o muerte, lo que ocurriera primero. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la DFS evaluada por el investigador en la población con expresión de PD-L1 tumoral TPS  $\geq 1\%$  y la OS en la población general y en las poblaciones con expresión de PD-L1 tumoral TPS  $\geq 50\%$  y TPS  $\geq 1\%$ .

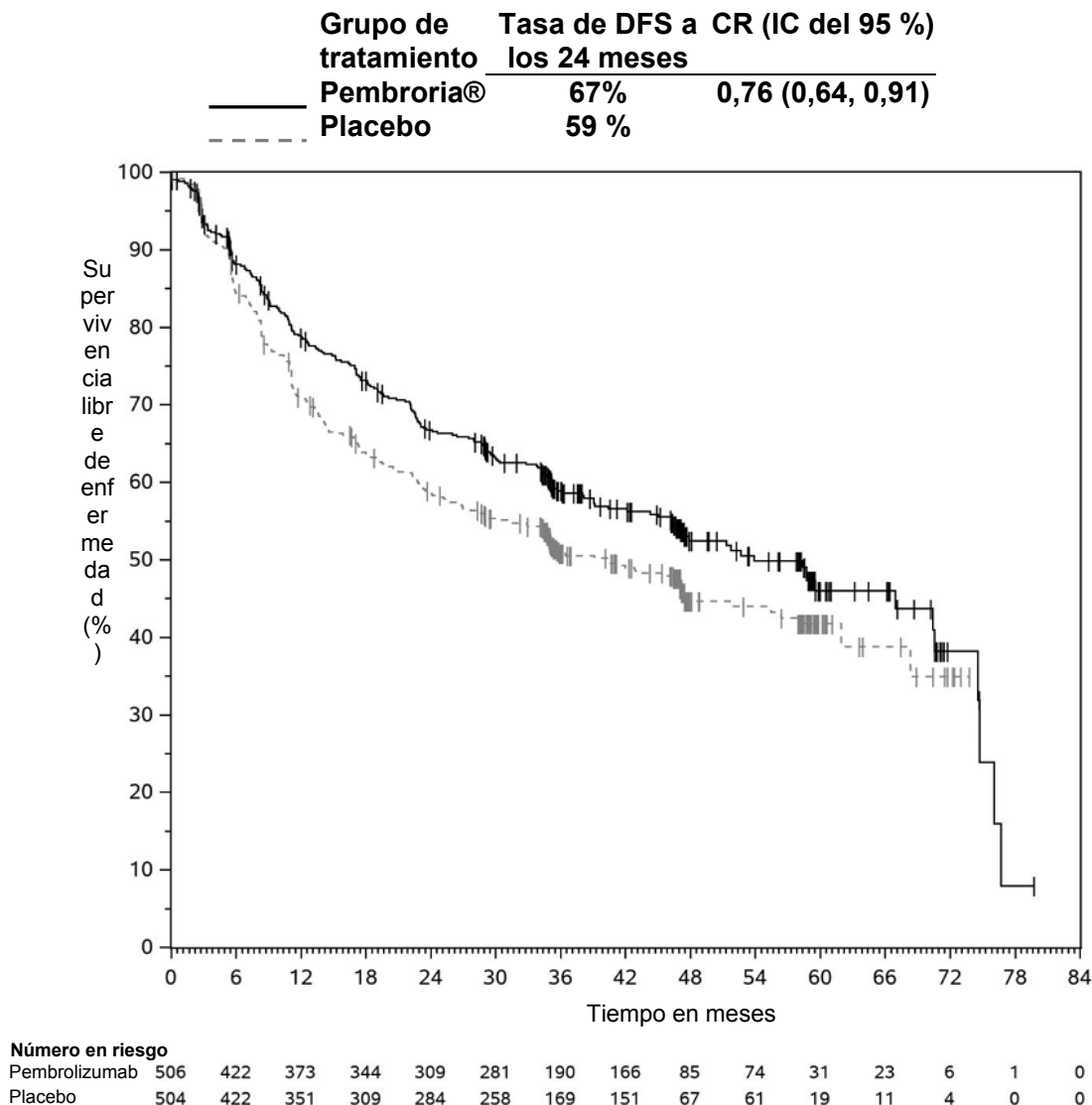
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS en la población general (HR = 0,76 [IC del 95 %: 0,63, 0,91; p = 0,0014]) en un análisis intermedio preespecificado con un tiempo de seguimiento medio de 32,4 meses (rango: 0,6 a 68 meses) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolia® en comparación con los pacientes aleatorizados al grupo de placebo. La Tabla 12 y la Figura 8 resumen los resultados de eficacia en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante en el análisis final de DFS realizado en un tiempo de seguimiento medio de 46,7 meses (rango: 0,6 a 84,2). En el momento de este análisis, los resultados de OS no estaban maduros, con solo el 58 % de eventos de OS preespecificados en la población general. Un análisis exploratorio de la OS sugirió una tendencia a favor del Pembrolia® en comparación con placebo con un HR de 0,79 (IC del 95 %: 0,62, 1,01) en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

**Tabla 12: Resultados de eficacia en KEYNOTE-091 para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante**

| Criterio de valoración             | Pembrolia®<br>200 mg cada 3 semanas<br>n=506 | Placebo<br>n=504  |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| <b>DFS</b>                         |                                              |                   |
| Número (%) de pacientes con evento | 225 (44 %)                                   | 262 (52 %)        |
| Cociente de riesgos (IC 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 8: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento en KEYNOTE-091 (para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante)**



**KEYNOTE-024: Ensayo controlado de pacientes con CPCNP sin tratamiento previo**

La seguridad y eficacia de Pembroria® se investigaron en KEYNOTE-024, un ensayo multicéntrico, abierto y controlado para el tratamiento del CPCNP metastásico no tratado previamente. Los pacientes tenían expresión de PD-L1 con un TPS  $\geq 50$  % según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembroria® en una dosis de 200 mg cada 3 semanas (n = 154) o quimioterapia con platino elegida por el investigador (n = 151; incluyendo pemetrexed + carboplatino, pemetrexed + cisplatino, gemcitabina + cisplatino, gemcitabina + carboplatino o paclitaxel + carboplatino. Los pacientes con CPCNP no escamoso podrían recibir mantenimiento con pemetrexed). Los pacientes fueron tratados con Pembroria® hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar después de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo

un beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. El ensayo excluyó a pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas anteriores. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Los pacientes que recibieron quimioterapia y experimentaron una progresión de la enfermedad verificada de forma independiente pudieron cambiar de tratamiento y recibir Pembrolia®.

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

La medida principal de resultado de eficacia fue la PFS evaluada mediante una revisión central independiente ciega (BICR) utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la supervivencia general (OS) y la tasa de respuesta global (ORR) (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). En la Tabla 12 se resumen las medidas de eficacia clave para toda la población por intención de tratar (ITT). Los resultados de PFS y ORR se informan a partir de un análisis provisional con una mediana de seguimiento de 11 meses. Los resultados de la OS se informan a partir del análisis final con una mediana de seguimiento de 25 meses.

**Tabla 13: Resultados de eficacia en KEYNOTE-024**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia®<br/>200 mg cada 3 semanas<br/>n=154</b> | <b>Quimioterapia<br/>n=151</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>PFS</b>                         |                                                       |                                |
| Número (%) de pacientes con evento | 73 (47%)                                              | 116 (77%)                      |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 0,50 (0,37, 0,68)                                     |                                |
| Valor p <sup>†</sup>               | < 0,001                                               |                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 10,3 (6,7, n/a)                                       | 6,0 (4,2, 6,2)                 |
| <b>OS</b>                          |                                                       |                                |
| Número (%) de pacientes con evento | 73 (47%)                                              | 96 (64 %)                      |
| Cociente de riesgos* (IC 95 %)     | 0,63 (0,47, 0,86)                                     |                                |
| Valor p <sup>†</sup>               | 0,002                                                 |                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 30,0 (18,3, n/a)                                      | 14,2 (9,8, 19,0)               |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>  |                                                       |                                |
| ORR % (IC del 95 %)                | 45 % (37, 53)                                         | 28 % (21, 36)                  |
| Respuesta completa                 | 4 %                                                   | 1 %                            |

|                                             |                             |                      |
|---------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Respuesta parcial                           | 41 %                        | 27%                  |
| <b>Duración de la respuesta<sup>‡</sup></b> |                             |                      |
| Mediana en meses (rango)                    | No logrado<br>(1,9+, 14,5+) | 6,3<br>(2.1+, 12.6+) |
| % con duración ≥ 6 meses                    | 88 % <sup>§</sup>           | 59 % <sup>¶</sup>    |

\* Cociente de riesgo (Pembroria® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

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

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

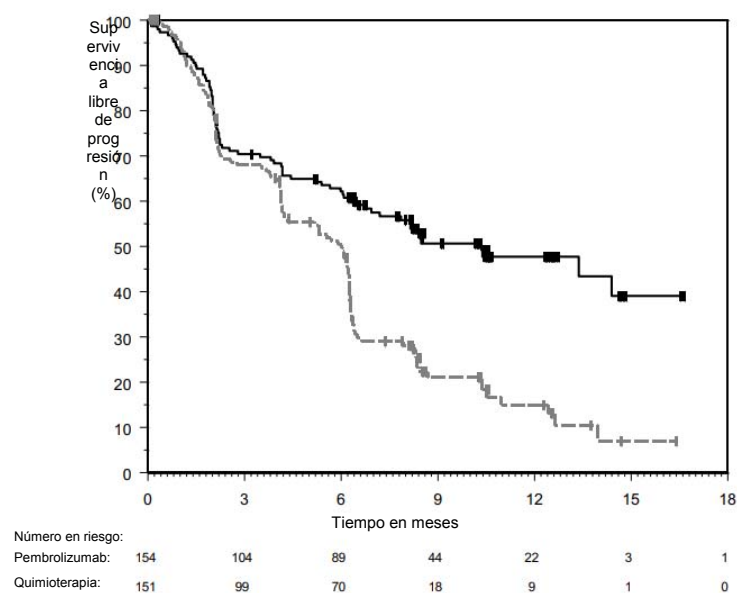
¶ Basado en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 16 pacientes con respuestas de 6 meses o más

N/A – no aplicable

**Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-024 (población por intención de tratar)**

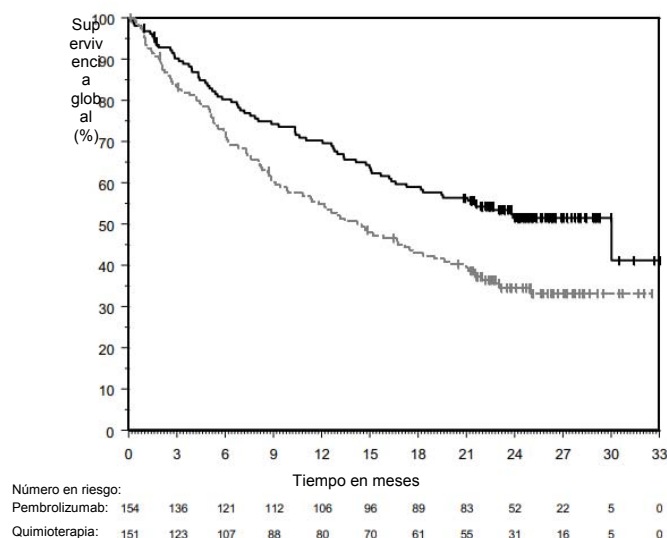
| Grupo de tratamiento | Tasa de PFS a los 6 meses | Tasa de PFS a los 12 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p           |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Pembroria®</b>    | <b>62 %</b>               | <b>48 %</b>                | <b>0,50 (0,37, 0,68)</b> | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Quimioterapia</b> | <b>50%</b>                | <b>15 %</b>                |                          |                   |



**Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-024 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento | Tasa de OS a los 12 meses | Tasa de OS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p      |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Pembroria®</b>    | <b>70%</b>                | <b>52 %</b>               | <b>0,63 (0,47, 0,86)</b> | <b>0,002</b> |
| <b>Quimioterapia</b> | <b>55 %</b>               | <b>35 %</b>               |                          |              |



En un análisis de subgrupos, se observó un beneficio de supervivencia reducido del Pembrolizumab® en comparación con la quimioterapia en el pequeño número de pacientes que nunca habían fumado; sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos.

#### KEYNOTE-042: Ensayo controlado de pacientes con CPCNP sin tratamiento previo

La seguridad y eficacia de Pembrolizumab® también se investigaron en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico y controlado para el tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente. El diseño del ensayo fue similar al de KEYNOTE-024, excepto que los pacientes tenían expresión de PD-L1 con un TPS  $\geq 1$  % según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembrolizumab® en una dosis de 200 mg cada 3 semanas (n = 637) o quimioterapia con platino elegida por el investigador (n = 637; incluyendo pemetrexed + carboplatino o paclitaxel + carboplatino). Los pacientes con CPCNP no escamoso podrían recibir mantenimiento con pemetrexed). La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante las primeras 45 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 1274 pacientes del ensayo KEYNOTE-042, 599 (47 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con TPS  $\geq 50$  % según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 599 pacientes incluyeron: edad media de 63 años (45 % de 65 años o más); 69 % varones; 63 % blancos y 32 % asiáticos; 17 % hispanos o latinos; y estado funcional ECOG de 0 y 1 en 31 % y 69 %, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: escamosa (37 %) y no escamosa (63 %); estadio IIIA (0,8 %); estadio IIIB (9 %); estadio IV (90 %); y metástasis cerebrales tratadas (6 %).

La principal medida de eficacia fue la OS. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la PFS y la ORR (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 TPS  $\geq 1$  % aleatorizados a monoterapia con Pembrolizumab® en comparación

con quimioterapia (HR 0,82; IC del 95 % 0,71, 0,93 en el análisis final) y en los pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 TPS  $\geq 50$  % aleatorizados a monoterapia con Pembrolizumab® en comparación con quimioterapia. En la Tabla 14 se resumen las medidas de eficacia clave para la población con TPS  $\geq 50$  % en el análisis final realizado en una mediana de seguimiento de 15,4 meses. La curva de Kaplan-Meier para la OS para la población con TPS  $\geq 50$  % basada en el análisis final se muestra en la Figura 11.

**Tabla 14: Resultados de eficacia (PD-L1 TPS  $\geq 50$  %) en KEYNOTE-042**

| Criterio de valoración                      | Pembrolizumab®<br>200 mg cada 3 semanas<br>n=299 | Quimioterapia<br>n=300 |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
| <b>OS</b>                                   |                                                  |                        |
| Número (%) de pacientes con evento          | 180 (60%)                                        | 220 (73 %)             |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)               | 0,70 (0,58, 0,86)                                |                        |
| Valor p <sup>†</sup>                        | 0,003                                            |                        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)              | 20,0 (15,9, 24,2)                                | 12,2 (10,4, 14,6)      |
| <b>PFS</b>                                  |                                                  |                        |
| Número (%) de pacientes con evento          | 238 (80%)                                        | 250 (83 %)             |
| Cociente de riesgos* (IC 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)         |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>           |                                                  |                        |
| ORR % (IC del 95 %)                         | 39 % (34, 45)                                    | 32 % (27, 38)          |
| Respuesta completa                          | 1 %                                              | 0,3 %                  |
| Respuesta parcial                           | 38 %                                             | 32 %                   |
| <b>Duración de la respuesta<sup>‡</sup></b> |                                                  |                        |
| Mediana en meses (rango)                    | 22,0<br>(2,1+, 36,5+)                            | 10,8<br>(1,8+, 30,4+)  |
| % con duración $\geq 18$ meses              | 57%                                              | 34 %                   |

\* Cociente de riesgo (Pembrolizumab® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

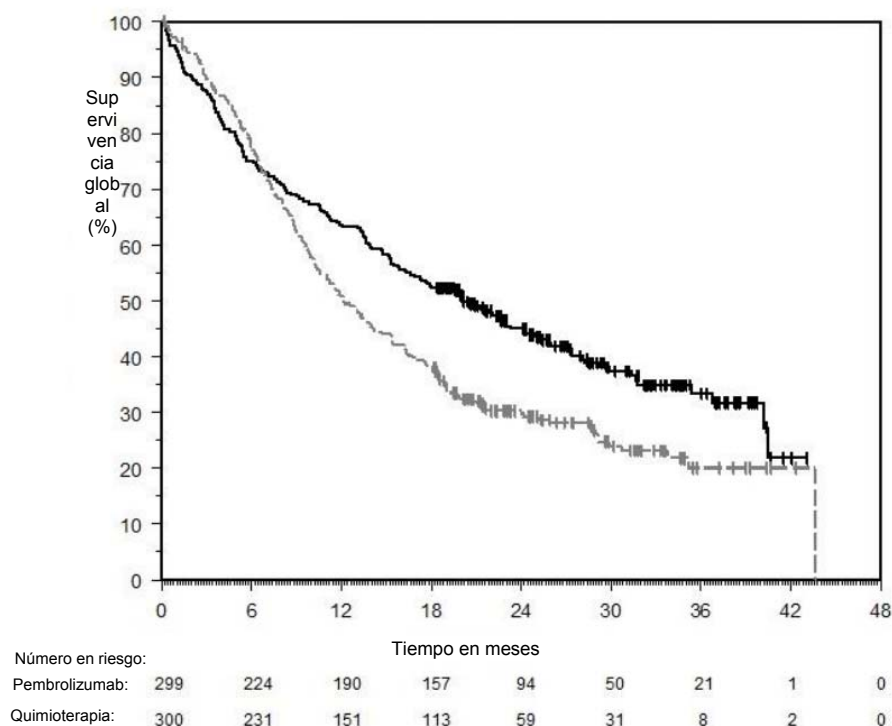
<sup>†</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

<sup>‡</sup> Basado en pacientes con una mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

**Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-042**

(pacientes con expresión de PD-L1 TPS  $\geq 50$  %, población por intención de tratar)

| Grupo de tratamiento | Tasa de OS a los 12 meses | Tasa de OS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)     | Valor p |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|---------|
| _____ Pembrolizumab® | 64 %                      | 45 %                      | 0,70<br>(0,58, 0,86) | 0,0003  |
| ----- Quimioterapia  | 51 %                      | 30%                       |                      |         |



Los resultados de un análisis exploratorio de subgrupos post-hoc indicaron una tendencia hacia una reducción del beneficio de supervivencia del Pembrolizumab® en comparación con la quimioterapia, tanto durante los primeros 4 meses como durante toda la duración del tratamiento, en pacientes que nunca habían fumado. Sin embargo, debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupos, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

**KEYNOTE-189: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con CPCNP no escamoso sin tratamiento previo**

Se investigó la eficacia de Pembrolizumab® en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado de forma activa y doble ciego, KEYNOTE-189. Los criterios de elegibilidad clave fueron CPCNP metastásico no escamoso, ningún tratamiento sistémico previo para CPCNP metastásico y ninguna aberración tumoral genómica de EGFR o ALK. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes regímenes:

- Pembrolizumab® 200 mg con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 410)
- Placebo con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5 mg/mL/min por vía intravenosa cada 3 semanas

durante 4 ciclos, seguido de placebo y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 206)

El tratamiento con Pembrolia® continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de Pembrolia® después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST mediante BICR o después de la interrupción del pemetrexed si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según determinara el investigador. Para los pacientes que completaron 24 meses de terapia o tuvieron una respuesta completa, el tratamiento con Pembrolia® podría reiniciarse por progresión de la enfermedad y administrarse durante hasta 1 año más. La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 6 y la semana 12, y luego cada 9 semanas a partir de entonces. A los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia y experimentaron una progresión de la enfermedad verificada de forma independiente se les ofreció Pembrolia® como monoterapia.

Entre los 616 pacientes del ensayo KEYNOTE-189, las características iniciales fueron: mediana de edad de 64 años (49 % de 65 años o más); 59 % hombres; 94 % blancos y 3 % asiáticos; 43 % y 56 % estado funcional ECOG de 0 o 1 respectivamente; 31 % PD-L1 negativo (TPS < 1 %); y 18 % con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas al inicio del ensayo.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta, evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. En la Tabla 15 se resumen las medidas de eficacia clave y las Figuras 12 y 13 muestran las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 18,8 meses.

**Tabla 15: Resultados de eficacia en KEYNOTE-189**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia® +<br/>Pemetrexed +<br/>Quimioterapia con platino<br/><br/>n=410</b> | <b>Placebo +<br/>Pemetrexed +<br/>Quimioterapia con platino<br/><br/>(n=206)</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OS*</b>                         |                                                                                   |                                                                                  |
| Número (%) de pacientes con evento | 258 (63 %)                                                                        | 163 (79 %)                                                                       |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | < 0,00001                                                                         |                                                                                  |
| Valor p†                           | 0,003                                                                             |                                                                                  |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 22,0<br>(19,5, 24,5)                                                              | 10,6<br>(8,7, 13,6)                                                              |
| <b>PFS</b>                         |                                                                                   |                                                                                  |
| Número (%) de pacientes            | 337 (82 %)                                                                        | 197 (96 %)                                                                       |

| Criterio de valoración                      | Pembroria® +<br>Pemetrexed +<br>Quimioterapia con platino<br><br>n=410 | Placebo +<br>Pemetrexed +<br>Quimioterapia con platino<br><br>(n=206) |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| con evento                                  |                                                                        |                                                                       |
| Cociente de riesgos* (IC 95 %)              | 0,49 (0,41, 0,59)                                                      |                                                                       |
| Mediana en meses (IC del 95 %)              | 9,0 (8,1, 10,4)                                                        | 4,9 (4,7, 5,5)                                                        |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>           |                                                                        |                                                                       |
| ORR <sup>§</sup> % (IC del 95 %)            | 48 % (43, 53)                                                          | 20% (15, 26)                                                          |
| Respuesta completa                          | 1,2 %                                                                  | 0,5 %                                                                 |
| Respuesta parcial                           | 47%                                                                    | 19 %                                                                  |
| Valor p <sup>¶</sup>                        | < 0,0001                                                               |                                                                       |
| <b>Duración de la respuesta<sup>‡</sup></b> |                                                                        |                                                                       |
| Mediana en meses (rango)                    | 12,5<br>(1,1+, 34,9+)                                                  | 7,1<br>(2,4, 27.8+)                                                   |
| % con duración ≥ 18 meses                   | 53 %                                                                   | 27%                                                                   |

\* Un total de 113 pacientes (57 %) que interrumpieron el tratamiento del ensayo en el grupo placebo más quimioterapia pasaron a recibir monoterapia con Pembroria® o recibieron un inhibidor de puntos de control como terapia posterior.

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

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

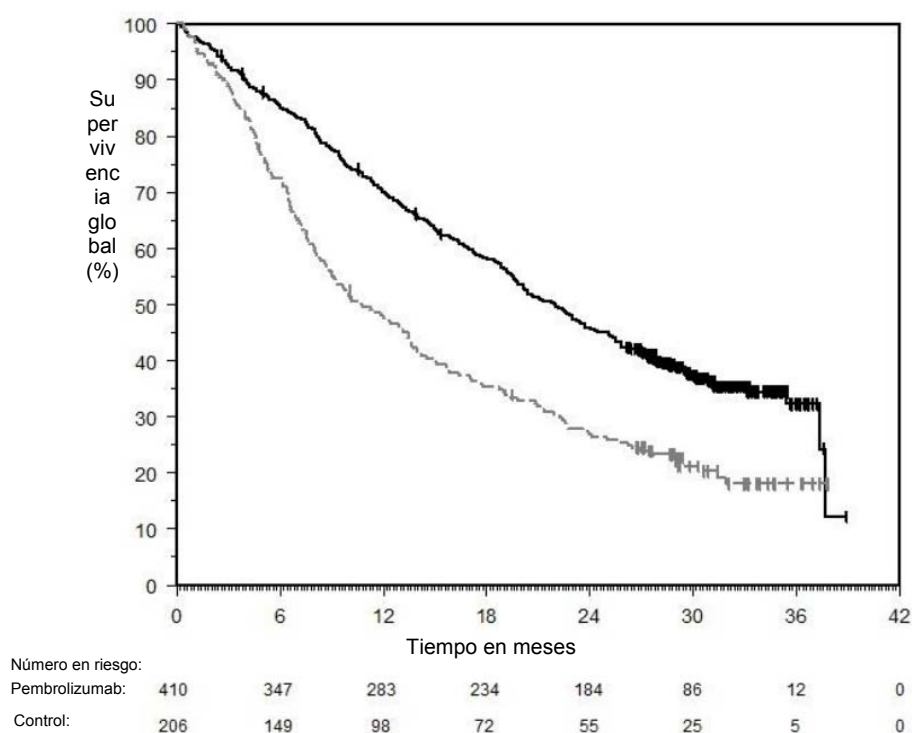
¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de PD-L1, quimioterapia con platino y estado de tabaquismo

# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

**Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-189 (población por intención de tratar)**

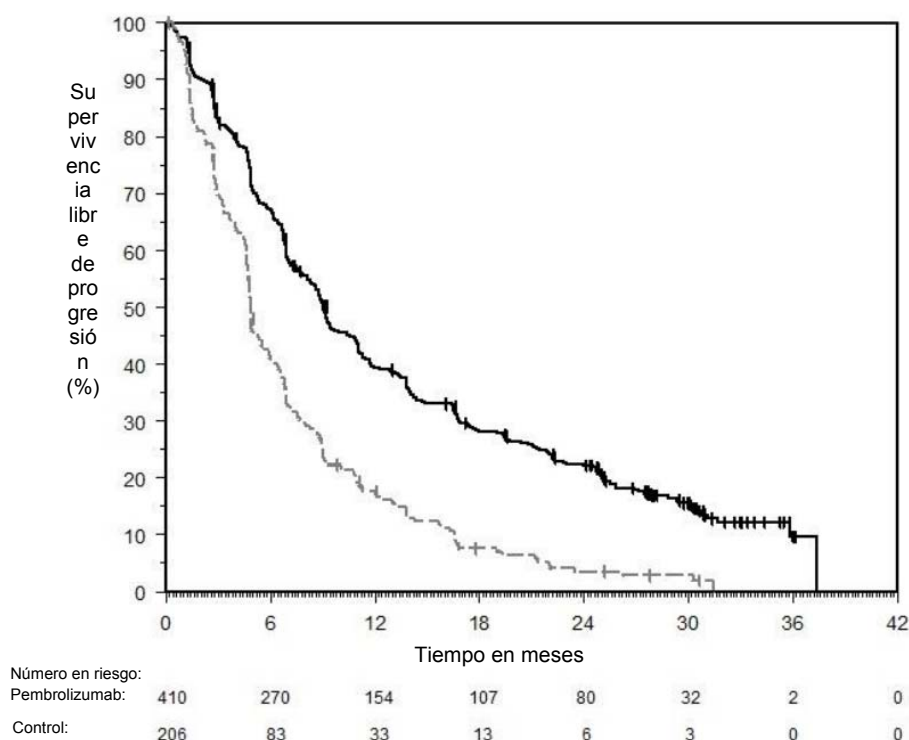
| Grupo de<br>tratamiento | Tasa de OS a<br>los 12 meses | Tasa de OS a<br>los 24 meses | CR (IC<br>del 95 %)              | Valor p                 |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| <b>Pembroria®</b>       | <b>70%</b>                   | <b>46 %</b>                  | <b>0,56<br/>(0,46,<br/>0,69)</b> | <b>&lt;<br/>0,00001</b> |
| <b>Control</b>          | <b>48 %</b>                  | <b>27%</b>                   |                                  |                         |



**Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-189 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p             |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Pembroria®</b>    | <b>39 %</b>                | <b>24 %</b>                | <b>0,49 (0,41, 0,59)</b> | <b>&lt; 0,00001</b> |
| <b>Control</b>       | <b>18 %</b>                | <b>3 %</b>                 |                          |                     |



Se realizó un análisis en KEYNOTE-189 en pacientes que tenían TPS PD-L1 < 1 % [combinación de Pembrolizumab®: n = 127 (31 %) frente a quimioterapia: n = 63 (31 %)], TPS 1-49 % [combinación de Pembrolizumab®: n = 128 (31 %) frente a quimioterapia: n = 58 (28 %)] o ≥ 50 % [combinación de Pembrolizumab®: n = 132 (32 %) frente a quimioterapia: n = 70 (34 %)] (ver Tabla 16).

**Tabla 16: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en KEYNOTE-189\***

| Criterio de valoración                    | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|
|                                           | TPS < 1 %                            |               | TPS del 1 al 49 %                    |               | TPS ≥ 50 %                           |               |
| Cociente de riesgo de OS † (IC del 95 %)  | 0,51 (0,36, 0,71)                    |               | 0,66 (0,46, 0,96)                    |               | 0,59 (0,40, 0,86)                    |               |
| Cociente de riesgo de PFS † (IC del 95 %) | 0,67 (0,49, 0,93)                    |               | 0,53 (0,38, 0,74)                    |               | 0,35 (0,25, 0,49)                    |               |
| ORR (%)                                   | 33 %                                 | 14 %          | 50%                                  | 21 %          | 62 %                                 | 26 %          |

\* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgo (terapia combinada con Pembrolizumab® en comparación con quimioterapia) basada en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

En el análisis final, un total de 57 pacientes con CPCNP ≥ 75 años de edad se inscribieron en el ensayo KEYNOTE-189 (35 en la combinación de Pembrolizumab® y 22 en el control). Se informó un HR = 1,54 [IC del 95 % 0,76, 3,14] en OS y un HR = 1,12 [IC del 95 % 0,56, 2,22]

en PFS para la combinación de Pembrolia® frente a quimioterapia dentro de este subgrupo de ensayo. Los datos sobre la eficacia de Pembrolia® en combinación con quimioterapia con platino son limitados en esta población de pacientes.

*KEYNOTE-407: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con CPCNP escamoso sin tratamiento previo*

La eficacia de Pembrolia® 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 criterios de elegibilidad clave para este ensayo fueron el CPCNP escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor, y ningún tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento; una condición médica que requirió inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 en el tumor (TPS < 1 % [negativo] vs. TPS ≥ 1 %), elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel y región geográfica (Asia oriental frente a Asia no oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento mediante perfusión intravenosa:

- Pembrolia® 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<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de Pembrolia® 200 mg cada 3 semanas. Se administró Pembrolia® 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<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con Pembrolia® o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de Pembrolia® después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

A los pacientes del grupo placebo se les ofreció Pembrolia® como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y cada 12 semanas posteriormente.

Se aleatorizó a un total de 559 pacientes. Las características de la población del ensayo fueron: edad media de 65 años (rango: 29 a 88); 55 % de 65 años o más; 81 % varones;

77 % blancos; estado funcional ECOG de 0 (29 %) y 1 (71 %); y 8 % con metástasis cerebrales tratadas al inicio del ensayo. El treinta y cinco por ciento tenía expresión de PD-L1 tumoral TPS < 1 % [negativo]; 19 % eran de Asia oriental; y 60 % recibió paclitaxel.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la ORR y la duración de la respuesta, evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. En la Tabla 17 se resumen las medidas de eficacia clave y las Figuras 14 y 15 muestran las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS basadas en el análisis final con una mediana de seguimiento de 14,3 meses.

**Tabla 17: Resultados de eficacia en KEYNOTE-407**

| <b>Criterio de valoración</b>              | <b>Pembroria®<br/>Carboplatino<br/>Paclitaxel/Nab-paclitaxel<br/>n=278</b> | <b>Placebo<br/>Carboplatino<br/>Paclitaxel/Nab-paclitaxel<br/>n=281</b> |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>OS*</b>                                 |                                                                            |                                                                         |
| Número (%) de pacientes con evento         | 168 (60%)                                                                  | 197 (70%)                                                               |
| Mediana en meses (IC del 95 %)             | 17,1 (14,4, 19,9)                                                          | 11,6 (10,1, 13,7)                                                       |
| Cociente de riesgos <sup>†</sup> (IC 95 %) | 0,71 (0,58, 0,88)                                                          |                                                                         |
| Valor p <sup>‡</sup>                       | 0,0006                                                                     |                                                                         |
| <b>PFS</b>                                 |                                                                            |                                                                         |
| Número (%) de pacientes con evento         | 217 (78 %)                                                                 | 252 (90%)                                                               |
| Mediana en meses (IC del 95 %)             | 8,0 (6,3, 8,4)                                                             | 5,1 (4,3, 6,0)                                                          |
| Cociente de riesgos <sup>†</sup> (IC 95 %) | 0,57 (0,47, 0,69)                                                          |                                                                         |
| Valor p <sup>‡</sup>                       | < 0,0001                                                                   |                                                                         |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>          |                                                                            |                                                                         |
| ORR % (IC del 95 %)                        | 63 % (57, 68)                                                              | 38 % (33, 44)                                                           |
| Respuesta completa                         | 2,2 %                                                                      | 3,2 %                                                                   |
| Respuesta parcial                          | 60%                                                                        | 35 %                                                                    |
| Valor p <sup>§</sup>                       | < 0,0001                                                                   |                                                                         |
| <b>Duración de la respuesta</b>            |                                                                            |                                                                         |
| Mediana en meses (rango)                   | 8,8 (1.3+, 28.4+)                                                          | 4,9 (1.3+, 28.3+)                                                       |
| % con duración ≥ 12 meses <sup>¶</sup>     | 38 %                                                                       | 25 %                                                                    |

\* Un total de 138 pacientes (51 %) que interrumpieron el tratamiento del ensayo en el grupo placebo más quimioterapia pasaron a recibir monoterapia con Pembrolina® o recibieron un inhibidor de puntos de control como terapia posterior.

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

<sup>§</sup> Basado en el método de Miettinen y Nurminen

<sup>¶</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en KEYNOTE-407

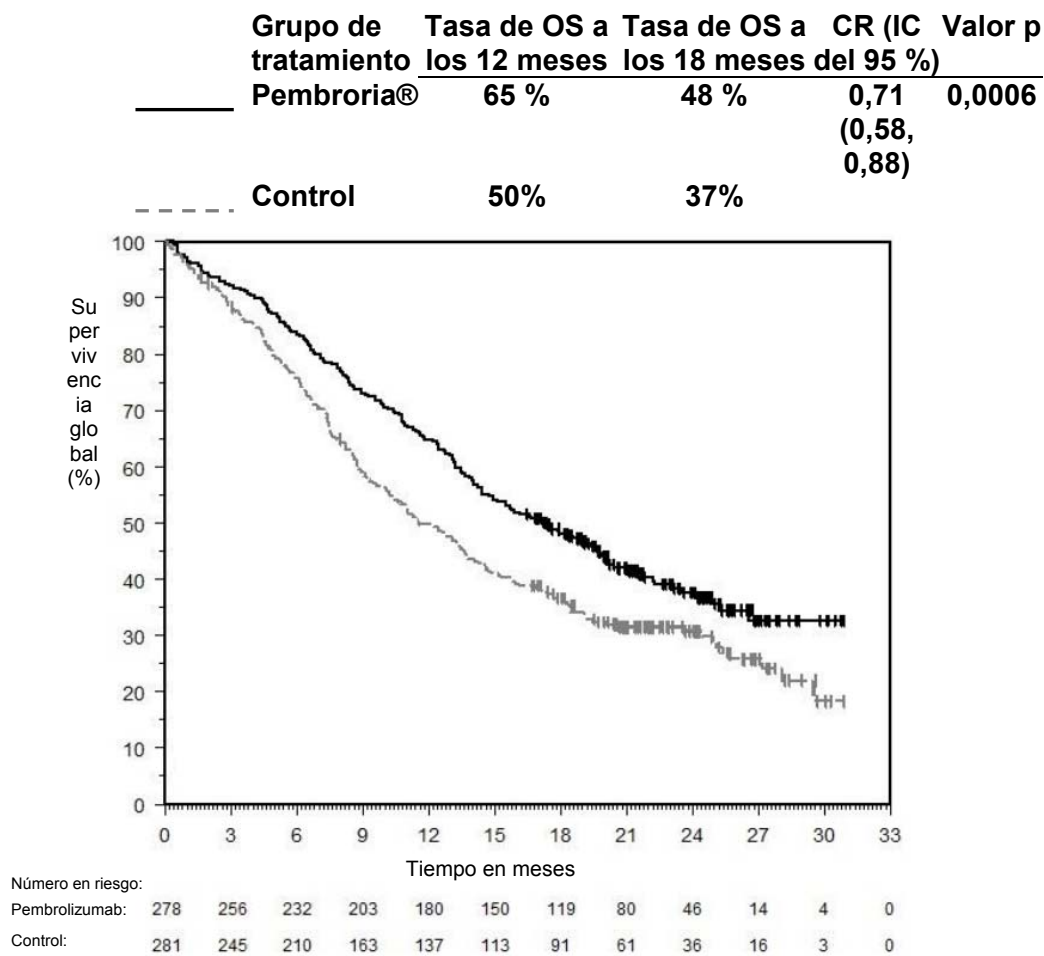
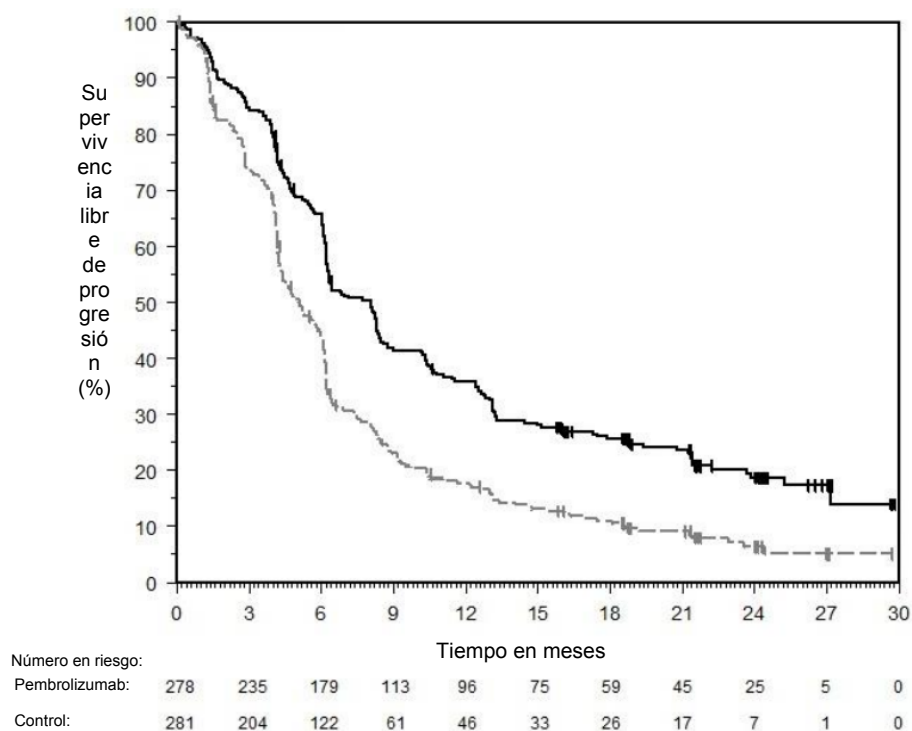


Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-407

| Grupo de tratamiento | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 18 meses | CR (IC del 95 %)  | Valor p  |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------|
| Pembroria®           | 36 %                       | 26 %                       | 0,57 (0,47, 0,69) | < 0,0001 |
| Control              | 18 %                       | 11 %                       |                   |          |



Se realizó un análisis en KEYNOTE-407 en pacientes que tenían TPS PD-L1 < 1 % [grupo de Pembrolizumab® más quimioterapia: n = 95 (34 %) frente a grupo de placebo más quimioterapia: n = 99 (35 %)], TPS del 1 % al 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 18).

**Tabla 18: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en KEYNOTE-407\***

| Criterio de valoración                    | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia | Terapia combinada con Pembrolizumab® | Quimioterapia |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|
|                                           | TPS < 1 %                            |               | TPS del 1 al 49 %                    |               | TPS ≥ 50 %                           |               |
| Cociente de riesgo del OS † (IC del 95 %) | 0,79 (0,56, 1,11)                    |               | 0,59 (0,42, 0,84)                    |               | 0,79 (0,52, 1,21)                    |               |
| Cociente de riesgo PFS † (IC del 95 %)    | 0,67 (0,49, 0,91)                    |               | 0,52 (0,38, 0,71)                    |               | 0,43 (0,29, 0,63)                    |               |
| ORR (%)                                   | 67%                                  | 41 %          | 55 %                                 | 42 %          | 64 %                                 | 30%           |

\* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgo (terapia combinada con Pembrolizumab® en comparación con quimioterapia) basada en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

En el análisis final, un total de 65 pacientes con CPCNP ≥ 75 años de edad se inscribieron en el ensayo KEYNOTE-407 (34 en la combinación de Pembrolizumab® y 31 en el control). Se informó un HR = 0,81 [IC del 95 % 0,43, 1,55] en OS, un HR = 0,61 [IC del 95 % 0,34, 1,09]

en PFS y ORR del 62 % y 45 % para la combinación de Pembrolia® frente a la quimioterapia dentro de este subgrupo de ensayo. Los datos sobre la eficacia de Pembrolia® en combinación con quimioterapia con platino son limitados en esta población de pacientes.

**KEYNOTE-010: Ensayo controlado de pacientes con CPCNP tratados previamente con quimioterapia**

La seguridad y eficacia del Pembrolia® se investigaron en KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico abierto y controlado para el tratamiento del CPCNP avanzado en pacientes tratados previamente con quimioterapia que contiene platino. Los pacientes tenían expresión de PD-L1 con un TPS  $\geq 1$  % según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes con mutación de activación de EGFR o translocación de ALK también tuvieron progresión de la enfermedad con la terapia aprobada para estas mutaciones antes de recibir Pembrolia®. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir Pembrolia® en una dosis de 2 (n = 344) o 10 mg/kg de peso corporal (n = 346) cada 3 semanas o docetaxel en una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n = 343) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes, condiciones médicas que requerían inmunosupresión o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas anteriores. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas.

Las características basales de esta población incluyeron: edad media de 63 años (42 % de 65 años o más); 61 % varones; 72 % blancos y 21 % asiáticos y 34 % y 66 % con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamosa (21 %) y no escamosa (70 %); estadio IIIA (2 %); estadio IIIB (7 %); estadio IV (91 %); metástasis cerebrales estables (15 %) y la incidencia de mutaciones fue EGFR (8 %) o ALK (1 %). La terapia previa incluyó un régimen de doblete de platino (100 %); los pacientes recibieron una (69 %) o dos o más (29 %) líneas de tratamiento.

Las medidas de resultados de eficacia primaria fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta. La Tabla 19 resume las medidas de eficacia clave para toda la población (TPS  $\geq 1$  %) y para los pacientes con TPS  $\geq 50$  %; y la Figura 16 muestra la curva de Kaplan-Meier para OS (TPS  $\geq 1$  %), basada en un análisis final con una mediana de seguimiento de 42,6 meses.

**Tabla 19: Respuesta a Pembrolia® 2 o 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes con CPCNP tratados previamente en KEYNOTE-010**

| Criterio de valoración           | Pembrolia®<br>2 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas | Pembrolia®<br>10 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas | Docetaxel<br>75 mg/m <sup>2</sup><br>cada 3 semanas |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>TPS <math>\geq 1</math> %</b> |                                                          |                                                           |                                                     |
| Número de pacientes              | 344                                                      | 346                                                       | 343                                                 |

| <b>Criterio de valoración</b>                 | <b>Pembroria®<br/>2 mg/kg de peso corporal<br/>cada 3 semanas</b> | <b>Pembroria®<br/>10 mg/kg de peso corporal<br/>cada 3 semanas</b> | <b>Docetaxel<br/>75 mg/m<sup>2</sup><br/>cada 3 semanas</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>OS</b>                                     |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Número (%) de pacientes con evento            | 284 (83 %)                                                        | 264 (76 %)                                                         | 295 (86 %)                                                  |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)                 | 0,77 (0,66, 0,91)                                                 | 0,61 (0,52, 0,73)                                                  | ---                                                         |
| Valor p <sup>†</sup>                          | 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)                                              |
| <b>PFS<sup>‡</sup></b>                        |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Número (%) de pacientes con evento            | 305 (89 %)                                                        | 292 (84 %)                                                         | 314 (92 %)                                                  |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)                 | 0,88 (0,75, 1,04)                                                 | 0,75 (0,63, 0,89)                                                  | ---                                                         |
| Valor p <sup>†</sup>                          | 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)                                              |
| <b>Tasa de respuesta objetiva<sup>‡</sup></b> |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| ORR % (IC del 95 %)                           | 20% (16, 25)                                                      | 21 % (17, 26)                                                      | 9 % (6, 13)                                                 |
| Respuesta completa                            | 2 %                                                               | 3 %                                                                | 0%                                                          |
| Respuesta parcial                             | 18 %                                                              | 18 %                                                               | 9 %                                                         |
| <b>Duración de la respuesta<sup>‡,§</sup></b> |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Mediana en meses (rango)                      | No logrado (2,8, 46,2+)                                           | 37,8 (2,0+, 49,3+)                                                 | 7,1 (1,4+, 16,8)                                            |
| % en curso <sup>¶</sup>                       | 42 %                                                              | 43 %                                                               | 6 %                                                         |
|                                               |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| TPS ≥ 50 %                                    |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Número de pacientes                           | 139                                                               | 151                                                                | 152                                                         |
| <b>OS</b>                                     |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Número (%) de pacientes con evento            | 97 (70%)                                                          | 102 (68 %)                                                         | 127 (84 %)                                                  |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)                 | 0,56 (0,43, 0,74)                                                 | 0,50 (0,38, 0,65)                                                  | ---                                                         |
| Valor p <sup>†</sup>                          | < 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)                                              |
| <b>PFS<sup>‡</sup></b>                        |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| Número (%) de pacientes con evento            | 107 (77%)                                                         | 115 (76 %)                                                         | 138 (91 %)                                                  |
| Cociente de riesgo* (IC 95 %)                 | 0,59 (0,45, 0,77)                                                 | 0,53 (0,41, 0,70)                                                  | ---                                                         |
| Valor p <sup>†</sup>                          | < 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)                                              |
| <b>Tasa de respuesta objetiva<sup>‡</sup></b> |                                                                   |                                                                    |                                                             |
| ORR % (IC del 95 %)                           | 32 % (24, 40)                                                     | 32 % (25, 41)                                                      | 9 % (5, 14)                                                 |
| Respuesta completa                            | 4 %                                                               | 4 %                                                                | 0%                                                          |
| Respuesta parcial                             | 27%                                                               | 28 %                                                               | 9 %                                                         |
| <b>Duración de la respuesta<sup>‡,§</sup></b> |                                                                   |                                                                    |                                                             |

| Criterio de valoración   | Pembroria®<br>2 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas | Pembroria®<br>10 mg/kg de peso corporal<br>cada 3 semanas | Docetaxel<br>75 mg/m <sup>2</sup><br>cada 3 semanas |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Mediana en meses (rango) | No logrado<br>(2,8, 44,0+)                               | 37,5<br>(2,0+, 49,3+)                                     | 8,1<br>(2,6, 16,8)                                  |
| % en curso <sup>¶</sup>  | 55 %                                                     | 47%                                                       | 8 %                                                 |

\* Cociente de riesgos (Pembroria® comparado con docetaxel) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

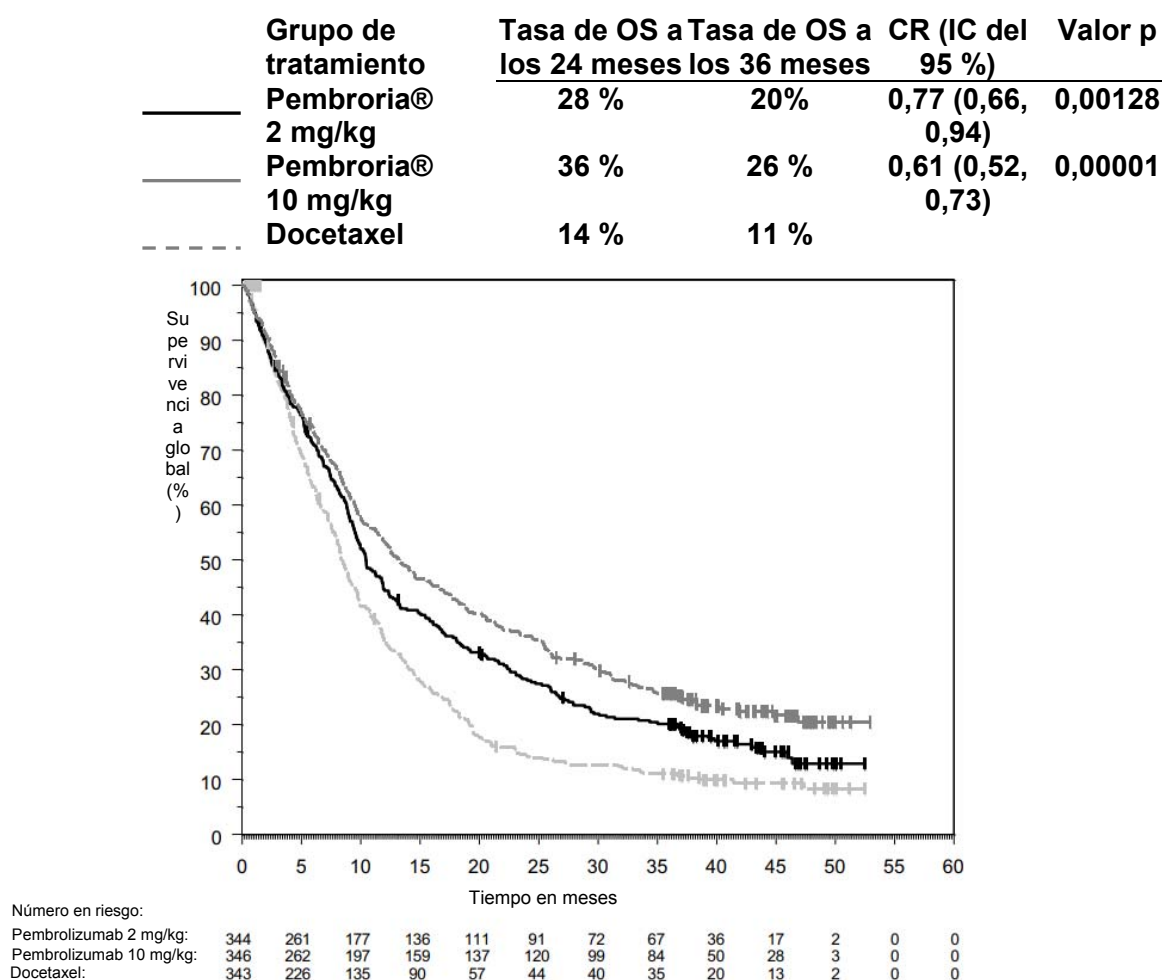
‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

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

¶ La respuesta en curso incluye a todos los respondedores que en el momento del análisis estaban vivos, libres de progresión y no iniciaron nuevas terapias contra el cáncer y no se había determinado que se perdieran durante el seguimiento.

**Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-010**

(pacientes con expresión de PD-L1 TPS ≥ 1 %, población por intención de tratar)



Los resultados de eficacia fueron similares para los grupos de Pembroria® de 2 mg/kg de peso corporal y de 10 mg/kg de peso corporal. Los resultados de eficacia para la supervivencia general fueron consistentes independientemente de la edad de la muestra tumoral (nueva frente a de archivo) según una comparación entre grupos.

En los análisis de subgrupos, se observó un beneficio de supervivencia reducido del Pembrolia® en comparación con docetaxel para los pacientes que nunca habían fumado o los pacientes con tumores que albergaban mutaciones activadoras del EGFR que recibieron al menos quimioterapia basada en platino y un inhibidor de la tirosina quinasa; sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Pembrolia® en pacientes con tumores que no expresan PD-L1.

#### Linfoma de Hodgkin clásico

#### KEYNOTE-204: Ensayo controlado en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) recidivante o refractario

La eficacia del Pembrolia® se investigó en KEYNOTE-204, un ensayo aleatorizado, abierto, controlado activo realizado en 304 pacientes con LHC recidivante o refractario. Pacientes con neumonitis activa no infecciosa, un TCMH alógeno en los últimos 5 años (o > 5 años pero con síntomas de EICH), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requirió la inmunosupresión o una infección activa que requiriera terapia sistémica no fueron elegibles para el ensayo. La aleatorización se estratificó según ASCT previo (sí vs. no) y estado de la enfermedad después de la terapia de primera línea (refractaria primaria vs. recaída menos de 12 meses después de la finalización vs. recaída 12 meses o más después de la finalización). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolia® 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 Pembrolia® 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o una progresión documentada de la enfermedad, o un máximo de 35 ciclos. Actualmente se dispone de datos limitados sobre la duración de la respuesta tras la interrupción del tratamiento con Pembrolia® en el ciclo 35. La respuesta se evaluó cada 12 semanas, y la primera evaluación posterior al inicio del ensayo se planificó para la semana 12.

Entre los 304 pacientes del ensayo KEYNOTE-204, hay una subpoblación formada por 112 pacientes que no respondieron a un trasplante antes de inscribirse y 137 que no respondieron a 2 o más terapias previas y no eran elegibles para el ASCT en el momento de la inscripción. Las características basales de estos 249 pacientes fueron: edad media de 34 años (11 % de 65 años o más); 56 % varones; 80 % blancos y 7 % asiáticos y 58 % y 41 % con un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Aproximadamente el 30 % eran refractarios a la quimioterapia de primera línea y aproximadamente el 45 % había recibido ASCT previo. La esclerosis nodular fue el subtipo histológico de linfoma de Hodgkin

más representado (~ 81 %) y la enfermedad voluminosa, los síntomas B y la afectación de la médula ósea estuvieron presentes en aproximadamente el 21 %, 28 % y 4 % de los pacientes, respectivamente.

El resultado primario de eficacia fue la PFS y el resultado secundario de eficacia fue la ORR, ambos evaluados por BICR de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) de 2007. La medida de eficacia primaria adicional, OS, no se evaluó formalmente en el momento del análisis. En la población ITT, el tiempo medio de seguimiento de 151 pacientes tratados con Pembrolizumab® fue de 24,9 meses (rango: 1,8 a 42,0 meses). El análisis inicial dio como resultado un HR para PFS de 0,65 (IC del 95 %: 0,48, 0,88) con un valor p unilateral de 0,0027. La ORR fue del 66 % para Pembrolizumab® en comparación con el 54 % para el tratamiento estándar con un valor p de 0,0225. En la Tabla 20 se resumen los resultados de eficacia en la subpoblación. Los resultados de eficacia en esta subpoblación fueron consistentes con la población ITT. La curva de Kaplan-Meier para la PFS para esta subpoblación se muestra en la Figura 17.

**Tabla 20: Resultados de eficacia en pacientes con LHC que no respondieron a un trasplante antes de inscribirse o que no respondieron a 2 o más terapias previas y no fueron elegibles para el ASCT en KEYNOTE-204**

| <b>Criterio de valoración</b>                    | <b>Pembrolizumab®<br/>200 mg cada 3 semanas<br/>n=124</b> | <b>Brentuximab vedotina<br/>1,8 mg/kg de peso corporal<br/>cada 3 semanas<br/>n=125</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PFS</b>                                       |                                                           |                                                                                         |
| Número (%) de pacientes con evento               | 68 (55 %)                                                 | 75 (60%)                                                                                |
| Cociente de riesgos* (IC 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)                                                                          |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>                |                                                           |                                                                                         |
| ORR† % (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 %                                                                                    |
| <b>Duración de la respuesta</b>                  |                                                           |                                                                                         |
| 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 %)                                                                             |

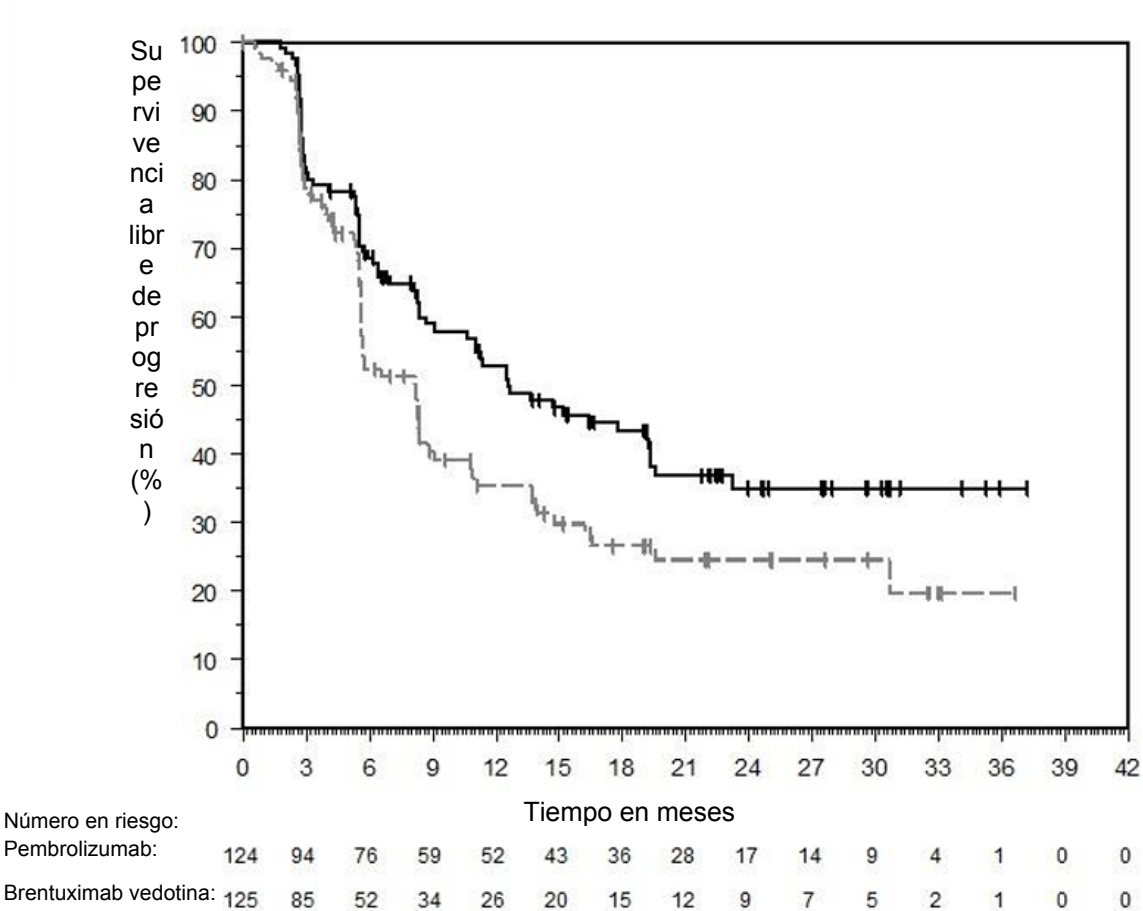
\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en pacientes con una mejor respuesta general como respuesta completa o parcial

‡ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

**Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes con LHC a los que les falló un trasplante antes de inscribirse o a los que les fallaron 2 o más terapias previas y no fueron elegibles para ASCT en KEYNOTE-204**

| Grupo de tratamiento       | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)  |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| — Pembroria®               | 53 %                       | 35 %                       | 0,66 (0,47, 0,92) |
| - - - Brentuximab vedotina | 35 %                       | 24 %                       |                   |



**KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013: Ensayos abiertos en pacientes con linfoma de Hodgkin crónico recidivante o refractario**

La eficacia de Pembroria® se investigó en KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013, dos ensayos multicéntricos, abiertos para el tratamiento de 241 pacientes con LHC. En estos ensayos se inscribieron pacientes que no lograron respuesta al ASCT ni a la BV, que no fueron elegibles para el ASCT porque no pudieron lograr una remisión completa o parcial con la quimioterapia de rescate y no lograron respuesta a BV, o que no lograron respuesta al ASCT y no recibieron respuesta a BV. Cinco sujetos del ensayo no fueron elegibles para el ASCT debido a razones distintas a la imposibilidad de lograr una quimioterapia de rescate. Ambos

ensayos incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. Pacientes con neumonitis activa no infecciosa, trasplante alogénico en los últimos 5 años (o > 5 años pero con EICH), enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles 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 una toxicidad inaceptable o una progresión documentada de la enfermedad.

Entre los pacientes del ensayo KEYNOTE-087, las características iniciales fueron: edad media de 35 años (9 % 65 años o más); 54 % varones; 88 % blancos; y 49 % y 51 % tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El número medio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento del linfoma de Hodgkin fue de 4 (rango de 1 a 12). El ochenta y uno por ciento eran refractarios a al menos una terapia previa, incluido el 34 % que eran refractarios a la terapia de primera línea. El sesenta y uno por ciento de los pacientes habían recibido ASCT, el 38 % no eran elegibles para el trasplante, el 17 % no había usado brentuximab vedotina con anterioridad y el 37 % de los pacientes habían recibido radioterapia previa. Los subtipos de enfermedad fueron 81 % esclerosis nodular, 11 % celularidad mixta, 4 % rica en linfocitos y 2 % con depleción de linfocitos.

Entre los pacientes del ensayo KEYNOTE-013, las características iniciales fueron: edad media de 32 años (7 % de 65 años o más), 58 % hombres, 94 % blancos; y 45 % y 55 % tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El número medio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento del linfoma de Hodgkin fue de 5 (rango de 2 a 15). El ochenta y cuatro por ciento eran refractarios a al menos una terapia previa, incluido el 35 por ciento que eran refractarios a la terapia de primera línea. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes habían recibido ASCT, el 26 % no eran elegibles para el trasplante y el 45 % de los pacientes habían recibido radioterapia previa. Los subtipos de enfermedad fueron 97 % esclerosis nodular y 3 % celularidad mixta.

Las medidas de resultados de eficacia primaria (ORR y CRR) fueron evaluadas por BICR de acuerdo con los criterios IWG 2007. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la duración de la respuesta, la PFS y la OS. La respuesta se evaluó en KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013 cada 12 y 8 semanas, respectivamente, y la primera evaluación posterior al inicio del ensayo se planificó en la semana 12. Los principales resultados de eficacia se resumen en la Tabla 21.

**Tabla 21: Resultados de eficacia en KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013**

|                                    | KEYNOTE-087*                                 | KEYNOTE-013†                                                      |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Criterio de valoración             | Pembroria®<br>200 mg cada 3 semanas<br>n=210 | Pembroria®<br>10 mg/kg de peso corporal<br>cada 2 semanas<br>n=31 |
| <b>Tasa de respuesta objetiva‡</b> |                                              |                                                                   |
| ORR % (IC del 95 %)                | 71 % (64,8, 77,4)                            | 58 % (39,1, 75,5)                                                 |
| Remisión completa                  | 28 %                                         | 19 %                                                              |
| Remisión parcial                   | 44 %                                         | 39 %                                                              |
| <b>Duración de la respuesta‡</b>   |                                              |                                                                   |
| Mediana en meses (rango)           | 16,6 (0,0+, 62,1+)§                          | No alcanzado (0,0+, 45,6+)¶                                       |
| % con duración ≥ 12 meses          | 59 % <sup>#</sup>                            | 70 % <sup>p</sup>                                                 |
| % con duración ≥ 24 meses          | 45 % <sup>®</sup>                            | ---                                                               |
| % con duración ≥ 60 meses          | 25 % <sup>ª</sup>                            | ---                                                               |
| <b>Tiempo de respuesta</b>         |                                              |                                                                   |
| Mediana en meses (rango)           | 2,8 (2,1, 16,5)§                             | 2,8 (2,4, 8,6)¶                                                   |
| <b>OS</b>                          |                                              |                                                                   |
| Número (%) de pacientes con evento | 59 (28 %)                                    | 6 (19 %)                                                          |
| Tasa de OS de 12 meses             | 96 %                                         | 87%                                                               |
| Tasa de OS de 24 meses             | 91 %                                         | 87%                                                               |
| Tasa de OS a los 60 meses          | 71 %                                         | ---                                                               |

\* Tiempo medio de seguimiento de 62,9 meses.

† Tiempo medio de seguimiento de 52,8 meses

‡ Evaluado por BICR según los criterios IWG 2007 mediante escáneres PET/CT

§ Basado en pacientes (n=150) con una respuesta por revisión independiente

¶ Basado en pacientes (n=18) con una respuesta por revisión independiente

<sup>#</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier; incluye 62 pacientes con respuestas de 12 meses o más

<sup>p</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuestas de 12 meses o más

<sup>®</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier; incluye 37 pacientes con respuestas de 24 meses o más

<sup>ª</sup> Basado en la estimación 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 Pembrolia® en los estudios KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 y KEYNOTE-204. Los datos de estos pacientes son demasiado limitados para sacar alguna conclusión sobre la eficacia en esta población.

### Carcinoma urotelial

#### KEYNOTE-045: Ensayo controlado en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa con platino

La seguridad y eficacia de Pembrolia® se evaluaron en KEYNOTE-045, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino. Los pacientes deben haber recibido un régimen de primera línea que contenga platino para enfermedad localmente avanzada/metastásica o como tratamiento neoadyuvante/adyuvante, con recurrencia/progresión < 12 meses después de finalizar la terapia. Los pacientes fueron

aleatorizados (1:1) para recibir Pembrolia® 200 mg cada 3 semanas (n = 270) o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n = 84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n = 84) o vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (n = 87). Los pacientes fueron tratados con Pembrolia® hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podría continuar después de la progresión si el paciente estuviera clínicamente estable y el investigador considerara que estaba obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una condición médica que requería inmunosupresión y pacientes con más de 2 líneas previas de quimioterapia sistémica para carcinoma urotelial metastásico.

Los pacientes con un estado funcional ECOG de 2 debían tener un nivel de hemoglobina > 10 g/dL, no puede tener metástasis hepáticas y debe haber recibido la última dosis de su último régimen de quimioterapia anterior > 3 meses antes de la inscripción. La evaluación del estado del tumor se realizó 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 542 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-045, las características iniciales fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 26 a 88), 58 % de 65 años o más; 74 % hombres; 72 % blancos y 23 % asiáticos; 56 % estado funcional ECOG de 1 y 1 % estado funcional ECOG de 2; y 96 % enfermedad M1 y 4 % enfermedad M0. El ochenta y siete por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido el 34 % con metástasis hepáticas. El ochenta y seis por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior y el 14 por ciento tenía un tumor primario en el tracto superior. El quince por ciento de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad luego de una quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa que contenía platino. El veintiún por ciento había recibido dos regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. El setenta y seis por ciento de los pacientes recibió cisplatino previamente, el 23 % recibió carboplatino previamente y el 1 % fue tratado con otros regímenes basados en platino.

Los resultados primarios de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluadas por BICR utilizando RECIST v1.1. Las medidas de resultados secundarios fueron la ORR (evaluada por BICR utilizando RECIST v1.1) y la duración de la respuesta. En la Tabla 22 se resumen las medidas de eficacia clave para la población ITT en el análisis final. La curva de Kaplan-Meier basada en el análisis final para OS se muestra en la Figura 18. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia general y la tasa de respuesta global (ORR) para los pacientes aleatorizados a Pembrolia® en comparación con la quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Pembrolia® y quimioterapia con respecto a la PFS.

**Tabla 22: Respuesta a Pembrolina® 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial tratados previamente con quimioterapia en KEYNOTE-045**

| <b>Criterio de valoración</b>                    | <b>Pembrolina®<br/>200 mg cada 3 semanas<br/>n=270</b> | <b>Quimioterapia<br/>n=272</b> |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>OS</b>                                        |                                                        |                                |
| Número (%) de pacientes con evento               | 200 (74 %)                                             | 219 (81 %)                     |
| Cociente de riesgo*(IC del 95 %)                 | 0,70 (0,57, 0,85)                                      |                                |
| Valor p†                                         | < 0,001                                                |                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)                   | 10,1 (8,0, 12,3)                                       | 7,3 (6,1, 8,1)                 |
| <b>PFS‡</b>                                      |                                                        |                                |
| Número (%) de pacientes con evento               | 233 (86 %)                                             | 237 (87%)                      |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                    | 0,96 (0,79, 1,16)                                      |                                |
| Valor p†                                         | 0,313                                                  |                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)                   | 2,1 (2,0, 2,2)                                         | 3,3 (2,4, 3,6)                 |
| <b>Tasa de respuesta objetiva‡</b>               |                                                        |                                |
| ORR % (IC del 95 %)                              | 21 % (16, 27)                                          | 11 % (8, 15)                   |
| Valor p§                                         | < 0,001                                                |                                |
| Respuesta completa                               | 9 %                                                    | 3 %                            |
| Respuesta parcial                                | 12 %                                                   | 8 %                            |
| Enfermedad estable                               | 17%                                                    | 34 %                           |
| <b>Duración de la respuesta†¶</b>                |                                                        |                                |
| Mediana en meses (rango)                         | No logrado<br>(1.6+, 30.0+)                            | 4,4<br>(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 (Pembrolina® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

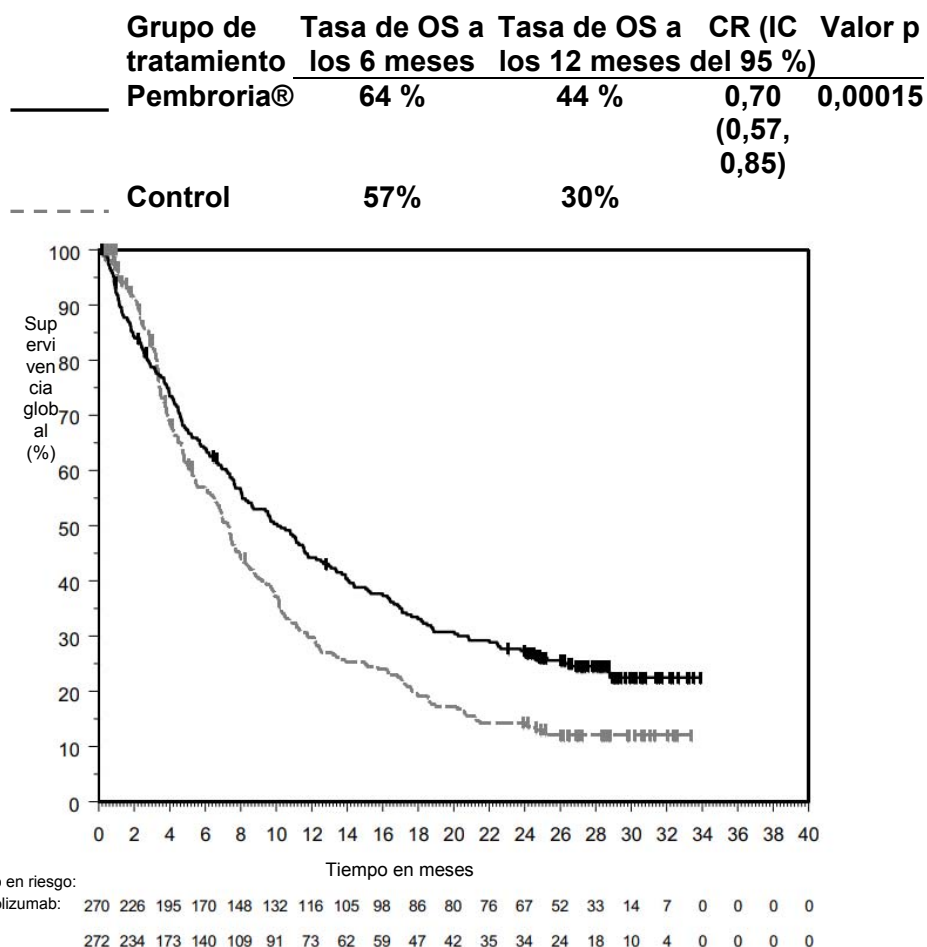
‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

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

# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

**Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-045 (población por intención de tratar)**



Se realizó un análisis en KEYNOTE-045 en pacientes que tenían PD-L1 CPS < 10 [Pembroria®: n=186 (69 %) vs. quimioterapia: n=176 (65 %)] o > 10 [Pembroria®: n = 74 (27 %) frente a quimioterapia: n = 90 (33 %)] en ambos grupos tratados con Pembroria® y quimioterapia (consulte la Tabla 23).

**Tabla 23: OS por expresión de PD-L1**

| Expresión de PD-L1 | Pembroria®                          | Quimioterapia |                                                  |
|--------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|
|                    | OS por expresión de PD-L1           |               | Cociente de riesgo <sup>†</sup><br>(IC del 95 %) |
|                    | Número (%) de pacientes con evento* |               |                                                  |
| CPS < 10           | 140 (75 %)                          | 144 (82 %)    | 0,75 (0,59, 0,95)                                |
| CPS ≥ 10           | 53 (72 %)                           | 72 (80%)      | 0,55 (0,37, 0,81)                                |

\* Basado en el análisis final

† Cociente de riesgos (Pembroria® comparado con quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

Los resultados informados por los pacientes (PRO) se evaluaron utilizando EORTC QLQ-C30. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro del estado de salud global/calidad de vida del cuestionario EORTC QLQ-C30 para los pacientes tratados con Pembroria® en comparación con la quimioterapia elegida por el investigador (HR 0,70; IC del 95 % 0,55-

0,90). Durante más de 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con Pembrolia® tuvieron un estado de salud global y una calidad de vida estables, mientras que aquellos tratados con la quimioterapia elegida por el investigador tuvieron una disminución en el estado de salud global/calidad de vida. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del diseño abierto del estudio y, por tanto, tomarse con precaución.

**KEYNOTE-052: Ensayo abierto en pacientes con carcinoma urotelial no elegibles para quimioterapia con cisplatino**

La seguridad y eficacia de Pembrolia® se investigaron en KEYNOTE-052, un ensayo multicéntrico, abierto para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que no eran elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino. Los pacientes recibieron Pembrolia® en una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podría continuar después de la progresión si el paciente estuviera clínicamente estable y el investigador considerara que estaba obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La evaluación del estado del tumor se realizó 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre 370 pacientes con carcinoma urotelial que no eran elegibles para quimioterapia con cisplatino, las características iniciales fueron: edad media de 74 años (82 % de 65 años o más); 77 % varones; y 89 % blancos y 7 % asiáticos. El ochenta y ocho por ciento tenía enfermedad M1 y el 12 por ciento tenía enfermedad M0. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido el 21 % con metástasis hepáticas. Las razones de la inelegibilidad para el cisplatino incluyeron: aclaramiento de creatinina basal de < 60 mL/min (50 %), estado funcional ECOG de 2 (32 %), estado funcional ECOG de 3 y aclaramiento de creatinina basal de < 60 mL/min (9 %) y otros (insuficiencia cardíaca clase III, neuropatía periférica de grado 2 o mayor y pérdida auditiva de grado 2 o mayor; 9 %). El noventa por ciento de los pacientes no habían recibido tratamiento y el 10 % había recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa basada en platino. El ochenta y uno por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior y el 19 % de los pacientes tenía un tumor primario en el tracto superior.

La medida principal de resultado de eficacia fue la ORR evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la duración de la respuesta, la PFS y la OS. En la Tabla 24 se resumen las medidas de eficacia clave para la población del ensayo en el análisis final basado en un tiempo de seguimiento medio de 11,4 meses (rango: 0,1, 41,2 meses) para todos los pacientes.

**Tabla 24: Respuesta a Pembrolia® 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial no elegibles para quimioterapia con cisplatino en KEYNOTE-052**

| Criterio de valoración             | n=370                 |
|------------------------------------|-----------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva*</b> |                       |
| ORR %, (IC del 95 %)               | 29 % (24, 34)         |
| Tasa de control de enfermedad†     | 47%                   |
| Respuesta completa                 | 9 %                   |
| Respuesta parcial                  | 20%                   |
| Enfermedad estable                 | 18 %                  |
| <b>Duración de la respuesta</b>    |                       |
| Mediana en meses (rango)           | 30,1<br>(1,4+, 35,9+) |
| % con duración ≥ 6 meses           | 81 % ‡                |
| <b>Tiempo de respuesta</b>         |                       |
| Mediana en meses (rango)           | 2,1 (1,3, 9,0)        |
| <b>PFS*</b>                        |                       |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 2,2 (2,1, 3,4)        |
| Tasa de PFS a los 6 meses          | 33 %                  |
| Tasa de PFS a los 12 meses         | 22 %                  |
| <b>OS</b>                          |                       |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 11,3 (9,7, 13,1)      |
| Tasa de OS a 6 meses               | 67%                   |
| Tasa de OS de 12 meses             | 47%                   |

\* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

† Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

‡ Basado en estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 84 pacientes con respuesta de 6 meses o más

Se realizó un análisis en KEYNOTE-052 en pacientes que tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS < 10 (n = 251; 68 %) o ≥ 10 (n = 110; 30 %) según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (consulte la Tabla 25).

**Tabla 25: ORR y OS según la expresión de PD-L1**

| Criterio de valoración             | CPS < 10<br>n=251 | CPS ≥ 10<br>n = 110 |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva*</b> |                   |                     |
| ORR %, (IC del 95 %)               | 20% (16, 26)      | 47% (38, 57)        |
| <b>OS</b>                          |                   |                     |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 10 (8, 12)        | 19 (12, 29)         |
| Tasa de OS a los 12 meses          | 41 %              | 61                  |

\* BICR utilizando RECIST 1.1

KEYNOTE-361 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado y abierto de Pembrolia® con o sin quimioterapia combinada basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) versus quimioterapia como tratamiento de primera línea en sujetos con carcinoma urotelial avanzado o metastásico. Los resultados de KEYNOTE-361 para Pembrolia® en combinación con quimioterapia no mostraron una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1 (HR 0,78; IC del 95 %: 0,65, 0,93; p = 0,0033) y la OS (HR 0,86; IC del 95 %: 0,72, 1,02; p = 0,0407) frente a la quimioterapia sola. Según el orden de prueba jerárquico preestablecido, no se

podieron realizar pruebas formales de significación estadística de Pembrolia® versus quimioterapia. Los resultados clave de eficacia de la monoterapia con Pembrolia® en pacientes para quienes el investigador seleccionó carboplatino en lugar de cisplatino como la mejor opción de quimioterapia fueron consistentes con los resultados del ensayo KEYNOTE-052. Resultados de eficacia en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS > 10 fueron similares a la población general para la que se seleccionó carboplatino como opción de quimioterapia. Véase la Tabla 26 y las Figuras 19 y 20.

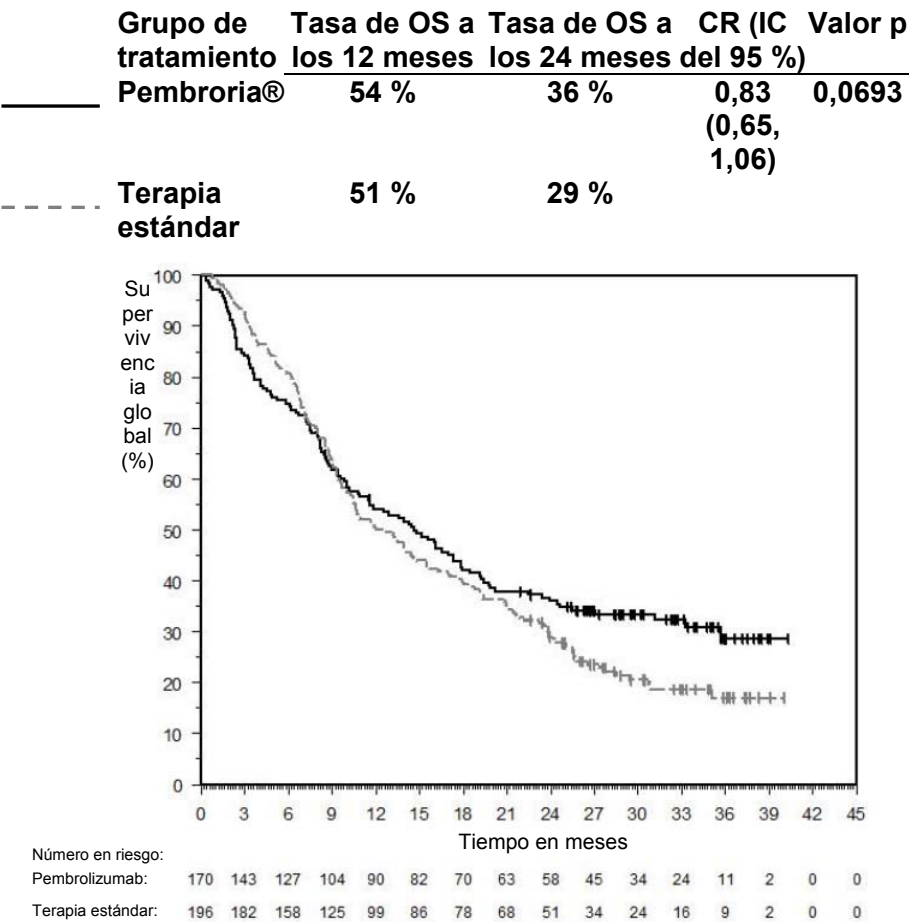
**Tabla 26: Respuesta a Pembrolia® 200 mg cada 3 semanas o quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial no tratado previamente para quienes el investigador seleccionó carboplatino en lugar de cisplatino como la mejor opción de quimioterapia en KEYNOTE-361**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia®<br/>n=170</b> | <b>Quimioterapia<br/>n=196</b> | <b>Pembrolia®<br/>CPS ≥ 10 n=84</b> | <b>Quimioterapia<br/>CPS ≥ 10 n=89</b> |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva*</b> |                             |                                |                                     |                                        |
| ORR %, (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 %                                   |
| <b>Duración de la respuesta*</b>   |                             |                                |                                     |                                        |
| Mediana en meses (rango)           | NR (3,2+, 36,1+)            | 6,3 (1.8+, 33.8+)              | NR (4,2, 36,1+)                     | 8,3 (2.1+, 33.8+)                      |
| % con duración ≥ 12 meses†         | 57%                         | 30%                            | 63 %                                | 38 %                                   |
| <b>PFS*</b>                        |                             |                                |                                     |                                        |
| Mediana en meses (IC 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 PFS a los 12 meses         | 25 %                        | 24 %                           | 26 %                                | 31 %                                   |
| <b>OS</b>                          |                             |                                |                                     |                                        |
| Mediana en meses (IC 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 OS a los 12 meses          | 54 %                        | 51 %                           | 57%                                 | 54 %                                   |

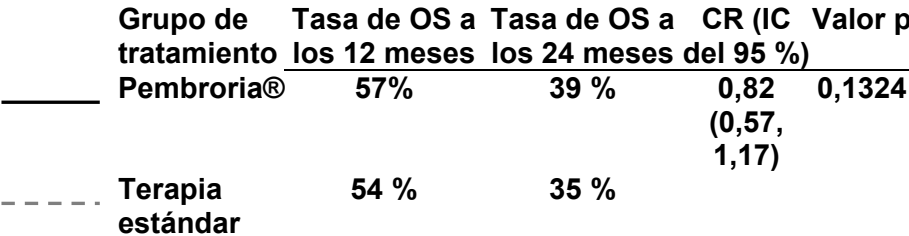
\* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

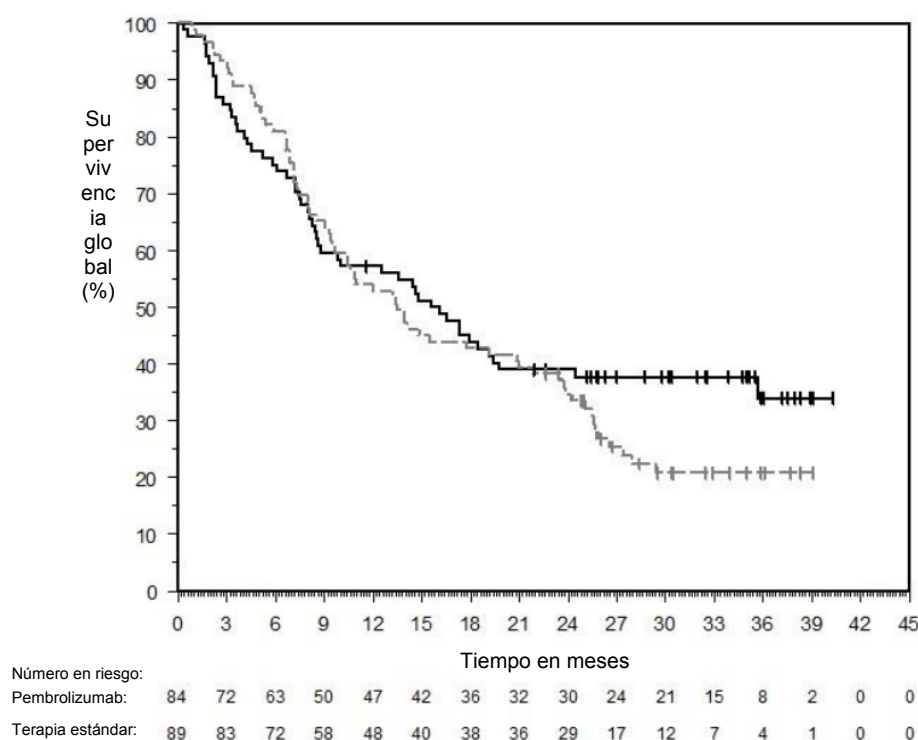
† Basado en estimación de Kaplan-Meier

**Figura 19: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-361 (población por intención de tratar, elección de carboplatino)**



**Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-361 (pacientes con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10, población por intención de tratar, elección de carboplatino)**





### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

#### KEYNOTE-048: Ensayo controlado de monoterapia y terapia combinada en pacientes con CECyC que no han recibido tratamiento en el contexto de recidiva o metástasis

La eficacia de Pembrolizumab® se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado de forma activa en pacientes con CECyC o recurrente confirmado histológicamente de cavidad oral, faringe o laringe, que no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad recurrente o metastásica y que se consideraban incurables con terapias locales. No fueron elegibles para el ensayo los pacientes con carcinoma nasofaríngeo, enfermedad autoinmune activa que requiriera terapia sistémica dentro de los dos años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 del tumor (TPS > 50 % o < 50 %), estado de VPH (positivo o negativo) y PS ECOG (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolizumab® 200 mg cada 3 semanas
- Pembrolizumab® 200 mg cada 3 semanas, AUC de carboplatino 5 mg/mL/min cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> /d 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> de carga y luego 250 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, AUC de carboplatino 5 mg/mL/min cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> /d 4 días continuos cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU)

El tratamiento con Pembrolia® continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo determine el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de Pembrolia® después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 9 y luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido de cada 9 semanas durante 24 meses.

Entre los 882 pacientes en KEYNOTE-048, 754 (85 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS > 1 basado en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 754 pacientes incluyeron: edad media de 61 años (rango: 20 a 94); 36 % de 65 años o más; 82 % varones; 74 % blancos y 19 % asiáticos; 61 % estado funcional ECOG de 1; y 77 % exfumadores/fumadores actuales. Las características de la enfermedad fueron: 21 % VPH positivo y 95 % tenía enfermedad en estadio IV (estadio IVa 21 %, estadio IVb 6 % y estadio IVc 69 %).

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) (evaluadas por BICR según RECIST 1.1). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para todos los pacientes aleatorizados a Pembrolia® en combinación con quimioterapia en comparación con el tratamiento estándar (HR 0,72; IC del 95 % 0,60-0,87) y en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS > 1 aleatorizados a monoterapia con Pembrolia® en comparación con el tratamiento estándar. Las tablas 27 y 28 resumen los resultados clave de eficacia de Pembrolia® en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS > 1 en KEYNOTE-048 en el análisis final realizado en una mediana de seguimiento de 13 meses para Pembrolia® en combinación con quimioterapia y en una mediana de seguimiento de 11,5 meses para Pembrolia® en monoterapia. Las curvas de Kaplan-Meier para el OS basadas en el análisis final se muestran en las Figuras 21 y 22.

**Tabla 27: Resultados de eficacia de Pembrolia® más quimioterapia en KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolia® +<br/>Quimioterapia con platino+<br/><br/>5-FU<br/>(n=242)</b> | <b>Soluciones estándar<br/>Tratamiento*<br/>n=235</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>OS</b>                          |                                                                              |                                                       |
| Número (%) de pacientes con evento | 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*<br>(IC 95 %)   | 0,65 (0,53, 0,80)                                                            |                                                       |
| Valor p†                           | 0,00002                                                                      |                                                       |

|                                              |                   |                   |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>PFS</b>                                   |                   |                   |
| Número (%) de pacientes con evento           | 212 (88 %)        | 221 (94 %)        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)               | 5,1 (4,7, 6,2)    | 5,0 (4,8, 6,0)    |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                | 0,84 (0,69, 1,02) |                   |
| Valor p <sup>†</sup>                         | 0,03697           |                   |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>            |                   |                   |
| ORR <sup>§</sup> % (IC del 95 %)             | 36 % (30,3, 42,8) | 36 % (29,6, 42,2) |
| Respuesta completa                           | 7%                | 3 %               |
| Respuesta parcial                            | 30%               | 33 %              |
| Valor p <sup>§</sup>                         | 0,4586            |                   |
| <b>Duración de la respuesta <sup>¶</sup></b> |                   |                   |
| 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

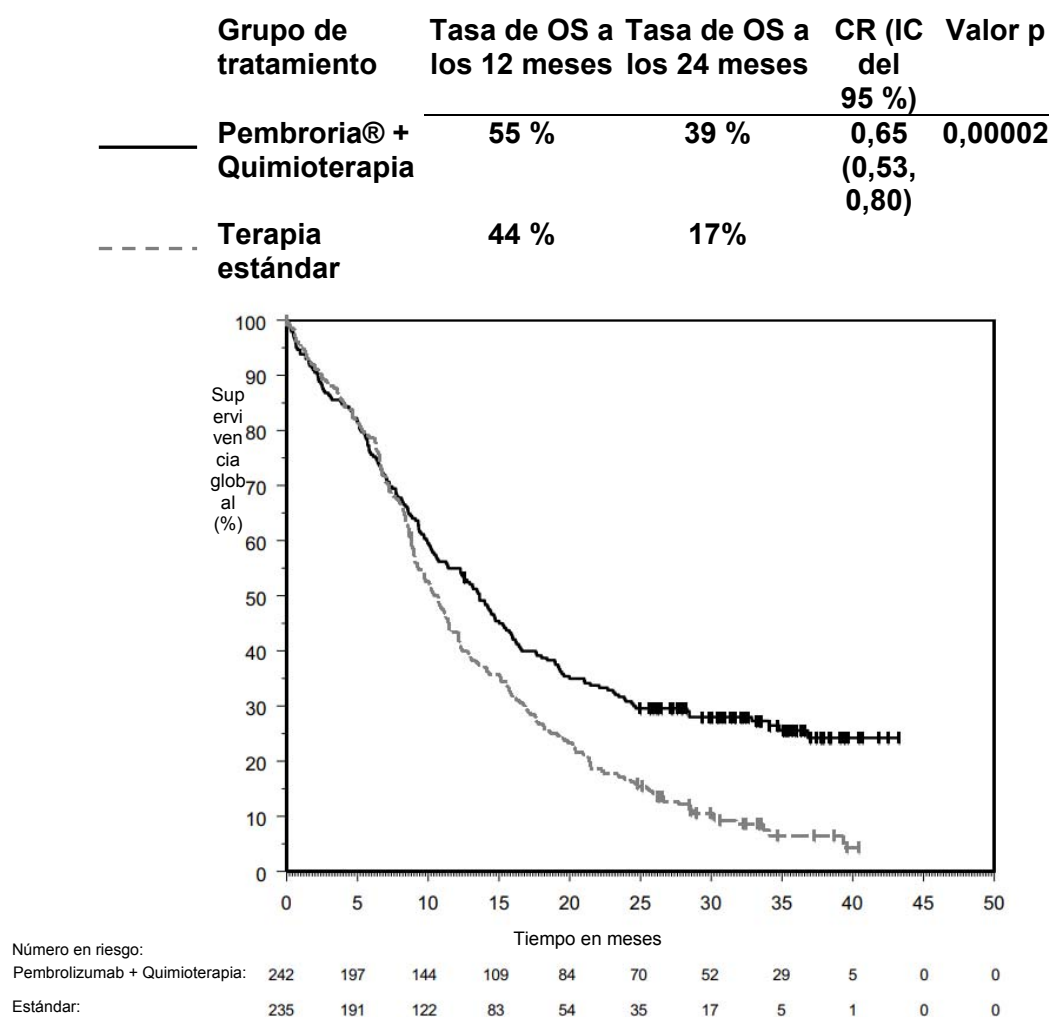
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado de VPH (positivo vs. negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo vs. no fuertemente positivo)

**Figura 21: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general con Pembrolia® más quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**



**Tabla 28: Resultados de eficacia de Pembrolor® como monoterapia en KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Criterio de valoración             | Pembrolor®<br>n=257 | Soluciones estándar<br>Tratamiento*<br>n=255 |
|------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|
| <b>OS</b>                          |                     |                                              |
| Número (%) de pacientes con evento | 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* (IC 95 %)      | 0,74 (0,61, 0,90)   |                                              |
| Valor p†                           | 0,00133             |                                              |
| <b>PFS</b>                         |                     |                                              |
| Número (%) de pacientes con evento | 228 (89 %)          | 237 (93 %)                                   |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 3,2 (2,2, 3,4)      | 5,0 (4,8, 6,0)                               |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 1,13 (0,94, 1,36)   |                                              |
| Valor p†                           | 0,89580             |                                              |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>  |                     |                                              |
| ORR§ % (IC del 95 %)               | 19,1 % (14,5, 24,4) | 35 % (29,1, 41,1)                            |
| Respuesta completa                 | 5 %                 | 3 %                                          |
| Respuesta parcial                  | 14 %                | 32 %                                         |
| Valor p¶                           | 1,0000              |                                              |
| <b>Duración de la respuesta ±¶</b> |                     |                                              |
| 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

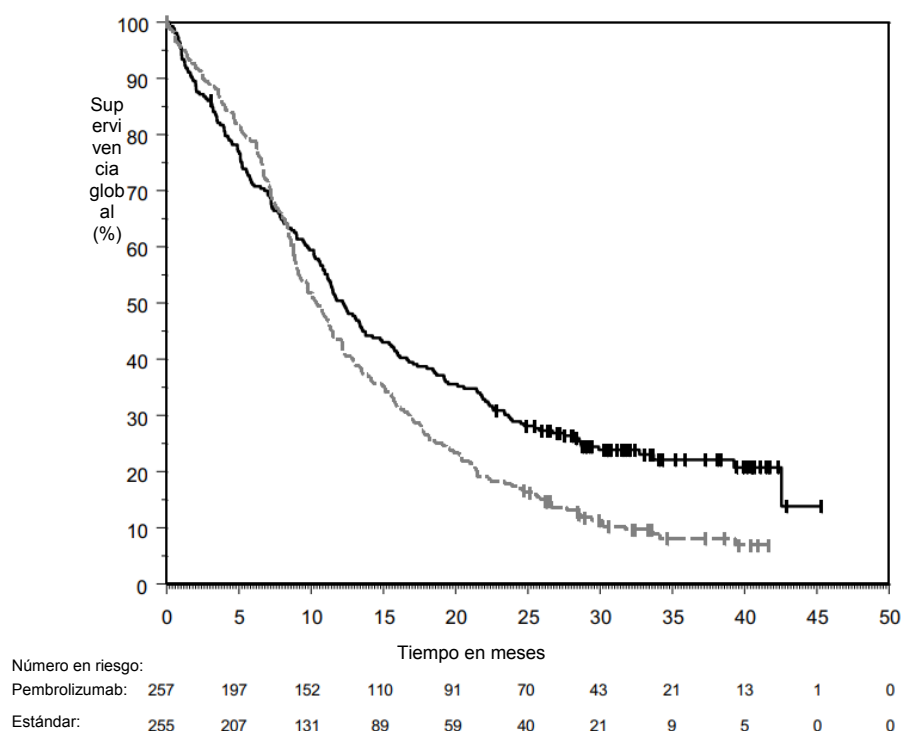
† Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por ECOG (0 vs. 1), estado de VPH (positivo vs. negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo vs. no fuertemente positivo)

**Figura 22: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general con Pembrolor® como monoterapia en KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

|       | Grupo de<br>tratamiento<br>Pembrolor® | Tasa de OS a<br>los 12 meses | Tasa de OS a<br>los 24 meses | CR (IC<br>del 95 %)     | Valor p |
|-------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------|
| _____ | Pembrolor®                            | 50%                          | 29 %                         | 0,74<br>(0,61,<br>0,90) | 0,00133 |
| ----- | Soluciones<br>estándar                | 44 %                         | 17%                          |                         |         |



Se realizó un análisis en KEYNOTE-048 en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 CPS > 20 [Pembroria® más quimioterapia: n=126 (49 %) vs. tratamiento estándar: n=110 (43 %) y monoterapia con Pembroria®: n=133 (52 %) vs. tratamiento estándar: n=122 (48 %)] (ver Tabla 28).

**Tabla 29: Resultados de eficacia de Pembroria® más quimioterapia y Pembroria® como monoterapia por expresión de PD-L1 en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)**

| Criterio de valoración                     | Pembroria® + Quimioterapia con platino+<br><br>5-FU<br>n=126 | Tratamiento estándar*<br>n = 110 | Pembroria® Monoterapia<br>n=133 | Tratamiento estándar *<br>n=122 |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>OS</b>                                  |                                                              |                                  |                                 |                                 |
| Número (%) de pacientes con evento         | 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 riesgos <sup>†</sup> (IC 95 %) | 0,60 (0,45, 0,82)                                            |                                  | 0,58 (0,44, 0,78)               |                                 |
| Valor p <sup>‡</sup>                       | 0,00044                                                      |                                  | 0,00010                         |                                 |
| Tasa de OS 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 OS 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 OS a                               | 35,4 (27,2, 43,8)                                            | 19,4 (12,6, 27,3)                | 35,3 (27,3, 43,4)               | 19,1 (12,7, 26,6)               |

| <b>Criterio de valoración</b>            | <b>Pembroria® + Quimioterapia con platino+<br/><br/>5-FU<br/>n=126</b> | <b>Tratamiento estándar*<br/>n = 110</b> | <b>Pembroria® Monoterapia<br/>n=133</b> | <b>Tratamiento estándar *<br/>n=122</b> |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| los 24 meses (IC del 95 %)               |                                                                        |                                          |                                         |                                         |
| <b>PFS</b>                               |                                                                        |                                          |                                         |                                         |
| Número (%) de pacientes con evento       | 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 riesgos†<br>IC del 95 %      | 0,76 (0,58, 1,01)                                                      |                                          | 0,99 (0,76, 1,29)                       |                                         |
| Valor p‡                                 | 0,02951                                                                |                                          | 0,46791                                 |                                         |
| Tasa de PFS 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 PFS 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 PFS 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)                         |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>        |                                                                        |                                          |                                         |                                         |
| ORR§ % (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 respondedores                  | 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 rango logarítmico estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial

Se realizó un análisis exploratorio de subgrupos en KEYNOTE-048 en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 CPS  $\geq 1$  a  $< 20$  [Pembroria® más quimioterapia: n=116 (45 %) vs. tratamiento estándar: n=125 (49 %) y monoterapia con Pembroria®: n=124 (48 %) vs. tratamiento estándar: n=133 (52 %)] (ver Tabla 30).

**Tabla 30: Resultados de eficacia de Pembrolor® más quimioterapia y Pembrolor® como monoterapia por expresión de PD-L1 en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 a < 20)**

| <b>Criterio de valoración</b>              | <b>Pembrolor® + Quimioterapia con platino+<br/><br/>5-FU<br/>n=116</b> | <b>Tratamiento estándar*<br/>n=125</b> | <b>Monoterapia con Pembrolor®<br/>n=124</b> | <b>Tratamiento estándar*<br/>n=133</b> |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>OS</b>                                  |                                                                        |                                        |                                             |                                        |
| Número (%) de pacientes con evento         | 93 (80,20 %)                                                           | 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 riesgos <sup>†</sup> (IC 95 %) | 0,71 (0,54, 0,94)                                                      |                                        | 0,86 (0,66, 1,12)                           |                                        |
| Tasa de OS 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 OS 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 OS 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)                      |
| <b>PFS</b>                                 |                                                                        |                                        |                                             |                                        |
| Número (%) de pacientes con evento         | 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 riesgos <sup>†</sup> (IC 95 %) | 0,93 (0,71, 1,21)                                                      |                                        | 1,25 (0,96, 1,61)                           |                                        |
| Tasa de PFS 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 PFS 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 PFS 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)                        |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>          |                                                                        |                                        |                                             |                                        |
| ORR <sup>§</sup> % (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)                      |
| <b>Duración de la respuesta</b>            |                                                                        |                                        |                                             |                                        |
| Número de                                  | 34                                                                     | 42                                     | 18                                          | 45                                     |

| <b>Criterio de valoración</b> | <b>Pembroria® + Quimioterapia con platino+<br/><br/>5-FU<br/>n=116</b> | <b>Tratamiento estándar*<br/>n=125</b> | <b>Monoterapia con Pembroria®<br/>n=124</b> | <b>Tratamiento estándar*<br/>n=133</b> |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| respondedores                 |                                                                        |                                        |                                             |                                        |
| Mediana en meses (rango)      | 5,6 (1.6+, 25.6+)                                                      | 4,6 (1.4+, 31.4+)                      | NR (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: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

#### **KEYNOTE-040: Ensayo controlado en pacientes con CECyC tratados previamente con quimioterapia con platino**

La seguridad y eficacia de Pembroria® se investigaron en KEYNOTE-040, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado para el tratamiento del CECyC recurrente o metastásico confirmado histológicamente de la cavidad oral, faringe o laringe en pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino administrada para el CECyC recurrente o metastásico o después de la quimioterapia con platino administrada como parte de la terapia de inducción, concurrente o adyuvante, y que no eran susceptibles de terapia local con intención curativa. Los pacientes fueron estratificados por expresión de PD-L1 (TPS > 50 %), estado de VPH y estado funcional ECOG y luego aleatorizados (1:1) para recibir Pembroria® 200 mg cada 3 semanas (n = 247) o uno de tres tratamientos estándar (n = 248): metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana (n = 64), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas (n = 99) o cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> dosis de carga y luego 250 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana (n = 71). El tratamiento podría continuar después de la progresión si el paciente estuviera clínicamente estable y el investigador considerara que estaba obteniendo un beneficio clínico. El ensayo excluyó a pacientes con carcinoma nasofaríngeo, enfermedad autoinmune activa que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento, una condición médica que requirió inmunosupresión o que fueron tratados previamente con 3 o más regímenes sistémicos para CECyC recurrente y/o metastásico. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 9 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 52, y luego cada 9 semanas durante 24 meses.

Entre los 495 pacientes en KEYNOTE-040, 129 (26 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un TPS > 50 % basado en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Las características basales de estos 129 pacientes incluyeron: edad media de 62 años (40 % de 65 años o más); 81 % varones; 78 % blancos, 11 % asiáticos y 2 % negros; 23 % y 77 % con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; y 19 % con tumores HPV positivos. El sesenta y siete por ciento (67 %) de los pacientes tenían enfermedad M1 y la mayoría tenía enfermedad en estadio IV (estadio IV 32 %, estadio IVa 14 %, estadio IVb 4 % y estadio IVc

44 %). El dieciséis por ciento (16 %) presentó progresión de la enfermedad después de una quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenía platino, y el 84 % había recibido 1 o 2 regímenes sistémicos previos para la enfermedad metastásica.

El resultado primario de eficacia fue la OS en la población ITT. El análisis inicial dio como resultado un HR para OS de 0,82 (IC del 95 %: 0,67, 1,01) con un valor p unilateral de 0,0316. La mediana de supervivencia global fue de 8,4 meses para Pembrolina®, en comparación con 7,1 meses para el tratamiento estándar. La Tabla 31 resume las medidas clave de eficacia del TPS > 50 % población. La curva de Kaplan-Meier para la OS de la población con TPS > 50% se muestra en la figura 23.

**Tabla 31: Eficacia de Pembrolina® 200 mg cada 3 semanas en pacientes con CECyC con TPS ≥ 50 % que fueron tratados previamente con quimioterapia con platino en KEYNOTE-040**

| Criterio de valoración                                       | Pembrolina® 200 mg cada 3 semanas n=64 | Tratamiento estándar * n=65 |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| <b>OS</b>                                                    |                                        |                             |
| Número (%) de pacientes con evento                           | 41 (64 %)                              | 56 (86 %)                   |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                                | 0,53 (0,35, 0,81)                      |                             |
| Valor p <sup>†</sup>                                         | 0,001                                  |                             |
| Mediana en meses (IC del 95 %)                               | 11,6 (8,3, 19,5)                       | 6,6 (4,8, 9,2)              |
| <b>PFS<sup>§</sup></b>                                       |                                        |                             |
| Número (%) de pacientes con evento                           | 52 (81 %)                              | 58 (89 %)                   |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                                | 0,58 (0,39, 0,86)                      |                             |
| Valor p <sup>†</sup>                                         | 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)            |
| <b>Tasa de respuesta objetiva<sup>§</sup></b>                |                                        |                             |
| ORR % (IC del 95 %)                                          | 26,6 (16,3, 39,1)                      | 9,2 (3,5, 19,0)             |
| Valor p <sup>††</sup>                                        | 0,0009                                 |                             |
| Respuesta completa                                           | 5 %                                    | 2 %                         |
| Respuesta parcial                                            | 22 %                                   | 8 %                         |
| Enfermedad estable                                           | 23 %                                   | 23 %                        |
| <b>Dirección de respuesta<sup>§, #</sup></b>                 |                                        |                             |
| Mediana en meses (rango)                                     | No alcanzado (2,7,                     | 6,9 (4,2, 18,8)             |
| Número (% <sup>b</sup> ) de pacientes con duración > 6 meses | 9 (66)                                 | 2 (50)                      |

\* Metotrexato, docetaxel o cetuximab

† Cociente de riesgos (Pembrolina® comparado con el tratamiento estándar) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

‡ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico

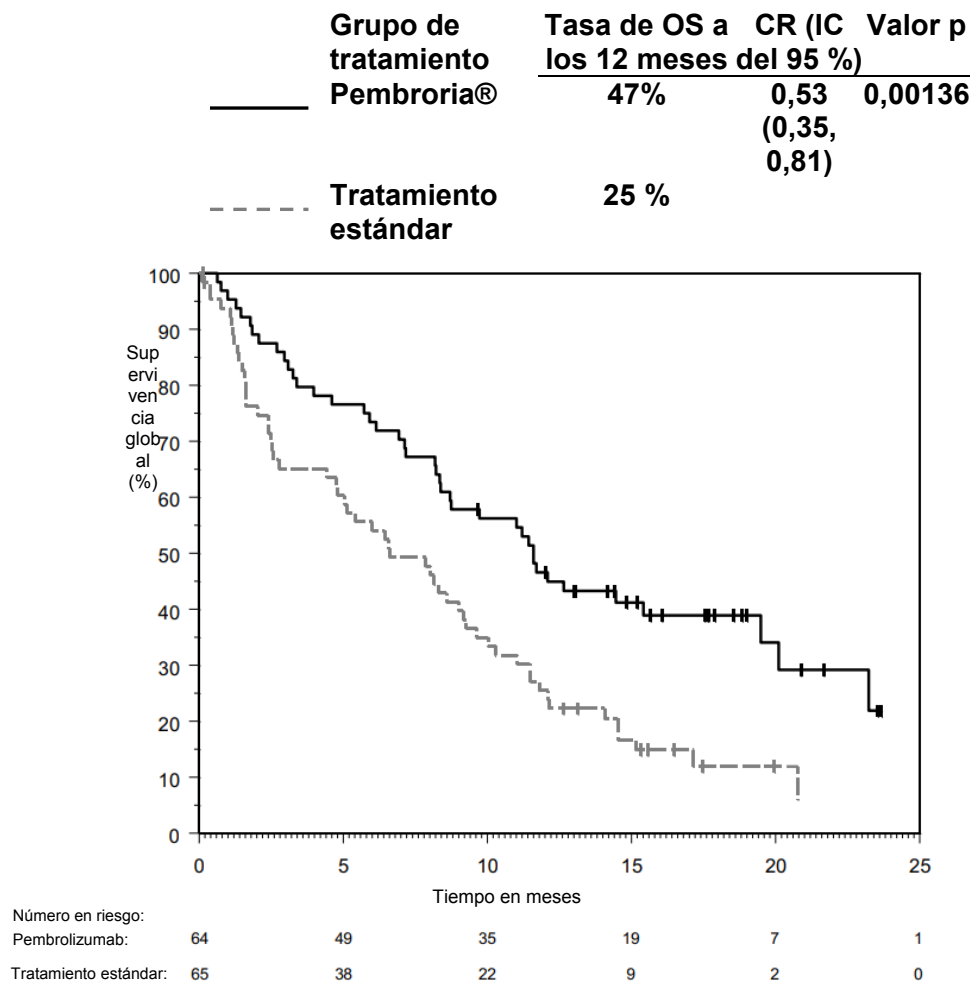
§ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

†† Basado en el método de Miettinen y Nurminen

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

<sup>b</sup> Basado en estimación de Kaplan-Meier

**Figura 23: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-040**  
**Pacientes con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50 %)**



Carcinoma de células renales

KEYNOTE-426: Ensayo controlado de la terapia combinada con axitinib en pacientes con CCR que no habían recibido tratamiento

La eficacia de Pembroria® en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado de forma activa realizado en pacientes con CCR avanzado con componente de células claras, independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1 y las categorías de grupos de riesgo del Consorcio Internacional de Base de Datos de CCR Metastásico (IMDC). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por categorías de riesgo (favorable versus intermedio versus malo) y región geográfica (América del Norte versus Europa Occidental versus “resto del mundo”). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolina® 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 relacionados con el tratamiento de grado > 2 a axitinib y con la presión arterial bien controlada a  $\leq 150/90$  mm Hg se les permitió el aumento de la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. El tratamiento con axitinib podría interrumpirse o reducirse 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 se suspende el tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con Pembrolina® y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 verificada por BICR o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable o, para Pembrolina®, un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de Pembrolina® y axitinib después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del ensayo, después de la aleatorización en la semana 12, luego cada 6 semanas a partir de entonces hasta la semana 54 y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

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 % hombres; 79 % blancos y 16 % asiáticos; 80 % tenía una puntuación de rendimiento de Karnofsky (KPS) de 90-100 y 20 % tenía una KPS de 70-80; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 31 % favorable, 56 % intermedio y 13 % malo.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta, evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS (HR 0,53; IC del 95 % 0,38, 0,74; valor  $p = 0,00005$ ) y la PFS (HR 0,69; IC del 95 % 0,56, 0,84; valor  $p = 0,00012$ ) para los pacientes aleatorizados al grupo de combinación de Pembrolina® en comparación con sunitinib en su análisis intermedio preespecificado. En la Tabla 32 se resumen las medidas de eficacia clave y las Figuras 24 y 25 muestran las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS basadas en el análisis final con un tiempo de seguimiento medio de 37,7 meses.

**Tabla 32: Resultados de eficacia en KEYNOTE-426**

| Criterio de valoración                                       | Pembroria® Axitinib<br>n=432 | Sunitinib n=429   |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| <b>OS</b>                                                    |                              |                   |
| Número (%) de pacientes con evento                           | 193 (45 %)                   | 225 (52 %)        |
| Mediana en meses (IC del                                     | 45,7 (43,6, N/A)             | 40,1 (34,3, 44,2) |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                                | 0,73 (0,60, 0,88)            |                   |
| Valor p <sup>†</sup>                                         | 0,00062                      |                   |
| <b>PFS<sup>‡</sup></b>                                       |                              |                   |
| Número (%) de pacientes con evento                           | 286 (66 %)                   | 301 (70%)         |
| Mediana en meses (IC del                                     | 15,7 (13,6, 20,2)            | 11,1 (8,9, 12,5)  |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                                | 0,68 (0,58, 0,80)            |                   |
| Valor p <sup>†</sup>                                         | < 0,00001                    |                   |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>                            |                              |                   |
| ORR <sup>§</sup> % (IC del 95 %)                             | 60 (56, 65)                  | 40 (35, 44)       |
| Respuesta completa                                           | 10%                          | 3 %               |
| Respuesta parcial                                            | 50%                          | 36 %              |
| Valor p <sup>¶</sup>                                         | < 0,0001                     |                   |
| <b>Duración de la respuesta</b>                              |                              |                   |
| Mediana en meses (rango)                                     | 23,6 (1.4+, 43.4+)           | 15,3 (2,3, 42.8+) |
| Número (% <sup>#</sup> ) de pacientes con duración> 30 meses | 87 (45 %)                    | 29 (32 %)         |

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

† Valor p nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

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

¶ Valor p nominal basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por grupo de riesgo IMDC y área geográfica. En el análisis provisional preespecificado de ORR (tiempo de seguimiento medio de 12,8 meses), estadísticamente

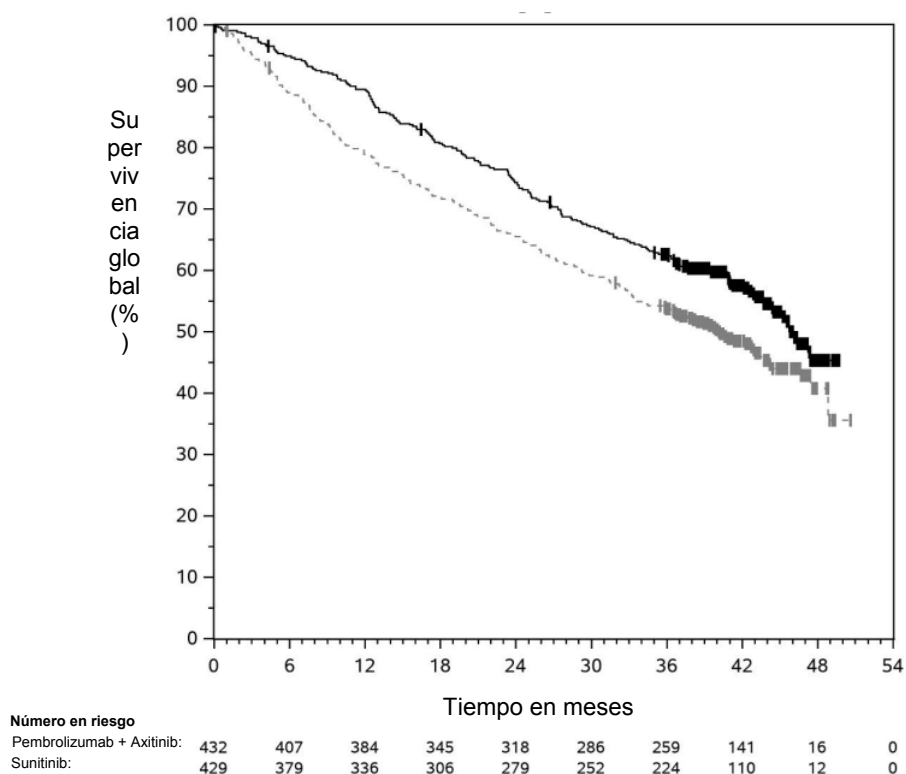
se logró una superioridad significativa para ORR al comparar Pembrolia® más axitinib con sunitinib Valor p < 0,0001.

# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

N/A – no aplicable

**Figura 24: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-426 (población por intención de tratar)**

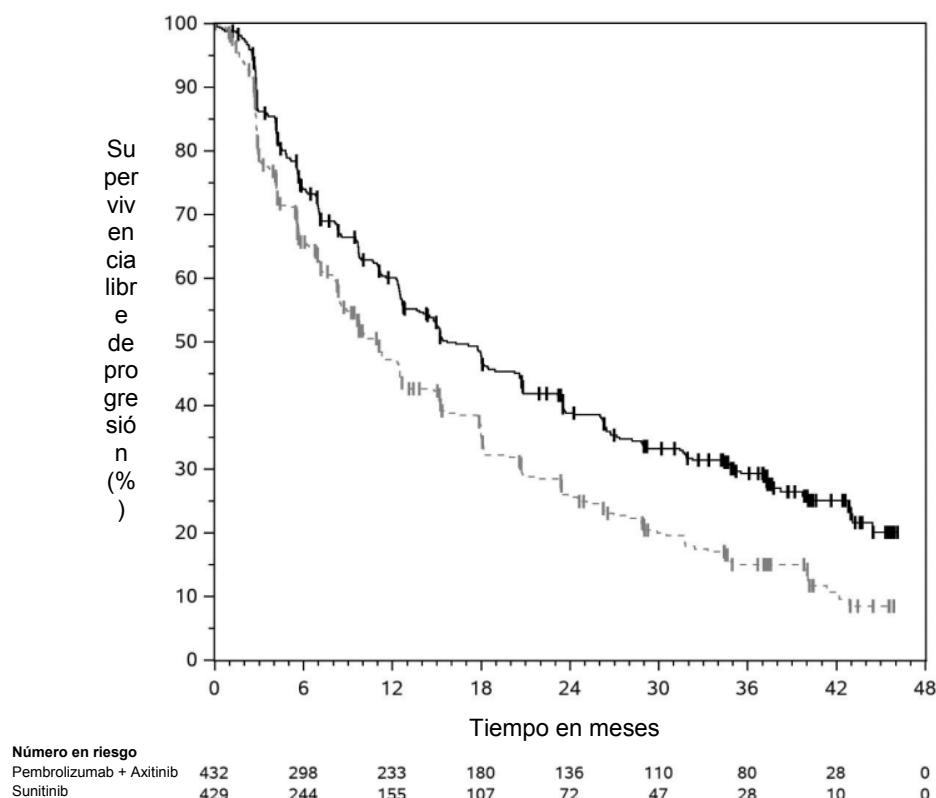
| Grupo de tratamiento        | Tasa de OS a los 12 meses | Tasa de OS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)  | Valor p |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------|
| ————— Pembrolia® + Axitinib | 90%                       | 63 %                      | 0,73 (0,60, 0,88) | 0,00062 |
| - - - - - Sunitinib         | 79 %                      | 54 %                      |                   |         |



**Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-426 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento         | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 36 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p             |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Pembroria® + Axitinib</b> | <b>60%</b>                 | <b>29 %</b>                | <b>0,68 (0,58, 0,80)</b> | <b>&lt; 0,00001</b> |
| <b>Sunitinib</b>             | <b>47%</b>                 | <b>15 %</b>                |                          |                     |



Se realizaron análisis de subgrupos en KEYNOTE-426 en pacientes con CPS 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 supervivencia general y la supervivencia libre de progresión independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

El ensayo KEYNOTE-426 no tenía el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia de subgrupos individuales.

En la Tabla 33 se resumen las medidas de eficacia por categoría de riesgo del IMDC según el análisis final de la supervivencia general en una mediana de seguimiento de 37,7 meses.

**Tabla 33: Resultados de eficacia en KEYNOTE-426 por categoría de riesgo del IMDC**

| Criterio de valoración* | Pembroria® + Axitinib n=432                       | Sunitinib n=429   | Pembroria® + Axitinib vs. Sunitinib |
|-------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <b>OS</b>               | <b>Tasa de OS a los 12 meses, % (IC del 95 %)</b> |                   | <b>HR de OS (IC del 95 %)</b>       |
| 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)                   |
| Pobre                   | 69,6 (55,8, 79,9)                                 | 45,1 (31,2, 58,0) | 0,51 (0,32, 0,81)                   |
| <b>PFS</b>              | <b>Mediana (IC del 95 %), meses</b>               |                   | <b>HR de PFS (IC del 95 %)</b>      |
| 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)                   |
| Pobre                   | 4,9 (2,8, 12,4)                                   | 2,9 (2,7, 4,2)    | 0,53 (0,33, 0,84)                   |

| Criterio de valoración* | Pembroria® + Axitinib<br>n=432 | Sunitinib n=429   | Pembroria® + Axitinib<br>vs. Sunitinib |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| ORR confirmado          | % (IC 95 %)                    |                   | Diferencia de ORR, % (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)                      |
| Pobre                   | 39,3 (26,5, 53,2)              | 11,5 (4,4, 23,4)  | 27,7 (11,7, 42,8)                      |

\* n (%) para las categorías de riesgo favorable, intermedio y malo para Pembrolina®/axitinib vs. sunitinib fueron: 138 (32 %) vs. 131 (31 %); 238 (55 %) vs. 246 (57 %); 56 (13 %) vs. 52 (12 %), respectivamente.

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Ensayo controlado de la terapia combinada con lenvatinib en pacientes con CCR que no habían recibido tratamiento**

La eficacia de Pembrolina® en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-581 (CLEAR), un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado realizado en 1069 pacientes con CCR avanzado con componente de células claras que incluía otras características histológicas como sarcomatoide y papilar en el entorno de primera línea. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (América del Norte versus Europa Occidental versus “Resto del mundo”) y grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering) (favorable versus intermedio versus malo).

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

- Pembrolina® 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 se suspende el tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento continuó hasta que se produjo una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, según lo determinado por el investigador y confirmado por BICR utilizando RECIST 1.1. Se permitió la administración de Pembrolina® con lenvatinib después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. El tratamiento con Pembrolina® se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib pudo continuarse más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del ensayo y luego cada 8 semanas.

Entre la población del ensayo (355 pacientes en el grupo de Pembrolina® 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 65 años o más; 74 % hombres; 75 % blancos, 21 %

asiáticos, 1 % negros y 2 % de otras razas; 17 % y 83 % de los pacientes tenían KPS basal de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo de IMDC fue 33 % favorable, 56 % intermedio y 10 % malo, y por grupos de pronóstico MSKCC fue 27 % favorable, 64 % intermedio y 9 % malo. La enfermedad metastásica estaba presente en el 99 % de los pacientes y la enfermedad localmente avanzada estaba presente en el 1 %. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron pulmón (69 %), ganglio linfático (46 %) y hueso (26 %).

La medida principal de resultado de eficacia fue la PFS basada en BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria clave incluyeron OS y ORR. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS (HR 0,39; IC del 95 % 0,32, 0,49; valor p).< 0,0001), OS (HR 0,66; IC del 95 % 0,49, 0,88; valor p 0,0049) y ORR (71 %; [IC del 95 % 66, 76] frente a 36 %; [IC del 95 % 31, 41]; valor p < 0,0001) en pacientes aleatorizados a Pembrolia® en combinación con lenvatinib en comparación con sunitinib en el análisis intermedio preespecificado, con un tiempo de seguimiento de supervivencia medio de 26,5 meses y una duración media del tratamiento con Pembrolia® más lenvatinib de 17,0 meses. El análisis primario del OS no se ajustó para tener en cuenta las terapias posteriores.

Los resultados de eficacia de KEYNOTE-581 (CLEAR) en el análisis final especificado por el protocolo con un tiempo de seguimiento medio de 49,4 meses se resumen en la Tabla 34 y las Figuras 26 y 27. Los resultados de PFS fueron consistentes entre los subgrupos preespecificados, los grupos de pronóstico MSKCC y el estado de expresión tumoral de PD-L1. Los resultados de eficacia por grupo pronóstico del MSKCC se resumen en la Tabla 35.

**Tabla 34: Resultados de eficacia en KEYNOTE-581 (CLEAR)**

| Criterio de valoración                      | Pembroria® 200 mg<br>cada 3 semanas y<br>Lenvatinib<br>n=355 | Sunitinib n=357  |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>PFS*</b>                                 |                                                              |                  |
| Número (%) de pacientes con evento          | 207 (58 %)                                                   | 214 (60%)        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)              | 23,9 (20,8, 27,7)                                            | 9,2 (6,0, 11,0)  |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)               | 0,47 (0,38, 0,57)                                            |                  |
| Valor p <sup>‡</sup>                        | < 0,0001                                                     |                  |
| <b>OS</b>                                   |                                                              |                  |
| Número (%) de pacientes con evento          | 149 (42 %)                                                   | 159 (45 %)       |
| Mediana en meses (IC del 95 %)              | 53,7 (48,7, NR)                                              | 54,3 (40,9, NR)  |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)               | 0,79 (0,63, 0,99)                                            |                  |
| Valor p <sup>‡</sup>                        | 0,0424                                                       |                  |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>           |                                                              |                  |
| ORR <sup>§</sup> % (IC del 95 %)            | 71 % (66,6, 76,0)                                            | 37% (31,7, 41,7) |
| Respuesta completa                          | 18 %                                                         | 5 %              |
| Respuesta parcial                           | 53 %                                                         | 32 %             |
| Valor p <sup>¶</sup>                        | < 0,0001                                                     |                  |
| <b>Duración de la respuesta<sup>#</sup></b> |                                                              |                  |

| Criterio de valoración   | Pembroria® 200 mg cada 3 semanas y Lenvatinib n=355 | Sunitinib n=357      |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| Mediana en meses (rango) | 26,7 (1.64+, 55.92+)                                | 14,7 (1.64+, 54.08+) |

\* El análisis primario de PFS incluyó la censura para nuevos tratamientos contra el cáncer. Resultados para la PFS con y sin censura para el nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes.

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor p nominal, bilateral, basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

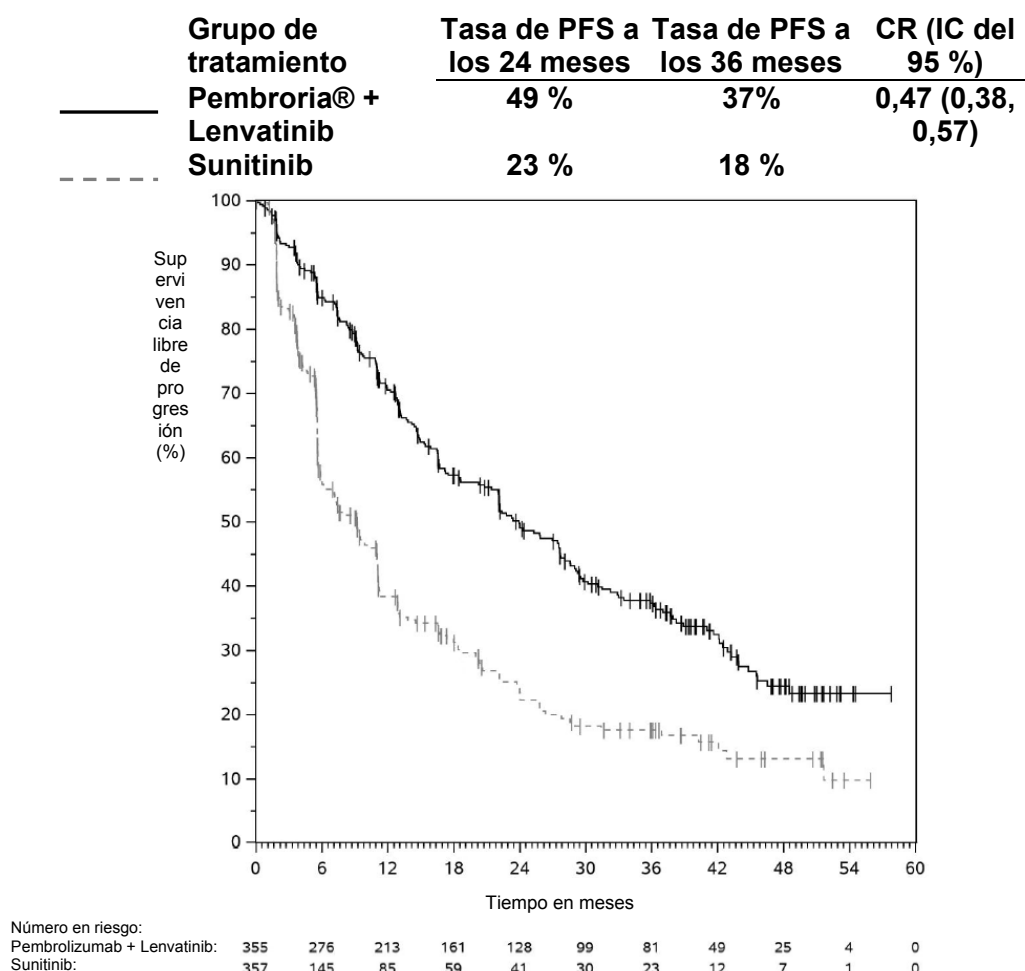
¶ Valor p nominal bilateral basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). En el análisis final preespecificado anterior de ORR (tiempo de seguimiento medio de 17,3 meses), se logró una superioridad estadísticamente significativa para ORR al comparar Pembrolizumab más lenvatinib con sunitinib (odds ratio: 3,84 [IC del 95 %: 2,81, 5,26], valor p < 0,0001).

# Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

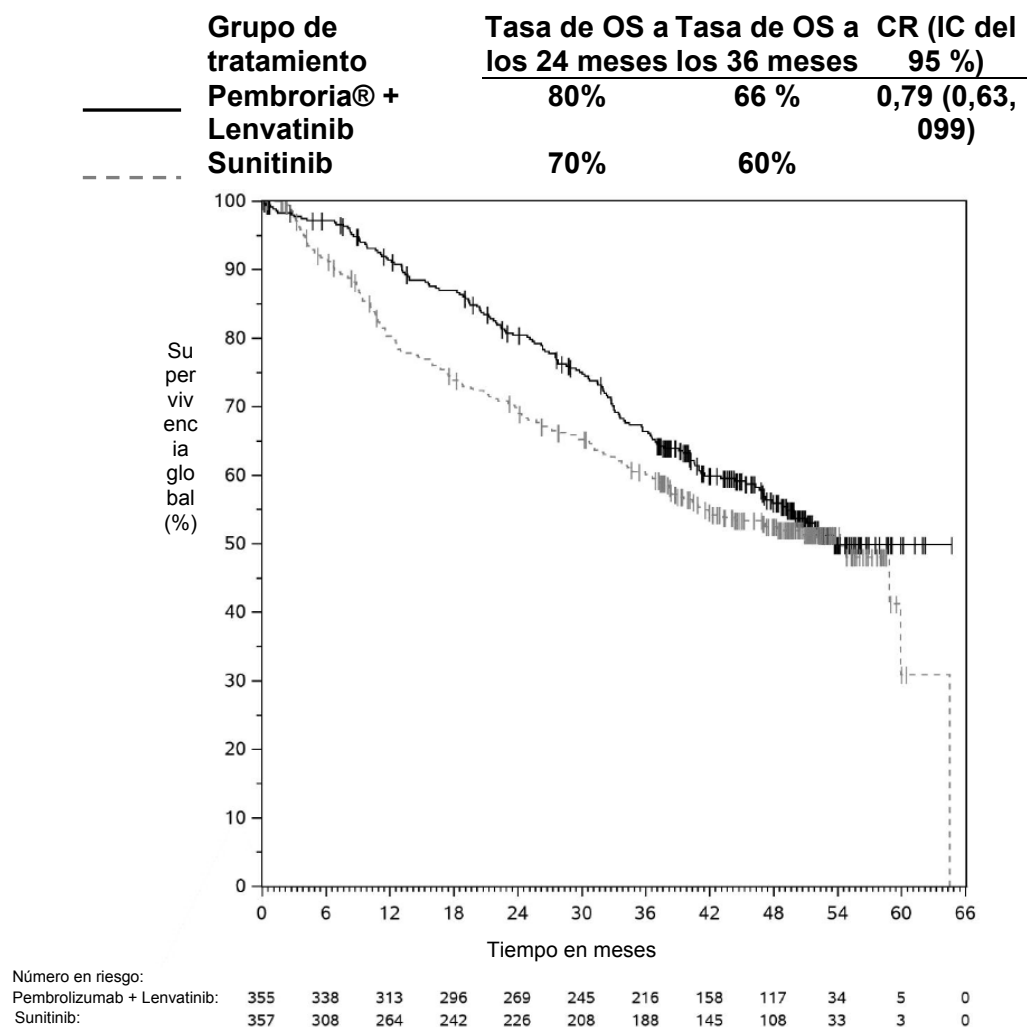
NL – no logrado.

El análisis final de OS no se ajustó para tener en cuenta las terapias posteriores, ya que 195/357 (54,6 %) pacientes en el grupo de sunitinib y 56/355 (15,8 %) pacientes en el grupo de Pembrolizumab más lenvatinib recibieron terapia posterior anti-PD-1/PD-L1.

**Figura 26: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en KEYNOTE-581 (CLEAR)**



**Figura 27: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-581 (CLEAR)**



El ensayo KEYNOTE-581 (CLEAR) no tenía el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia de subgrupos individuales.

Se realizaron análisis de subgrupos según el grupo pronóstico del MSKCC. La Tabla 35 resume las medidas de eficacia por grupo pronóstico del MSKCC según el análisis de OS final en una mediana de seguimiento de 49,4 meses.

**Tabla 35: Resultados de eficacia en KEYNOTE-581 (CLEAR) por grupo pronóstico del MSKCC**

|                                                     | Pembroria® + Lenvatinib (n=355) |           | Sunitinib (n=357)   |           | Pembroria® + Lenvatinib vs. Sunitinib |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------------------------|
|                                                     | Número de                       | Número de | Número de pacientes | Número de |                                       |
| Supervivencia libre de progresión (PFS) según BICR* |                                 |           |                     |           | HR de PFS (IC del                     |
| Favorable                                           | 96                              | 56        | 97                  | 65        | 0,46 (0,32, 0,67)                     |

|                                   | Pembroria® + Lenvatinib (n=355) |           | Sunitinib (n=357)   |           | Pembroria® + Lenvatinib vs. Sunitinib |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------------------------|
|                                   | Número de                       | Número de | Número de pacientes | Número de |                                       |
| Intermedio                        | 227                             | 129       | 228                 | 130       | 0,51 (0,40, 0,65)                     |
| Pobre                             | 32                              | 22        | 32                  | 19        | 0,18 (0,08, 0,42)                     |
| <b>Supervivencia global (OS)*</b> |                                 |           |                     |           | <b>HR de OS (IC del</b>               |
| Favourable1"                      | 96                              | 27        | 97                  | 31        | 0,89 (0,53, 1,50)                     |
| Intermedio                        | 227                             | 104       | 228                 | 108       | 0,81 (0,62, 1,06)                     |
| Pobre                             | 32                              | 18        | 32                  | 20        | 0,59 (0,31, 1,12)                     |
|                                   |                                 |           |                     |           |                                       |
|                                   |                                 |           |                     |           |                                       |
|                                   |                                 |           |                     |           |                                       |
|                                   |                                 |           |                     |           |                                       |

\* Seguimiento medio: 49,4 meses (fecha de corte de los datos: 31 de julio de 2022)

**KEYNOTE-564: Ensayo controlado con placebo, para el tratamiento adyuvante de pacientes con CCR reseado**

Se investigó la eficacia de Pembroria® como terapia adyuvante para el CCR en KEYNOTE-564, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 994 pacientes con mayor riesgo de recurrencia definido como riesgo intermedio-alto o alto, o M1 sin evidencia de enfermedad (NED). La categoría de riesgo intermedio-alto incluyó: pT2 con grado 4 o características sarcomatoides; pT3, cualquier grado sin compromiso ganglionar (N0) o metástasis a distancia (M0). La categoría de alto riesgo incluyó: pT4, cualquier grado N0 y M0; cualquier pT, cualquier grado con compromiso ganglionar y M0. La categoría M1 NED incluyó pacientes con enfermedad metastásica que se habían sometido a resección completa de lesiones primarias y metastásicas. Los pacientes deben haberse sometido a una nefrectomía parcial nefroprotectora o una nefrectomía radical completa (y resección completa de lesiones metastásicas de tejido blando, sólidas y aisladas en participantes NED M1) con márgenes quirúrgicos negativos > 4 semanas antes del momento de la evaluación. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. Los pacientes con CCR con componente de células claras fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembroria® 200 mg cada 3 semanas (n = 496) o placebo (n = 498) durante hasta 1 año hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado de metástasis (M0, M1 NED) y, dentro del grupo M0, se estratificó aún más por ECOG PS (0,1) y región geográfica (EE. UU., no EE. UU.). A partir de la aleatorización, los pacientes se sometieron a imágenes cada 12 semanas durante los primeros 2 años, luego cada 16 semanas desde el tercer al quinto año, y luego cada 24 semanas anualmente.

Entre los 994 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 25 a 84), 33 % de 65 años o más; 71 % varones; y 85 % ECOG PS de 0 y 15 % ECOG PS de 1. El noventa y cuatro por ciento era N0; el 83 % no tenía características sarcomatoides; el 86 % eran pT2 con grado 4 o características sarcomatoides o pT3; el 8 % eran pT4 o con compromiso ganglionar; y el 6 % eran M1 NED. Las características basales y los datos demográficos fueron generalmente comparables entre los grupos de Pembrolina® y placebo.

La medida principal de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador. La medida de resultado secundaria clave fue la OS. En el análisis intermedio preespecificado con un tiempo de seguimiento medio de 23,9 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS (HR 0,68; IC del 95 % 0,53, 0,87; valor p = 0,0010) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolina® en comparación con placebo. Los resultados de eficacia actualizados con un tiempo de seguimiento medio de 29,7 meses se resumen en la Tabla 36 y la Figura 28.

**Tabla 36: Resultados de eficacia en KEYNOTE-564**

| <b>Criterio de valoración</b>      | <b>Pembrolina®<br/>200 mg cada<br/>3 semanas<br/>n=496</b> | <b>Placebo<br/>n=498</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>DFS</b>                         |                                                            |                          |
| Número (%) de pacientes con evento | 114 (23 %)                                                 | 169 (34 %)               |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | NR                                                         | NR                       |
| Cociente de riesgos* (IC 95 %)     | 0,63 (0,50, 0,80)                                          |                          |
| Valor p†                           | < 0,0001                                                   |                          |

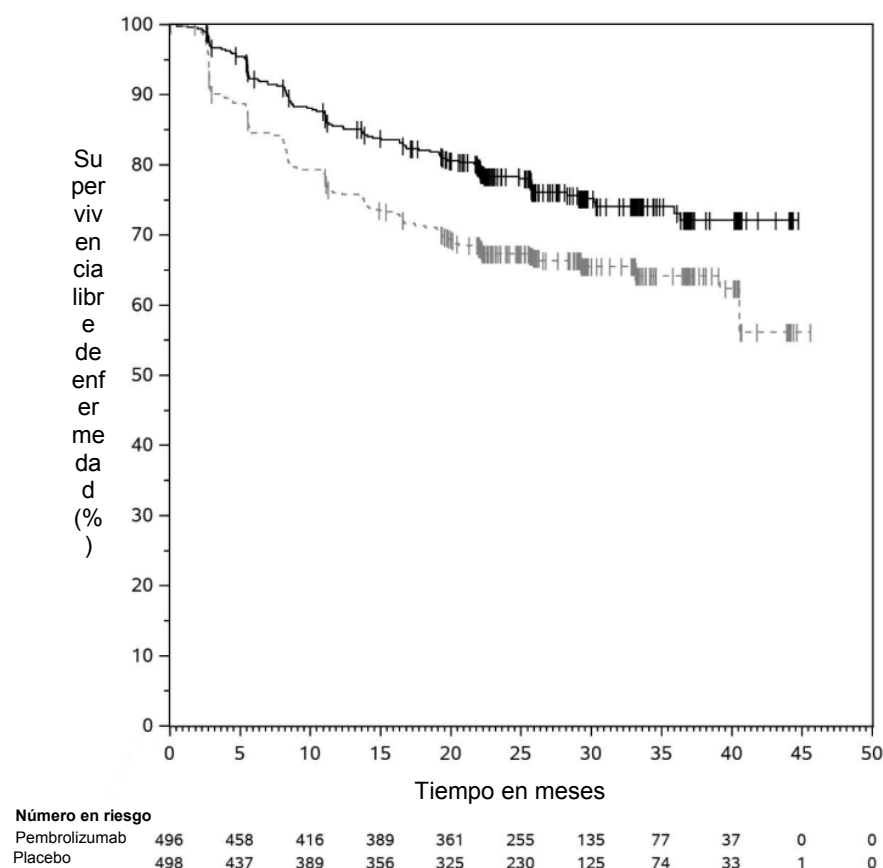
\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Valor p nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

NL – no logrado.

**Figura 28: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento en KEYNOTE-564 (población por intención de tratar)**

|       | <b>Grupo de<br/>tratamiento</b> | <b>Tasa de DFS a<br/>12 meses</b> | <b>Tasa de DFS a<br/>los 24 meses</b> | <b>CR (IC del 95 %)</b>  | <b>Valor p</b>     |
|-------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| _____ | <b>Pembrolina®</b>              | <b>86 %</b>                       | <b>78 %</b>                           | <b>0,63 (0,50, 0,80)</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| ----- | <b>Placebo</b>                  | <b>76 %</b>                       | <b>67%</b>                            |                          |                    |



En el momento del análisis actualizado, el riesgo relativo de DFS (IC del 95 %) fue de 0,68 (0,52, 0,89) en el subgrupo de pacientes con riesgo de recurrencia M0-intermedio-alto, 0,60 (0,33, 1,10) en el subgrupo de pacientes con riesgo de recurrencia M0-alto y 0,28 (0,12, 0,66) en el subgrupo de pacientes con NED M1. Los resultados de la supervivencia general aún no estaban maduros, con 23 muertes de 496 pacientes en el grupo de Pembrolizumab® y 43 muertes de 498 pacientes en el grupo de placebo.

### Cánceres MSI-H o dMMR

#### Cáncer colorrectal

#### KEYNOTE-177: Ensayo controlado en pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR sin tratamiento previo en el contexto metastásico

La eficacia de Pembrolizumab® se investigó en KEYNOTE-177, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado de forma activa que incluyó pacientes con *cáncer colorrectal* metastásico MSI-H o dMMR no tratado previamente. El estado del tumor MSI o MMR (reparación de desajustes) se determinó localmente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o IHC, respectivamente. No fueron elegibles los pacientes con enfermedades autoinmunes o condiciones médicas que requirieran inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Pembrolizumab® 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de los siguientes regímenes de quimioterapia administrados por vía intravenosa cada 2 semanas:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y FU) o mFOLFOX6 en combinación con bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (o levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>) y bolo de FU 400 mg/m<sup>2</sup> el día 1, luego FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg de peso corporal el día 1 o cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en la primera perfusión, luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.
- FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y FU) o FOLFIRI en combinación con bevacizumab o cetuximab: irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> (o levoleucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>) y bolo de FU 400 mg/m<sup>2</sup> el día 1, luego FU 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46-48 horas. Bevacizumab 5 mg/kg de peso corporal el día 1 o cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en la primera perfusión, luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.

El tratamiento con Pembrolia® continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por el investigador o hasta una toxicidad inaceptable. Los pacientes tratados con Pembrolia® sin progresión de la enfermedad podrían recibir tratamiento hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. A los pacientes aleatorizados a quimioterapia se les ofreció Pembrolia® en el momento de la progresión de la enfermedad.

Se inscribieron un total de 307 pacientes y se asignaron aleatoriamente a Pembrolia® (n = 153) o quimioterapia (n = 154). Las características basales de estos pacientes fueron: edad media de 63 años (rango: 24 a 93), 47 % de 65 años o más; 50 % varones; 75 % blancos y 16 % asiáticos; 52 % y 48 % tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente. Estado de mutación: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. De 143 pacientes tratados con quimioterapia, el 56 % recibió mFOLFOX6 con o sin bevacizumab o cetuximab y el 44 % recibió FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la PFS evaluada por BICR según RECIST v1.1 y la OS. Las medidas de resultados secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS (HR 0,60; IC del 95 % 0,45, 0,80; valor p 0,0002) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolia® en comparación con la quimioterapia en el análisis final preespecificado para la PFS. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Pembrolia® y quimioterapia en el análisis final de OS en el que el 60 % de los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir quimioterapia pasaron a recibir terapias posteriores anti-PD-1/PD-L1, incluido Pembrolia®. La Tabla 37 resume las medidas de eficacia clave y las Figuras 29 y 30 muestran las curvas de Kaplan Meier para la PFS y la OS actualizadas según el análisis final con un tiempo de seguimiento medio de 38,1 meses (rango: 0,2 a 58,7 meses).

**Tabla 37: Resultados de eficacia en KEYNOTE-177**

| Criterio de valoración                 | Pembroria® 200 mg<br>cada 3 semanas n=153 | Quimioterapia n=154 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|
| <b>PFS*</b>                            |                                           |                     |
| Número (%) de pacientes con            | 86 (56 %)                                 | 117 (76 %)          |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | 16,5 (5,4, 38,1)                          | 8,2 (6,1, 10,2)     |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,59 (0,45, 0,79)                         |                     |
| Valor p <sup>‡</sup>                   | 0,0001                                    |                     |
| <b>OS§</b>                             |                                           |                     |
| Número (%) de pacientes con            | 62 (41 %)                                 | 78 (51 %)           |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | NR (49,2, NR)                             | 36,7 (27,6, NR)     |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,74 (0,53, 1,03)                         |                     |
| Valor p <sup>§</sup>                   | 0,0359                                    |                     |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>      |                                           |                     |
| ORR % (IC del 95 %)                    | 45 % (37,1, 53,3)                         | 33 % (25,8, 41,1)   |
| Respuesta completa                     | 13 %                                      | 4 %                 |
| Respuesta parcial                      | 32 %                                      | 29 %                |
| <b>Duración de la respuesta</b>        |                                           |                     |
| Mediana en meses (rango)               | NR (2,3+, 53,5+)                          | 10,6 (2,8, 48,3+)   |
| % con duración > 24 meses <sup>¶</sup> | 84 %                                      | 34 %                |

\* Con 12 meses adicionales de seguimiento después del análisis final preespecificado para PFS.

† Basado en el modelo de regresión de Cox

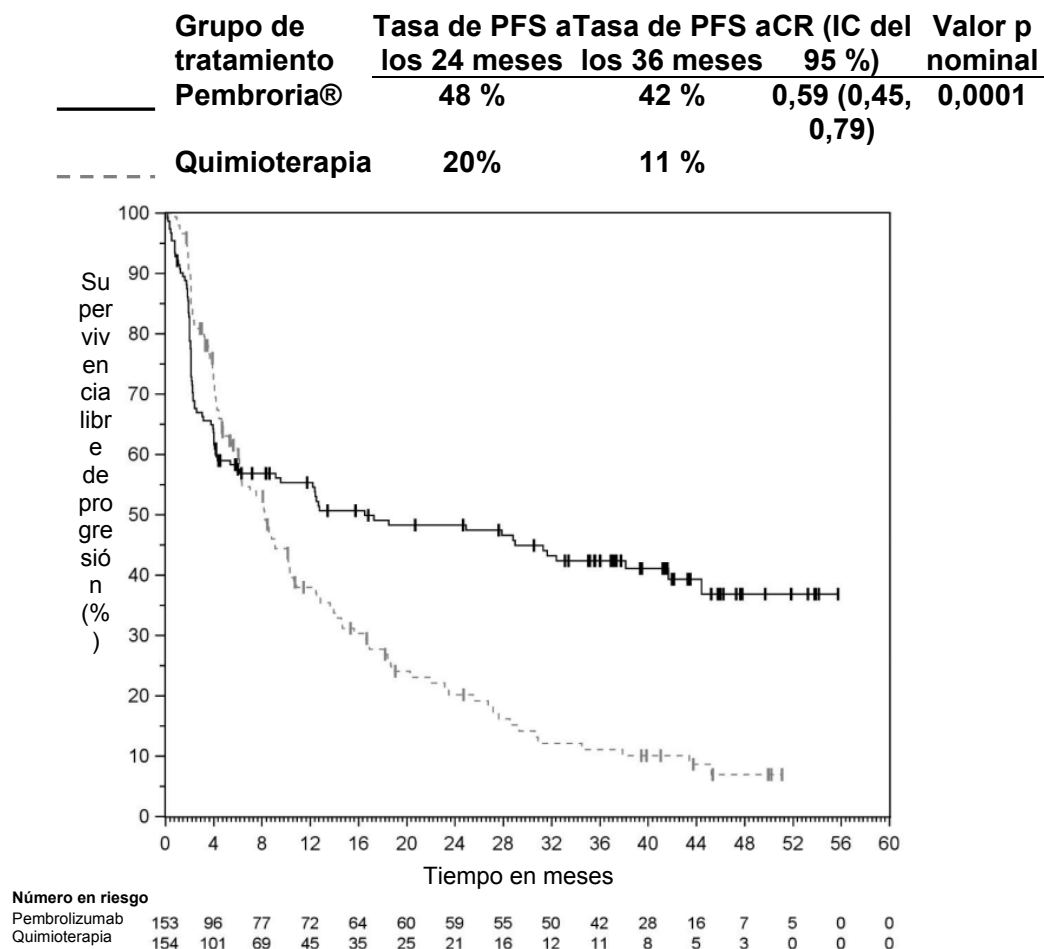
‡ El valor p es nominal.

§ No estadísticamente significativo después del ajuste por multiplicidad

¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

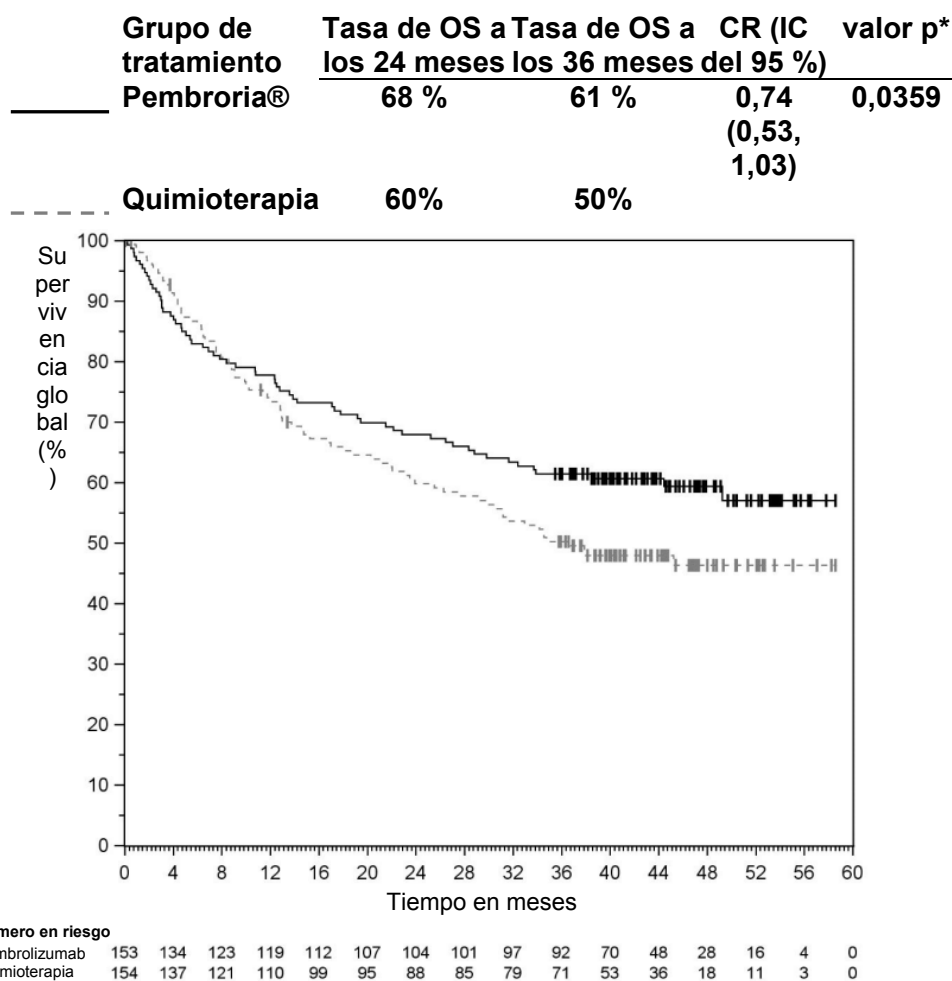
NL – no logrado.

**Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en KEYNOTE-177 (población por intención de tratar)**



**Figura 30: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-177 (población por intención de tratar)**



**KEYNOTE-164: Ensayo abierto en pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR irresecable o metastásico que han recibido terapia previa**

La eficacia de Pembroria® se investigó en KEYNOTE-164, un ensayo de fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de múltiples cohortes que incluyó pacientes con cáncer colorrectal MSI-H o dMMR irresecable o metastásico que progresó después de una terapia previa basada en fluoropirimidina en combinación con irinotecán y/o oxaliplatino.

Los pacientes recibieron Pembroria® 200 mg 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 continuar con el tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados durante hasta 24 meses (hasta 35 ciclos). La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas.

Entre los 124 pacientes inscritos en KEYNOTE-164, las características basales fueron: mediana de edad de 56 años (35 % de 65 años o más); 56 % hombres; 68 % blancos, 27 % asiáticos; 41 % y 59 % tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El doce por ciento de los pacientes tenían mutaciones BRAF y el 36 % tenían mutaciones RAS; el 39 % y el 34 % no estaban determinados para las mutaciones BRAF y RAS, respectivamente. El noventa y siete por ciento de los pacientes tenían enfermedad M1 y el 3 % tenían enfermedad M0 (localmente avanzada irresecable). El setenta y seis por ciento de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas.

La medida principal de resultado de eficacia fue la ORR evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria incluyeron duración de la respuesta, PFS y OS. El tiempo medio de seguimiento en meses fue de 37,3 (rango: 0,1 a 65,2). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 38.

**Tabla 38: Resultados de eficacia en KEYNOTE-164**

| Criterio de valoración             | n=124             |
|------------------------------------|-------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva*</b> |                   |
| ORR % (IC del 95 %)                | 34 % (25,6, 42,9) |
| Respuesta completa                 | 10%               |
| Respuesta parcial                  | 24 %              |
| <b>Duración de la respuesta*</b>   |                   |
| Mediana en meses (rango)           | NR (4,4, 58,5+)   |
| % con duración ≥ 36 meses<br>#     | 92 %              |

\* Basado en pacientes con mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada.

# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

+ Indica que no hay enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad  
NL – no logrado.

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

#### Cánceres no colorrectales

KEYNOTE-158: Ensayo abierto en pacientes con cáncer de endometrio, gástrico, de intestino delgado o biliar no resecable o metastásico MSI-H o dMMR que hayan recibido terapia previa

Se investigó la eficacia de Pembrolizumab® en 355 pacientes con tumores sólidos no de cáncer colorrectal MSI-H o dMMR irresecable o metastásico incluidos en un ensayo de fase II

multicéntrico, no aleatorizado y abierto (KEYNOTE-158), que incluía pacientes con cáncer de endometrio, gástrico, de intestino delgado o biliar. El estado del tumor MSI o MMR se determinó prospectivamente mediante PCR o IHC, respectivamente.

Los pacientes recibieron Pembrolizumab® 200 mg 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 continuar con el tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados durante hasta 24 meses (hasta 35 ciclos). La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante el primer año y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 83 pacientes con cáncer de endometrio, las características basales fueron: edad media de 64 años (rango: 42 a 86), 46 % de 65 años o más; 84 % blancos, 6 % asiáticos y 4 % negros; y ECOG PS 0 (46 %) y 1 (54 %). El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad M1 y el 2 % tenían enfermedad M0. El cuarenta y siete por ciento de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas.

Entre los 51 pacientes con cáncer gástrico, las características basales fueron: mediana de edad de 67 años (rango: 41 a 89); 57 % de 65 años o más; 65 % hombres, 63 % blancos, 28 % asiáticos; y ECOG PS 0 (45 %) y 1 (55 %). Todos los pacientes tenían enfermedad M1. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas.

Entre los 27 pacientes con cáncer de intestino delgado, las características basales fueron: mediana de edad de 58 años (rango: 21 a 77); 33 % de 65 años o más; 63 % hombres, 81 % blancos, 11 % asiáticos; y ECOG PS 0 (56 %) y 1 (44 %). El noventa y seis por ciento de los pacientes tenían enfermedad M1 y el 4 % enfermedad M0. El treinta y siete por ciento de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas. Todos los pacientes tenían una histología tumoral 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 % hombres, 91 % blancos, 9 % asiáticos; ECOG PS 0 (45 %) y 1 (55 %); y 82 % enfermedad M1 y 18 % enfermedad M0. El cuarenta y uno por ciento de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas.

La medida principal de resultado de eficacia fue la ORR evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria incluyeron duración de la respuesta, PFS y OS. El tiempo medio de seguimiento en meses fue de 21,9 (rango: 1,5 a 64,0) para el cáncer de endometrio, 13,9 (rango: 1,1 a 66,9) para el cáncer gástrico, 29,1 (rango: 4,2 a 67,7) para el cáncer de intestino delgado y 19,4 (rango: 1,1 a 60,8) para el

cáncer biliar. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 39.

**Tabla 39: Resultados de eficacia en KEYNOTE-158**

| Criterio de valoración             | Endometrio<br>n=83   | Gástrico<br>n=51    | Intestino<br>delgado | Biliar<br>(N=22)     |
|------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva*</b> |                      |                     |                      |                      |
| ORR % (IC del 95 %)                | 51 %<br>(39.4, 61.8) | 37%<br>(24.1, 51.9) | 56 %<br>(35.3, 74.5) | 41 %<br>(20.7, 63.6) |
| Respuesta completa                 | 16 %                 | 14 %                | 15 %                 | 14 %                 |
| Respuesta parcial                  | 35 %                 | 24 %                | 41 %                 | 27%                  |
| <b>Duración de la respuesta*</b>   |                      |                     |                      |                      |
| Mediana en meses (rango)           | NR<br>(2.9, 60.4+)   | NR<br>(6.2, 63.0+)  | NR<br>(3.7+, 57.3+)  | 30,6<br>(6.2, 46.0+) |
| % con duración> 12 meses #         | 85 %                 | 90%                 | 93 %                 | 89 %                 |
| % con duración> 36 meses #         | 60%                  | 81 %                | 73 %                 | 42 %                 |

\* Basado en pacientes con mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmada

# Basado en la estimación de Kaplan - Meier

+ Indica que no hay enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

NL – no logrado.

### Carcinoma esofágico

#### KEYNOTE-590: Ensayo controlado de la terapia combinada en pacientes con carcinoma esofágico sin tratamiento previo

La eficacia de Pembrolia® en combinación con quimioterapia se investigó en KEYNOTE-590, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con carcinoma esofágico o carcinoma de la unión gastroesofágica (Siewert tipo I) localmente avanzado, irresecable o metastásico. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o pacientes con adenocarcinoma de UEG HER-2 positivo conocido no fueron elegibles para el ensayo. La aleatorización se estratificó por histología del tumor (carcinoma de células escamosas vs. adenocarcinoma), región geográfica (Asia vs. ex-Asia) y estado funcional ECOG (0 vs. 1).

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

- Pembrolia® 200 mg el día 1 de cada ciclo de tres semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de seis ciclos y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por día del día 1 al día 5 de cada ciclo de tres semanas, o según el estándar local para la administración de 5-FU.
- Placebo el día 1 de cada ciclo de tres semanas en combinación con cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de seis ciclos y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV por día del día 1 al día 5 de cada ciclo de tres semanas, o según el estándar local para la administración de 5-FU.

El tratamiento con Pembrolia® o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad o un máximo de 24 meses. A los pacientes aleatorizados a Pembrolia® se les permitió continuar después de la primera progresión de la enfermedad

definida según RECIST v1.1 si estaban clínicamente estables hasta que se confirmara la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad al menos 4 semanas después con imágenes repetidas. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas.

Entre los 749 pacientes en KEYNOTE-590, 383 (51 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS > 10 basado en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de estos 383 pacientes fueron: edad media de 63 años (rango: 28 a 89), 41 % de 65 años o más; 82 % varones; 34 % blancos y 56 % asiáticos; 43 % y 57 % tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El noventa y tres por ciento tenía enfermedad M1. El setenta y cinco por ciento tenía una histología tumoral de carcinoma de células escamosas y el 25 por ciento tenía adenocarcinoma.

Las medidas de resultados de eficacia primaria fueron la OS y la PFS evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1 en histología de células escamosas, CPS > 10, y en todos los pacientes. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) para todas las poblaciones de ensayo preespecificadas. En todos los pacientes aleatorizados a Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia, el HR de OS fue de 0,73 (IC del 95 %: 0,62-0,86) y el HR de PFS fue de 0,65 (IC del 95 %: 0,55-0,76). Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta, según RECIST 1.1 según la evaluación del investigador. La Tabla 40 resume las medidas de eficacia clave del análisis preespecificado en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS > 10 en KEYNOTE-590 realizado en un tiempo de seguimiento medio de 13,5 meses (rango: 0,5 a 32,7 meses). La curva de Kaplan-Meier para OS y PFS se muestran en las figuras 31 y 32.

**Tabla 40: Resultados de eficacia de Pembrolizumab® más quimioterapia en KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)**

| Criterio de valoración          | Quimioterapia con Pembrolorria® y cisplatino 5-FU n=186 | Tratamiento estándar* n=197 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| OS                              |                                                         |                             |
| Número (%) de pacientes con     | 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 riesgos (IC 95 %)   | 0,62 (0,49, 0,78)                                       |                             |
| Valor p§                        | < 0,0001                                                |                             |
| PFS¶                            |                                                         |                             |
| Número (%) de pacientes con     | 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 riesgos (IC 95 %)   | 0,51 (0,41, 0,65)                                       |                             |
| Valor p§                        | < 0,0001                                                |                             |
| Tasa de respuesta objetiva¶     |                                                         |                             |

| Criterio de valoración                   | Quimioterapia con<br>Pembroria® y cisplatino 5-<br>FU n=186 | Tratamiento estándar*<br>n=197 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| ORR <sup>§</sup> % (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 p <sup>#</sup>                     | < 0,0001                                                    |                                |
| Duración de la respuesta <sup>¶, p</sup> |                                                             |                                |
| Mediana en meses (rango)                 | 10,4 (1,9, 28.9+)                                           | 5,6 (1.5+, 25.0+)              |
| % con duración > 6 meses <sup>†</sup>    | 80,2 %                                                      | 47,7 %                         |
| % con duración > 12 meses <sup>†</sup>   | 43,7 %                                                      | 23,2 %                         |
| % con duración > 18 meses <sup>†</sup>   | 33,4 %                                                      | 10,4 %                         |

\* Cisplatino y 5-FU

† Basado en estimación de Kaplan-Meier

‡ Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

§ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por región geográfica (Asia versus resto del mundo) e histología del tumor (adenocarcinoma versus carcinoma de células escamosas) y estado funcional ECOG (0 versus 1)

¶ Evaluado por el investigador utilizando RECIST 1.1

# Valor p unilateral para pruebas. H0: diferencia en % = 0 versus H1: diferencia en % > 0

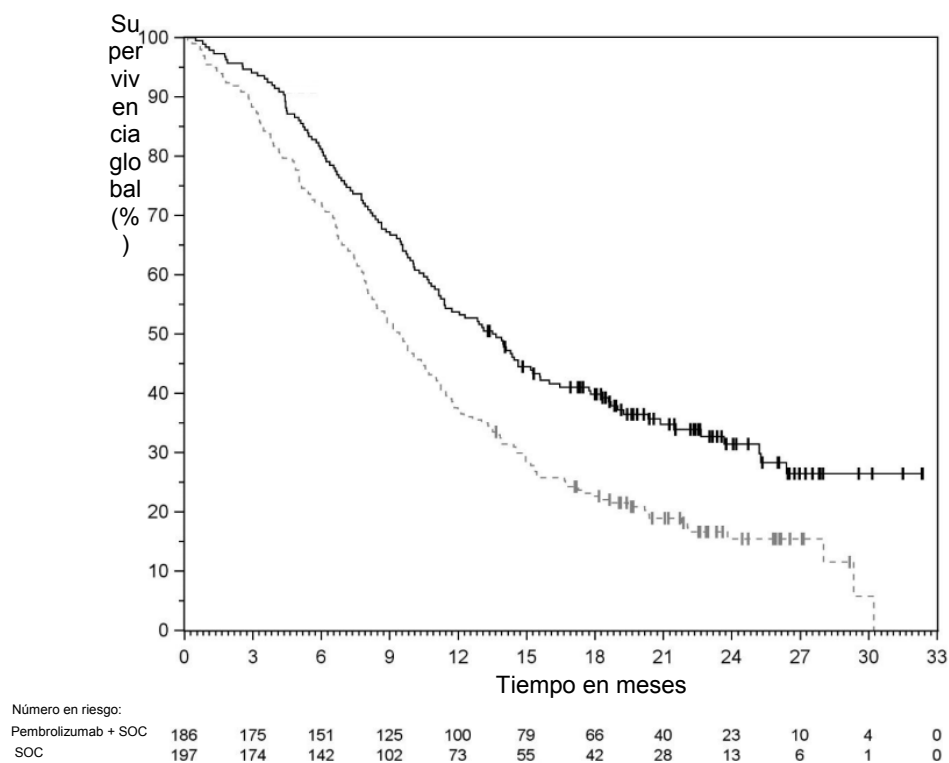
p La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

En KEYNOTE-590 se inscribieron un total de 32 pacientes de edad > 75 años para PD-L1 CPS > 10 (18 en la combinación con Pembrolia® y 14 en el control). Los datos sobre la eficacia de Pembrolia® en combinación con quimioterapia son demasiado limitados en esta población de pacientes.

**Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)**

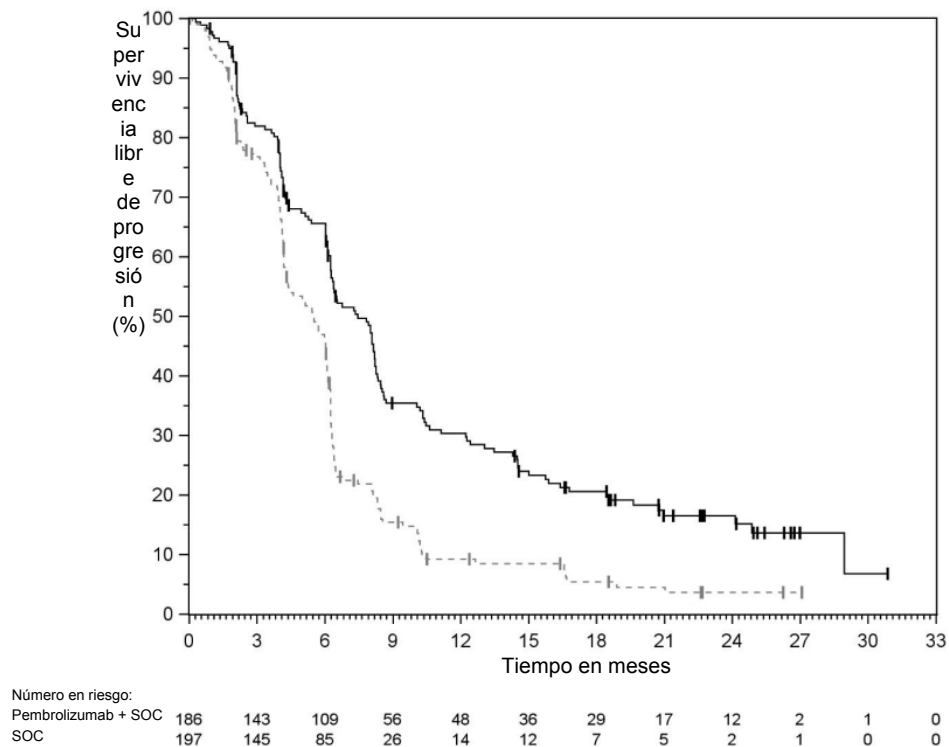
| Grupo de tratamiento | Tasa de OS a los 12 meses | Tasa de OS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)  | Valor p  |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| — Pembrolia® + SOC   | 54 %                      | 31 %                      | 0,62 (0,49, 0,78) | < 0,0001 |
| - - - - - SOC        | 37%                       | 15 %                      |                   |          |



**Figura 32: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-590 con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq$  10)**

| Grupo de tratamiento    | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p            |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Pembroria® + SOC</b> | <b>30%</b>                 | <b>21 %</b>                | <b>0,51 (0,41, 0,65)</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| <b>SOC</b>              | <b>9 %</b>                 | <b>5 %</b>                 |                          |                    |



### Cáncer de mama triple negativo

#### KEYNOTE-522: Ensayo controlado de la terapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana triple negativo con alto riesgo de recurrencia

La eficacia de Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía se investigó en el ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo KEYNOTE-522. Si estaba indicado, los pacientes recibieron radioterapia adyuvante antes o simultáneamente con Pembrolizumab® adyuvante o placebo. Los criterios de elegibilidad clave para este ensayo fueron CMTN localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana con alto riesgo de recurrencia (tamaño del tumor > 1 cm pero < 2 cm de diámetro con afectación ganglionar o tamaño del tumor > 2 cm de diámetro independientemente de la afectación ganglionar), independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. No fueron elegibles para el ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado ganglionar (positivo vs. negativo), el tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y la elección de carboplatino (dosificado cada 3 semanas vs. semanal). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir Pembrolizumab® o placebo mediante perfusión intravenosa:

- o Cuatro ciclos de Pembrolizuma® neoadyuvante 200 mg cada 3 semanas o placebo el día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento en combinación con:
  - Carboplatino
    - AUC 5 mg/mL/min cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento o AUC 1,5 mg/mL/min cada semana el día 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento y
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> cada semana los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 a 4 del régimen de tratamiento
- o Seguimiento de cuatro ciclos adicionales de Pembrolizuma® neoadyuvante 200 mg cada 3 semanas o placebo el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento en combinación con:
  - Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento y
  - Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas el día 1 de los ciclos 5-8 del régimen de tratamiento
- o Después de la cirugía, se administraron 9 ciclos de Pembrolizuma® adyuvante 200 mg cada 3 semanas o placebo.

El tratamiento con Pembrolizuma® o placebo continuó hasta la finalización del tratamiento (17 ciclos), la progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, la recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante o la toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a 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 % blancas; 20 % asiáticas, 5 % negras y 2 % indias americanas o nativas de Alaska; estado funcional ECOG de 0 (87 %) y 1 (13 %); 56 % estaban en estado premenopáusico y 44 % en estado posmenopáusico; 7 % tenían tumor primario 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3 y 7 % T4; 49 % tenían afectación ganglionar 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 y 0,2 % N3; 1,4 % de las pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio; 75 % de las pacientes estaban en estadio II general y 25 % en estadio III.

Las medidas de resultados de eficacia primaria duales fueron la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia libre de eventos (EFS). La pCR se definió como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0) y fue evaluada por el patólogo local ciego en el momento de la cirugía definitiva. La EFS se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, recurrencia local o a distancia, segunda neoplasia maligna primaria o muerte por cualquier causa. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de la tasa de pCR en su análisis primario preespecificado (n = 602), las tasas de pCR fueron del 64,8 % (IC del 95 %: 59,9 %, 69,5 %) en el grupo de Pembrolor® y del 51,2 % (IC del 95 %: 44,1 %, 58,3 %) en el grupo de placebo, con una diferencia de tratamiento del 13,6 % (IC del 95 %: 5,4 %, 21,8 %; valor p 0,00055). El ensayo también demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS en su análisis preespecificado. Una medida de resultado de eficacia secundaria fue la OS. En el momento del análisis de EFS, los resultados de OS aún no estaban maduros (45 % de los eventos necesarios para el análisis final). En un análisis intermedio preestablecido, el tiempo medio de seguimiento para todos los pacientes fue de 37,8 meses (rango: 2,7-48 meses). En la Tabla 41 se resumen las medidas de eficacia clave de los análisis preespecificados. La curva de Kaplan-Meier para EFS y OS se muestran en las Figuras 33 y 34.

**Tabla 41: Resultados de eficacia en KEYNOTE-522**

| <b>Criterio de valoración</b>                             | <b>Pembrolor® con<br/>quimioterapia/Pembrolor®</b> | <b>Placebo con<br/>quimioterapia/placebo</b> |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>PCR (ypT0/Tis ypN0) *</b>                              | <b>n=669</b>                                       | <b>n=333</b>                                 |
| Número de pacientes con                                   | 428                                                | 182                                          |
| Tasa de pCR (%) (IC del                                   | 64,0 (60,2, 67,6)                                  | 54,7 (49,1, 60,1)                            |
| Estimación de la diferencia<br>de tratamiento (%) (IC del | 9,2 (2,8, 15,6)                                    |                                              |
| Valor p <sup>‡</sup>                                      | 0,00221                                            |                                              |
| <b>EFS<sup>§</sup></b>                                    | <b>n=784</b>                                       | <b>n=390</b>                                 |
| Número (%) de pacientes<br>con evento                     | 123 (15,7 %)                                       | 93 (23,8 %)                                  |
| Tasa de EFS a los 24                                      | 87,8 (85,3, 89,9)                                  | 81,0 (76,8, 84,6)                            |
| Cociente de riesgo (IC del                                | 0,63 (0,48, 0,82)                                  |                                              |
| Valor p <sup>#</sup>                                      | 0,00031                                            |                                              |
| <b>OS<sup>p</sup></b>                                     |                                                    |                                              |
| Número (%) de pacientes con<br>evento                     | 80 (10,2 %)                                        | 55 (14,1 %)                                  |
| Tasa de OS a los 24 meses                                 | 92,3 (90,2, 94,0)                                  | 91,0 (87,7, 93,5)                            |
| Cociente de riesgo (IC del                                | 0,72 (0,51, 1,02)                                  |                                              |

\* Basado en un análisis final de pCR preespecificado (comparado con un nivel de significancia de 0,0028)

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

‡ Valor p unilateral para pruebas H0: diferencia en % = 0 versus H1: diferencia en % > 0

§ Basado en un análisis provisional de EFS preespecificado (comparado con un nivel de significancia de 0,0052)

<sup>¶</sup> Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de empates con el tratamiento como covariable estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino

<sup>#</sup> Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por estado ganglionar, tamaño del tumor y elección de carboplatino

<sup>▷</sup> Los resultados de OS en el análisis provisional no cumplieron con el límite de eficacia preestablecido de 0,00085861 para la significación estadística.

Figura 33: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos por grupo de tratamiento en KEYNOTE-522 (población por intención de tratar)

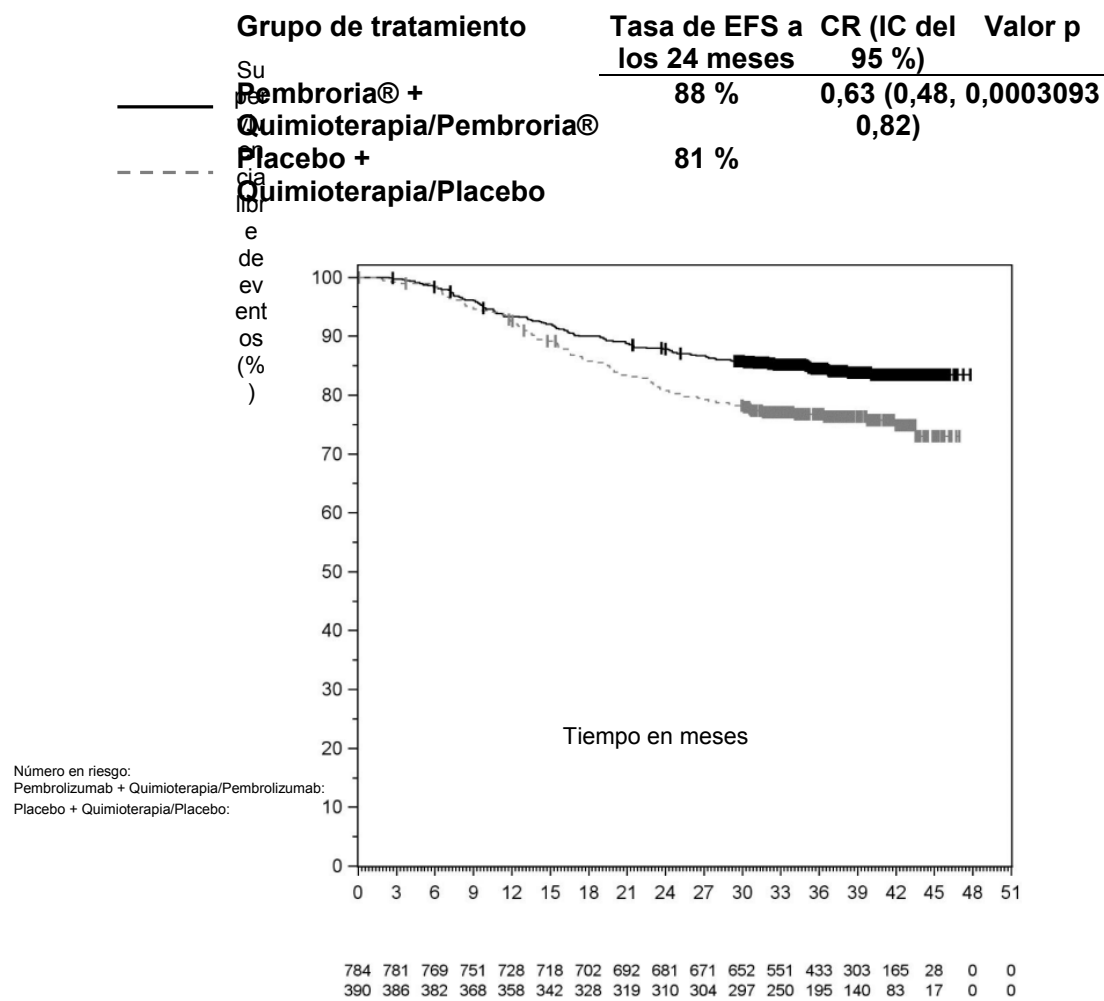
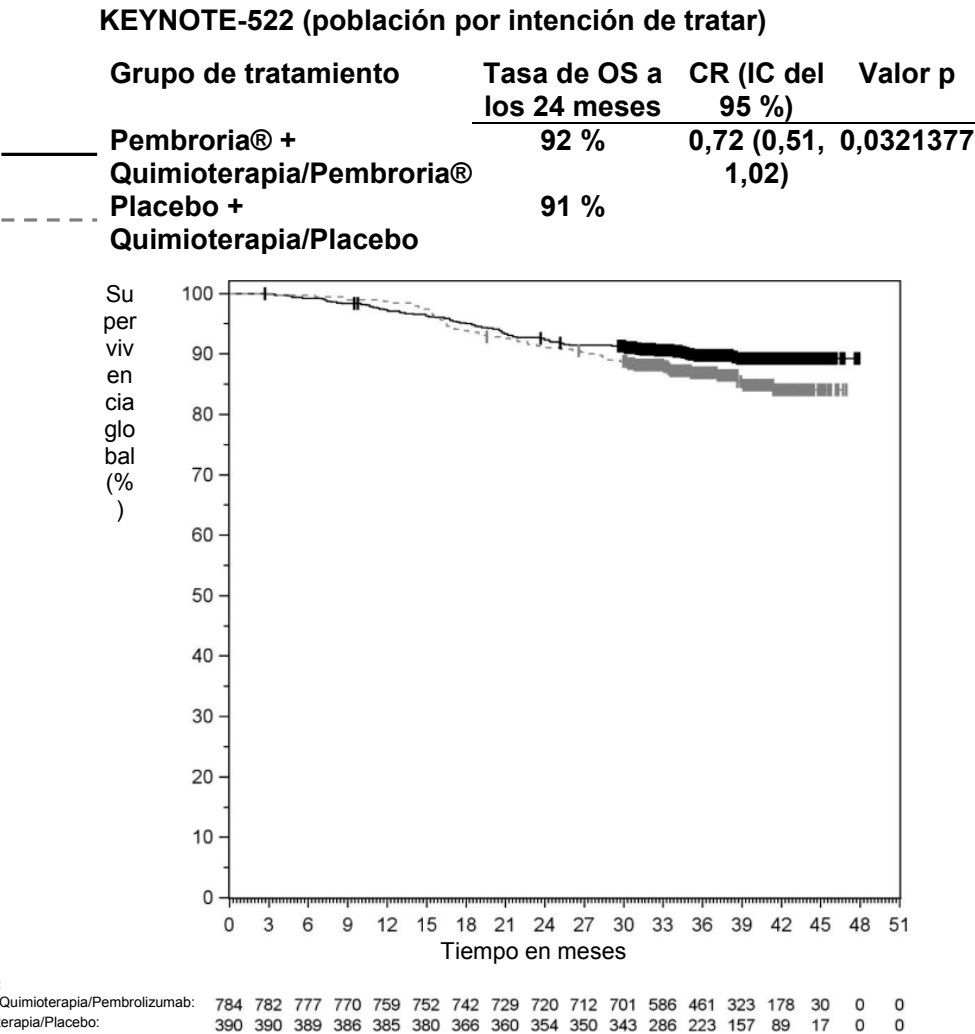


Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en



**KEYNOTE-355: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con cáncer de mama triple negativo que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica**

La eficacia de Pembrolizumab® en combinación con paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina y carboplatino se investigó en KEYNOTE-355, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. Los criterios de elegibilidad clave fueron cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico localmente recurrente, independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor, no tratado previamente con quimioterapia en el entorno avanzado. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel vs. gemcitabina y carboplatino), expresión de PD-L1 en el tumor

(CPS > 1 contra CPS < 1) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no). Los pacientes fueron aleatorizados (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<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y AUC de carboplatino 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<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días, o gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 la progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según lo determine el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La quimioterapia podría continuar según el estándar de atención. Se permitió la administración de Pembrolizumab® después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador. La evaluación del estado del tumor se realizó en las semanas 8, 16 y 24, luego cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces.

Entre los 847 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-355, 636 (75 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS > 1 y 323 (38 %) tenían expresión de PD-L1 tumoral CPS > 10 basado en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Características basales de los 323 pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS > 10 incluidos: edad media de 53 años (rango: 22 a 83); 20 % de 65 años o más;

100 % mujeres; 69 % blancas, 20 % asiáticas y 5 % negras; estado funcional ECOG de 0 (61 %) y 1 (39 %); 67 % estaban en estado posmenopáusico; 3 % tenían antecedentes de metástasis cerebrales; y 20 % tenían un intervalo libre de enfermedad de < 12 meses.

Las medidas de resultados de eficacia primaria duales fueron la PFS evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1 y la OS. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en su análisis provisional preespecificado (HR 0,65; IC del 95 % 0,49, 0,86; valor p 0,0012) y la OS en el análisis final para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor CPS > 10 aleatorizados al grupo de Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia. La Tabla 42 resume las medidas de eficacia clave y las Figuras

35 y 36 muestran las curvas de Kaplan-Meier para PFS y OS basadas en el análisis final con un tiempo de seguimiento medio de 20,2 meses (rango: 0,3 a 53,1 meses) para pacientes con expresión tumoral de PD-L1 CPS > 10.

**Tabla 42: Resultados de eficacia en pacientes con CPS ≥ 10 del ensayo KEYNOTE-355**

| Criterio de valoración                 | Pembroria® con<br>quimioterapia*<br>n=220 | Placebo con<br>quimioterapia*<br>n=103 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>PFS †</b>                           |                                           |                                        |
| Número (%) de pacientes con evento     | 144 (65 %)                                | 81 (79 %)                              |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,66 (0,50, 0,88)                         |                                        |
| Valor p <sup>§</sup>                   | 0,0018                                    |                                        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | 9,7 (7,6, 11,3)                           | 5,6 (5,3, 7,5)                         |
| <b>OS</b>                              |                                           |                                        |
| Número (%) de pacientes con evento     | 155 (70%)                                 | 84 (82 %)                              |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,73 (0,55, 0,95)                         |                                        |
| Valor p <sup>¶</sup>                   | 0,0093                                    |                                        |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | 23,0 (19,0, 26,3)                         | 16,1 (12,6, 18,8)                      |
| <b>Tasa de respuesta objetiva†</b>     |                                           |                                        |
| ORR % (IC del 95 %)                    | 53 % (46, 60)                             | 41 % (31, 51)                          |
| Respuesta completa                     | 17%                                       | 14 %                                   |
| Respuesta parcial                      | 36 %                                      | 27%                                    |
| <b>Duración de la respuesta†</b>       |                                           |                                        |
| Mediana en meses (rango)               | 12,8 (1.6+, 45.9+)                        | 7,3 (1,5, 46.6+)                       |
| % con duración > 6 meses <sup>#</sup>  | 82 %                                      | 60%                                    |
| % con duración > 12 meses <sup>#</sup> | 56 %                                      | 38 %                                   |

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

† Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

‡ Basado en el modelo de regresión de Cox con el método de Efron de manejo de empates con el tratamiento como covariable estratificado por quimioterapia en el ensayo (taxano vs. gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no)

§ Valor p nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por quimioterapia en el ensayo (taxano vs. gemcitabina y carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no). En el análisis intermedio preespecificado de la PFS (tiempo de seguimiento medio de 19,2 meses), se logró una superioridad estadísticamente significativa para la PFS al comparar Pembrolia®/quimioterapia con placebo/quimioterapia, valor p de 0,0012.

¶ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por quimioterapia en el ensayo (taxano vs. gemcitabina y

carboplatino) y tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el entorno neoadyuvante (sí vs. no). OS

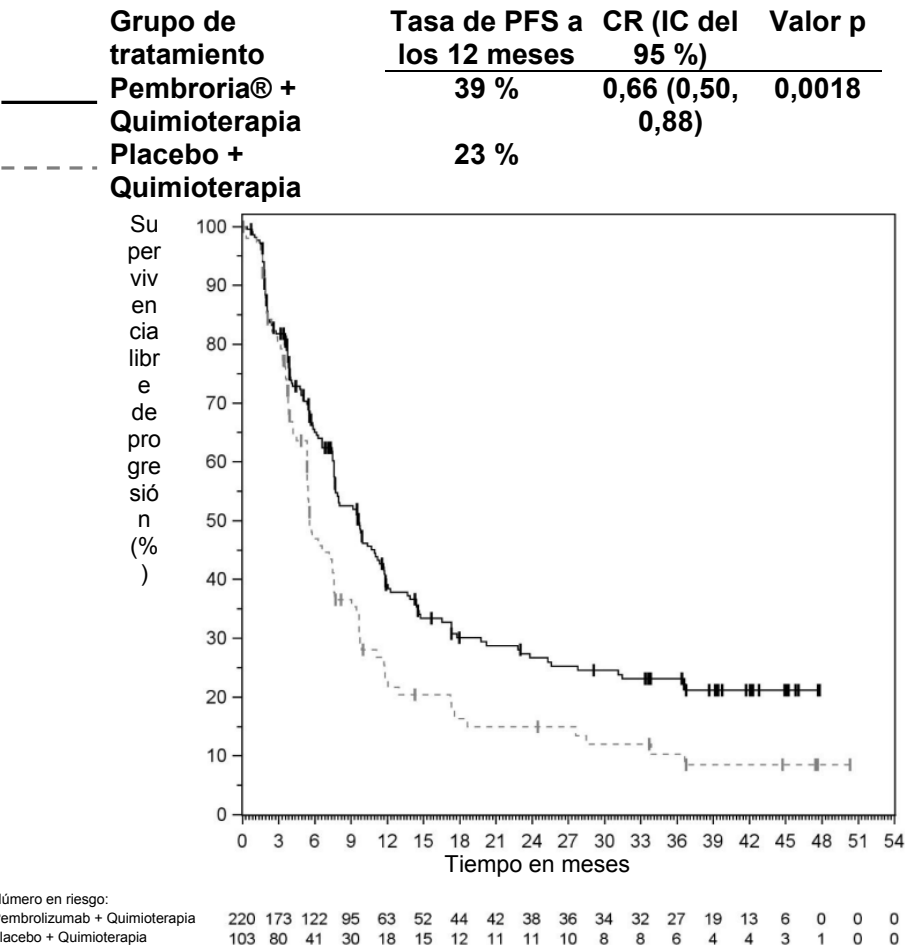
Los resultados cumplieron con el límite de eficacia preespecificado de 0,0113 para significación estadística.

# Del método de límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

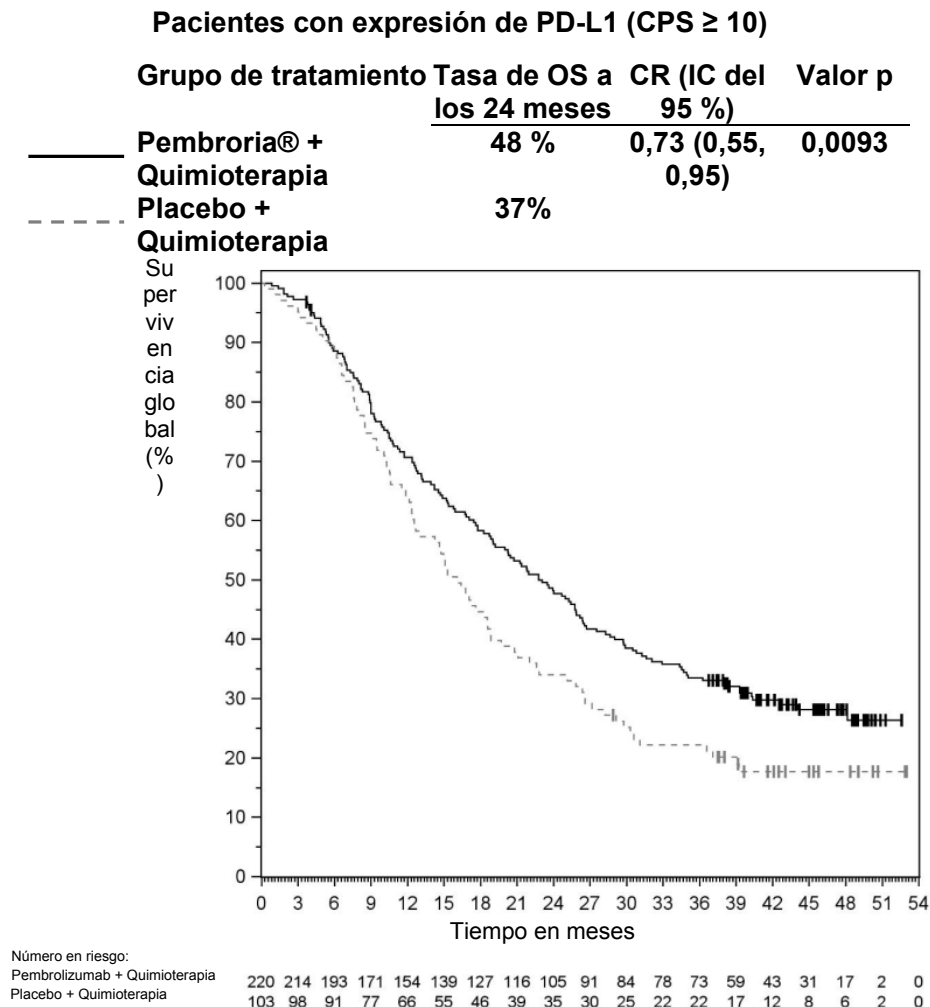
+ Indica que no hay enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad.

Figura 35: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en

KEYNOTE-355 pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)



**Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-355**



### Carcinoma endometrial

#### KEYNOTE-775: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con CE avanzada tratados previamente con quimioterapia sistémica

La eficacia de Pembroria® en combinación con lenvatinib se investigó en KEYNOTE-775, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado de forma activa realizado en pacientes con CE avanzado que habían sido tratados previamente con al menos un régimen de quimioterapia basado en platino en cualquier entorno, incluso en los entornos neoadyuvante y adyuvante. Los participantes pueden haber recibido hasta 2 terapias que contengan platino en total, siempre que una se haya administrado en el entorno de tratamiento neoadyuvante o adyuvante. El ensayo excluyó a pacientes con sarcoma endometrial, carcinosarcoma, fístula preexistente de grado  $\geq$  3, presión arterial no controlada ( $>$  150/90 mmHg), deterioro o evento

cardiovascular significativo dentro de los 12 meses anteriores, o pacientes que tenían una enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado de MMR (dMMR o pMMR [reparación de desajustes eficaz]) utilizando una prueba de IHC validada. El estrato pMMR se estratificó aún más según el estado funcional ECOG, la región geográfica y el historial de radiación pélvica. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Pembrolina® 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.
- elección del investigador consistente en doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente, 3 semanas de tratamiento y 1 semana de descanso.

El tratamiento con Pembrolina® y lenvatinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 verificada por BICR, toxicidad inaceptable o, para Pembrolina®, un máximo de 24 meses.

Se permitió la administración del tratamiento del ensayo después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el investigador tratante consideraba que el paciente estaba obteniendo un beneficio clínico y el tratamiento era tolerado. Un total de 121/411 (29 %) de los pacientes tratados con Pembrolina® y lenvatinib recibieron terapia de ensayo continua después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST. La duración media del tratamiento post-progresión fue de 2,8 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas.

Se inscribieron y asignaron aleatoriamente un total de 827 pacientes a Pembrolina® en combinación con lenvatinib (n = 411) o la elección del investigador de doxorrubicina (n = 306) o paclitaxel (n = 110). Las características basales de estos pacientes fueron: edad media de 65 años (rango: 30 a 86), 50 % de 65 años o más; 61 % blancos, 21 % asiáticos y 4 % negros; ECOG PS de 0 (59 %) o 1 (41 %) y 84 % con estado tumoral pMMR y 16 % con estado tumoral dMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (60 %), seroso (26 %), carcinoma de células claras (6 %), mixto (5 %) y otros (3 %). Todos estos 827 pacientes recibieron terapia sistémica previa para EC: el 69 % tenía una, el 28 % tenía dos y el 3 % tenía tres o más terapias sistémicas previas. El 37 % de los pacientes recibió únicamente terapia neoadyuvante o adyuvante previa.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) (evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1). Las medidas de resultados de eficacia secundaria incluyeron ORR, según lo evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1. En el análisis intermedio preespecificado, con un tiempo de seguimiento medio de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses), el ensayo demostró una mejora

estadísticamente significativa en la OS y la PFS. El análisis final de OS preespecificado con aproximadamente 16 meses de duración de seguimiento adicional a partir del análisis provisional (tiempo de seguimiento medio general de 14,7 meses [rango: 0,3 a 43,0 meses]) se realizó sin ajuste de multiplicidad. Los resultados de eficacia por subgrupos de MMR fueron consistentes con los resultados generales del ensayo. Los resultados de PFS, ORR y duración de la respuesta en el análisis intermedio y los resultados de OS en el análisis final se resumen en la Tabla 43 y las curvas de Kaplan-Meier para los análisis finales de OS y PFS intermedios se muestran en las Figuras 37 y 38, respectivamente.

**Tabla 43: Resultados de eficacia en KEYNOTE-775**

| Criterio de valoración                      | Pembroria® 200 mg<br>cada 3 semanas<br>Lenvatinib<br>n=411 | Quimioterapia*<br><br>n=416 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>OS</b>                                   |                                                            |                             |
| Número (%) de pacientes con evento          | 276 (67%)                                                  | 329 (79 %)                  |
| Mediana en meses (IC del                    | 18,7 (15,6, 21,3)                                          | 11,49 (10,57, 13,3)         |
| Cociente de riesgos (IC                     | 0,65 (0,55, 0,77)                                          |                             |
| Valor p <sup>†</sup>                        | < 0,0001                                                   |                             |
| <b>PFS<sup>‡</sup></b>                      |                                                            |                             |
| Número (%) de pacientes con evento          | 281 (68 %)                                                 | 286 (69 %)                  |
| Mediana en meses (IC del                    | 7,2 (5,7, 7,6)                                             | 3,8 (3,6, 4,2)              |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)               | 0,56 (0,47, 0,66)                                          |                             |
| Valor p <sup>‡</sup>                        | < 0,0001                                                   |                             |
| <b>Tasa de respuesta</b>                    |                                                            |                             |
| ORR <sup>§</sup> % (IC del 95 %)            | 32 % (27, 37)                                              | 15 % (11, 18)               |
| Respuesta completa                          | 7%                                                         | 3 %                         |
| Respuesta parcial                           | 25 %                                                       | 12 %                        |
| Valor p <sup>¶</sup>                        | < 0,0001                                                   |                             |
| <b>Duración de la respuesta<sup>§</sup></b> |                                                            |                             |
| Mediana en meses <sup>#</sup>               | 14,4 (1.6+, 23.7+)                                         | 5,7 (0.0+, 24.2+)           |

\* Doxorrubicina o paclitaxel

† Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado

‡ Valor p nominal unilateral para el análisis final basado en la prueba de rango logarítmico estratificado En el análisis intermedio preespecificado de la OS con un tiempo de seguimiento medio de 11,4 meses (rango: 0,3 a 26,9 meses), se logró una superioridad estadísticamente significativa para la OS al comparar la combinación de Pembrolia® y lenvatinib con quimioterapia (HR: 0,62 [IC del 95 %: 0,51, 0,75] Valor p< 0,0001)

§ En el análisis intermedio preestablecido

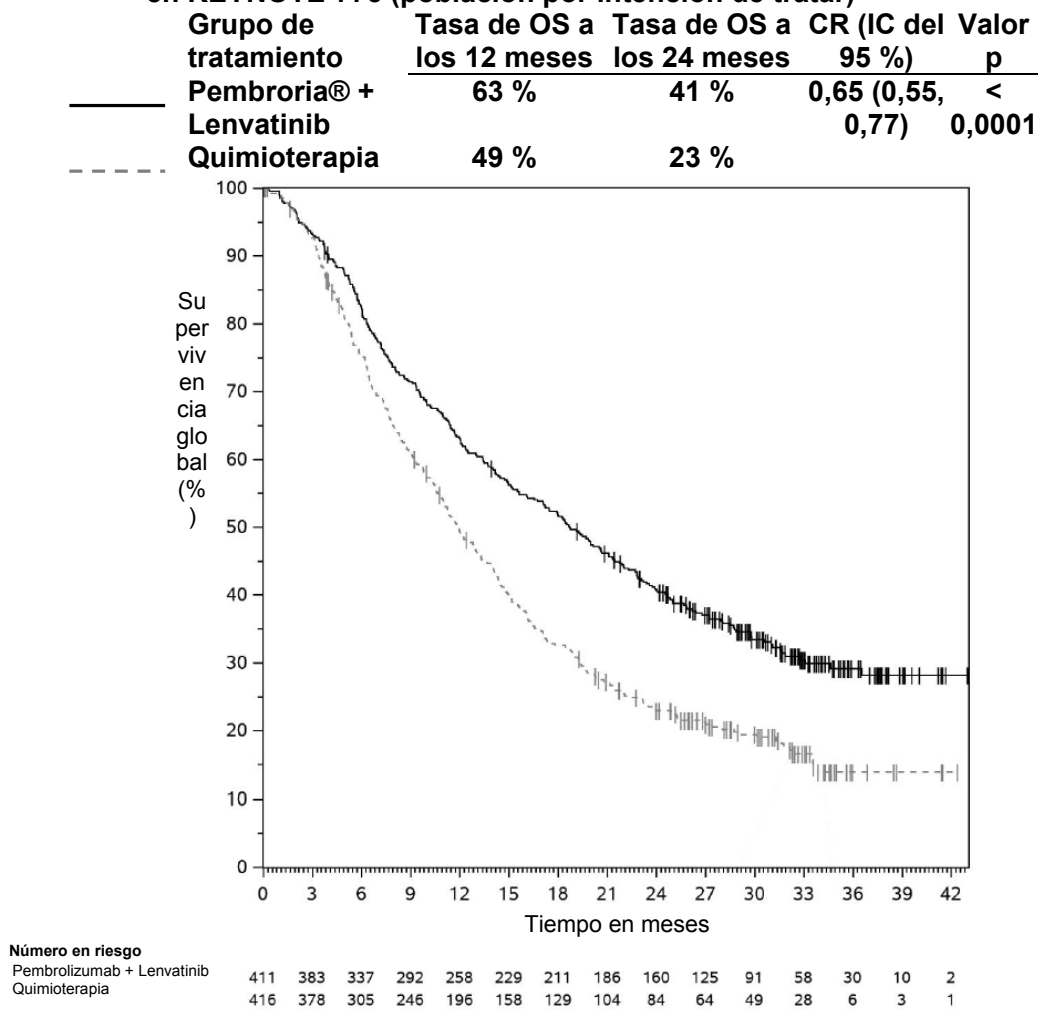
¶ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

¶ 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

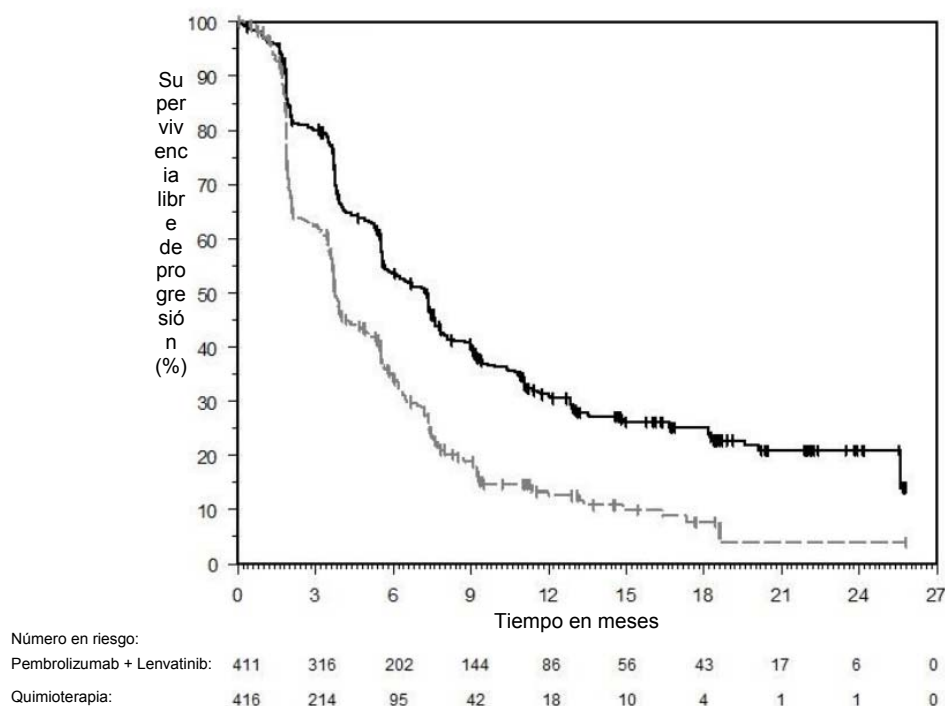
Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-775 (población por intención de tratar)



**Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-775 (población por intención de tratar)**

| Grupo de tratamiento           | Tasa de PFS a los 6 meses | Tasa de PFS a los 12 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p            |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Pembroria® + Lenvatinib</b> | <b>54 %</b>               | <b>31 %</b>                | <b>0,56 (0,47, 0,66)</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| <b>Quimioterapia</b>           | <b>34 %</b>               | <b>13 %</b>                |                          |                    |



### Cáncer de cuello uterino

#### KEYNOTE-826: Ensayo controlado de terapia combinada 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 KEYNOTE-826, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 617 pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico de primera línea que no habían sido tratados con quimioterapia, excepto cuando se utilizó simultáneamente como agente radiosensibilizante. Los pacientes fueron inscritos independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor. No fueron elegibles los pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó según el estado metastásico en el momento del

diagnóstico inicial, la decisión del investigador de utilizar bevacizumab y el estado de PD-L1 (CPS < 1 contra CPS 1 a < 10 contra CPS > 10). Los pacientes fueron aleatorizados (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 uno de los siguientes cuatro regímenes de tratamiento antes de la aleatorización:

1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + 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 tratamiento de 3 semanas. El cisplatino podría administrarse el día 2 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. La opción de utilizar bevacizumab fue elegida por el investigador antes de la aleatorización. El tratamiento con Pembrolizumab® continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de Pembrolizumab® después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 9 y luego cada 9 semanas durante el primer año, seguido de cada 12 semanas a partir de entonces.

De los 617 pacientes incluidos, 548 pacientes (89 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS > 1 basado en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Entre estos 548 pacientes inscritos con tumores que expresaban PD-L1, 273 pacientes fueron aleatorizados a Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, y 275 pacientes fueron aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las características basales de estos 548 pacientes fueron: mediana de edad de 51 años (rango: 22 a 82), 16 % de 65 años o más; 59 % blancos, 18 % asiáticos y 1 % negros; 37 % hispanos o latinos; 56 % y 43 % estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; 63 % recibió bevacizumab como tratamiento del ensayo; 21 % con adenocarcinoma y 5 % con histología adenoescamosa; para los pacientes con enfermedad persistente o recurrente con o sin metástasis a distancia, 39 % había recibido solo quimiorradiación previa y 17 % había recibido quimiorradiación previa más cirugía.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST

v1.1. Las medidas de resultados de eficacia secundaria fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta, según RECIST v1.1, según la evaluación del investigador. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la OS (HR 0,64; IC del 95 % 0,50, 0,81; valor p = 0,0001) y la PFS (HR 0,62; IC del 95 % 0,50, 0,77; valor p < 0,0001) para pacientes aleatorizados a Pembrolia® en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en un análisis intermedio preespecificado en la población general. El tiempo medio de seguimiento fue de 17,2 meses (rango: 0,3 a 29,4 meses). La Tabla 44 resume las medidas de eficacia clave para los pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS > 1 en KEYNOTE-826 en el análisis final con una duración media de seguimiento de 21,3 meses. Las curvas de Kaplan-Meier para OS y PFS se muestran en las figuras 39 y 40.

**Tabla 44: Resultados de eficacia en KEYNOTE-826 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Criterio de valoración                 | Pembroria® 200 mg cada 3 semanas más quimioterapia* con o sin bevacizumab n=273 | Placebo más quimioterapia* con o sin bevacizumab n=275 |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| OS                                     |                                                                                 |                                                        |
| Número (%) de pacientes con evento     | 153 (56 %)                                                                      | 201 (73 %)                                             |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | 28,6 (22,1, 38,0)                                                               | 16,5 (14,5, 20,0)                                      |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,60 (0,49, 0,74)                                                               |                                                        |
| Valor p <sup>‡</sup>                   | < 0,0001                                                                        |                                                        |
| PFS                                    |                                                                                 |                                                        |
| Número (%) de pacientes con evento     | 171 (63 %)                                                                      | 220 (80%)                                              |
| Mediana en meses (IC del 95 %)         | 10,5 (9,7, 12,3)                                                                | 8,2 (6,3, 8,5)                                         |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)          | 0,58 (0,47, 0,71)                                                               |                                                        |
| Valor p <sup>‡</sup>                   | < 0,0001                                                                        |                                                        |
| Tasa de respuesta objetiva             |                                                                                 |                                                        |
| ORR <sup>¶</sup> % (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 <sup>#</sup>  | 56                                                                              | 45                                                     |
| % con duración ≥ 24 meses <sup>#</sup> | 48                                                                              | 30                                                     |

\* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino)

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

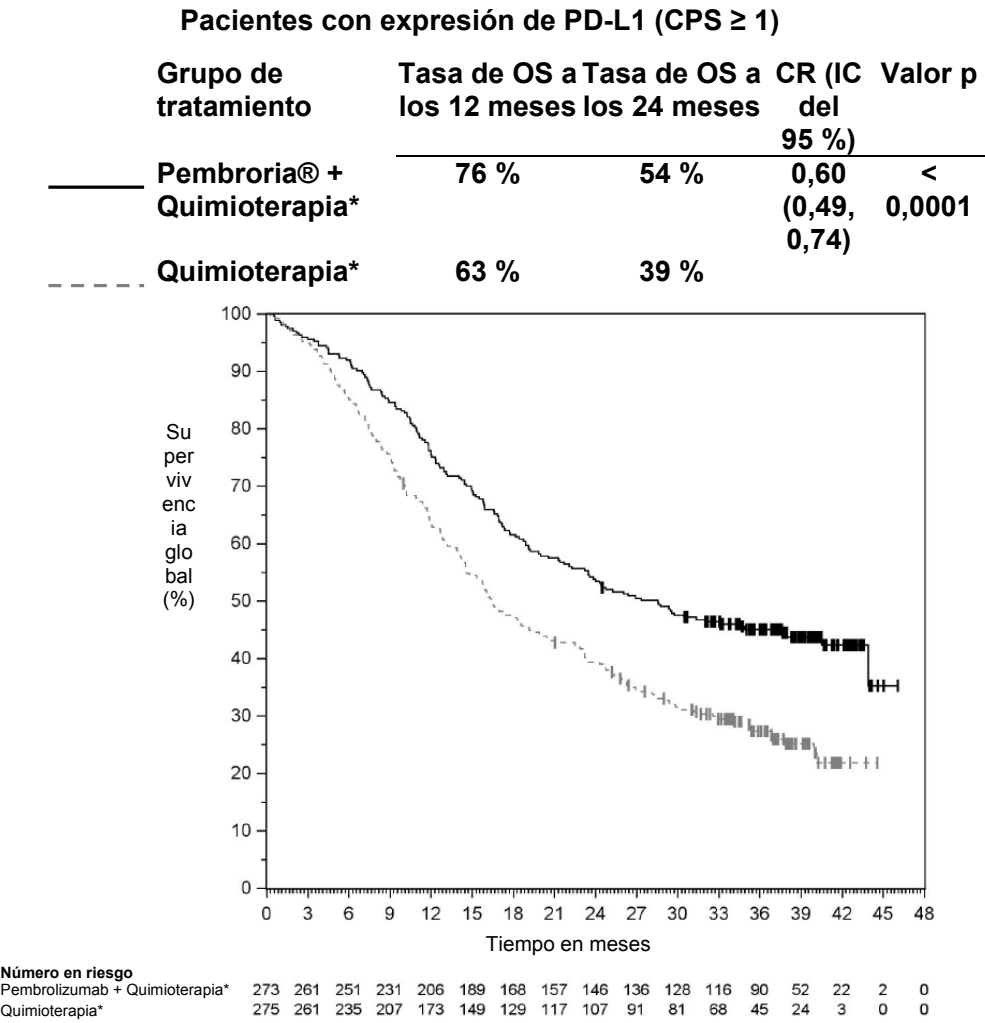
‡ Valor p nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

¶ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

# Basado en la estimación de Kaplan-Meier

NL – no logrado.

Figura 39: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-826

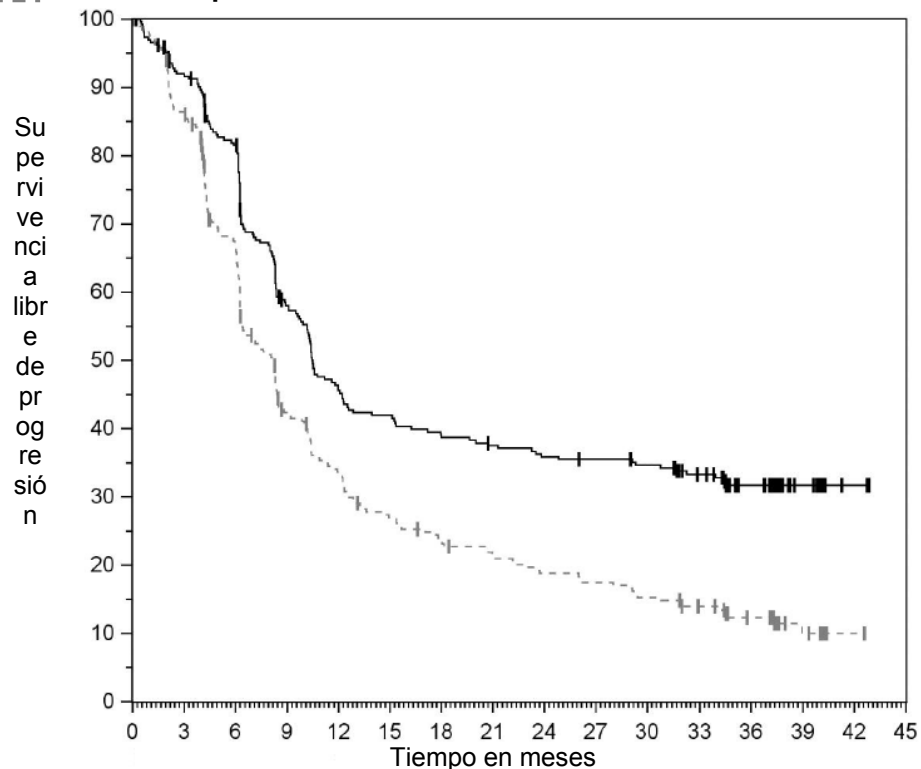


\* Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab

**Figura 40: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en**

**KEYNOTE-826 pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Grupo de tratamiento               | Tasa de PFS a los 12 meses | Tasa de PFS a los 24 meses | CR (IC del 95 %)         | Valor p            |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Pembroria® + Quimioterapia*</b> | <b>46 %</b>                | <b>36 %</b>                | <b>0,58 (0,47, 0,71)</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| <b>Quimioterapia*</b>              | <b>34 %</b>                | <b>19 %</b>                |                          |                    |



Número en riesgo

|                                |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab + Quimioterapia* | 273 | 238 | 208 | 144 | 113 | 104 | 97 | 92 | 88 | 86 | 83 | 70 | 46 | 25 | 6 | 0 |
| Quimioterapia*                 | 275 | 229 | 170 | 103 | 81  | 64  | 55 | 49 | 43 | 40 | 35 | 28 | 18 | 7  | 2 | 0 |

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

Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UEG) KEYNOTE-811: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo localmente avanzado, irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento

La eficacia de Pembroria® en combinación con trastuzumab más quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-811, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado HER2 positivo, independientemente del estado de

expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad metastásica. No fueron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión.

La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ( $\text{CPS} \geq 1$  o  $< 1$ ), régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia o resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento; todos los medicamentos del ensayo, excepto la capecitabina oral, se administraron como perfusión intravenosa durante cada ciclo de tratamiento de 3 semanas:

- Pembrolizumab® 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de la quimioterapia combinada elegida por el investigador de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> durante hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX). Se administró Pembrolizumab® antes del trastuzumab y la quimioterapia el día 1 de cada ciclo.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg en la primera perfusión y 6 mg/kg en ciclos posteriores, seguido de quimioterapia combinada elegida por el investigador de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> durante hasta 6 ciclos y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> hasta 6-8 ciclos y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX). Se administró placebo antes del trastuzumab y la quimioterapia el día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con Pembrolizumab®, trastuzumab y quimioterapia o placebo, trastuzumab y quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas.

Entre los 698 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-811, 594 (85 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un  $\text{CPS} \geq 1$  según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de los 594 pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$  incluyeron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 85), 43 % de 65 años o más; 80 % varones; 63 % blancos, 33 % asiáticos y 0,7 % negros; 42 % ECOG PS de 0 y 58 % ECOG PS de 1. El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 2 % tenía enfermedad localmente avanzada irresecable. El noventa y cinco por ciento (n=562) tenía tumores que no eran MSI H, el 1 % (n=8) tenía tumores que eran MSI H y en el 4 % (n=24) no se conocía el estado. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron CAPOX.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la PFS basada en BICR utilizando RECIST 1.1 y la OS. Las medidas de resultados de eficacia secundaria incluyeron ORR y DoR basadas en BICR utilizando RECIST 1.1. En el segundo análisis intermedio en la población general, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS (HR 0,72; IC del 95 % 0,60, 0,87; valor p 0,0002) para los pacientes aleatorizados al grupo de Pembrolor® en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia. En este análisis intermedio, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la OS. El tiempo medio de seguimiento fue de 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 general (133 pacientes en el grupo de Pembrolor® y 131 en el grupo de placebo), se observó una mejoría estadísticamente significativa en la ORR (74,4 % frente a 51,9 %, lo que representa una diferencia del 22,7 % en la ORR, [IC del 95 %: 11,2, 33,7]; valor p 0,00006).

En la Tabla 45 se resumen los resultados clave de eficacia en el segundo análisis intermedio para el subgrupo preespecificado de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS  $\geq$  1 y las Figuras 41 y 42 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la PFS y la OS.

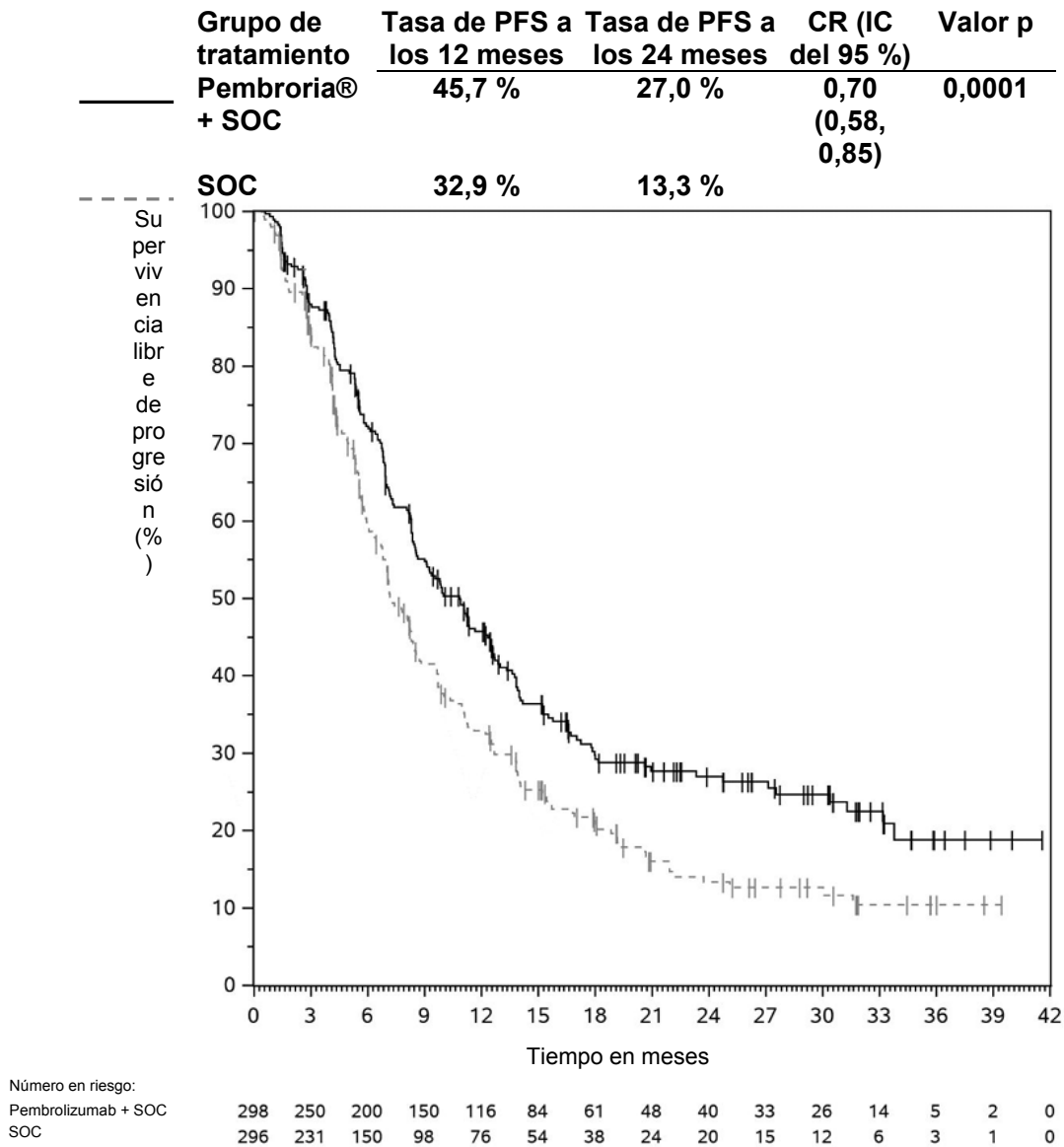
**Tabla 45: Resultados de eficacia de KEYNOTE-811 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

| Criterio de valoración             | Pembroria® Trastuzumab y Quimioterapia n=298 | Placebo Trastuzumab y Quimioterapia n=296 |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| PFS                                |                                              |                                           |
| Número (%) de pacientes con evento | 199 (67%)                                    | 215 (73 %)                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 10,8 (8,5, 12,5)                             | 7,2 (6,8, 8,4)                            |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 0,7 (0,58, 0,85)                             |                                           |
| Valor p <sup>†</sup>               | 0,0001                                       |                                           |
| OS                                 |                                              |                                           |
| Número (%) de pacientes con evento | 167 (56 %)                                   | 183 (62 %)                                |
| Mediana en meses (IC del 95 %)     | 20,5 (18,2, 24,3)                            | 15,6 (13,5, 18,6)                         |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 0,79 (0,64, 0,98)                            |                                           |
| Valor p <sup>†</sup>               | 0,0143                                       |                                           |
| Tasa de respuesta objetiva         |                                              |                                           |
| ORR <sup>‡</sup> % (IC del 95 %)   | 73 % (67,7, 78,1)                            | 58 % (52,6, 64,1)                         |
| Respuesta completa                 | 14 %                                         | 10%                                       |
| Respuesta parcial                  | 59 %                                         | 49 %                                      |
| Valor p <sup>#</sup>               | 0,00008                                      |                                           |
| Duración de la respuesta           |                                              |                                           |
| Mediana en meses (rango)           | 11,3 (1.1+, 40.1+)                           | 9,5 (1.4+, 38.3+)                         |

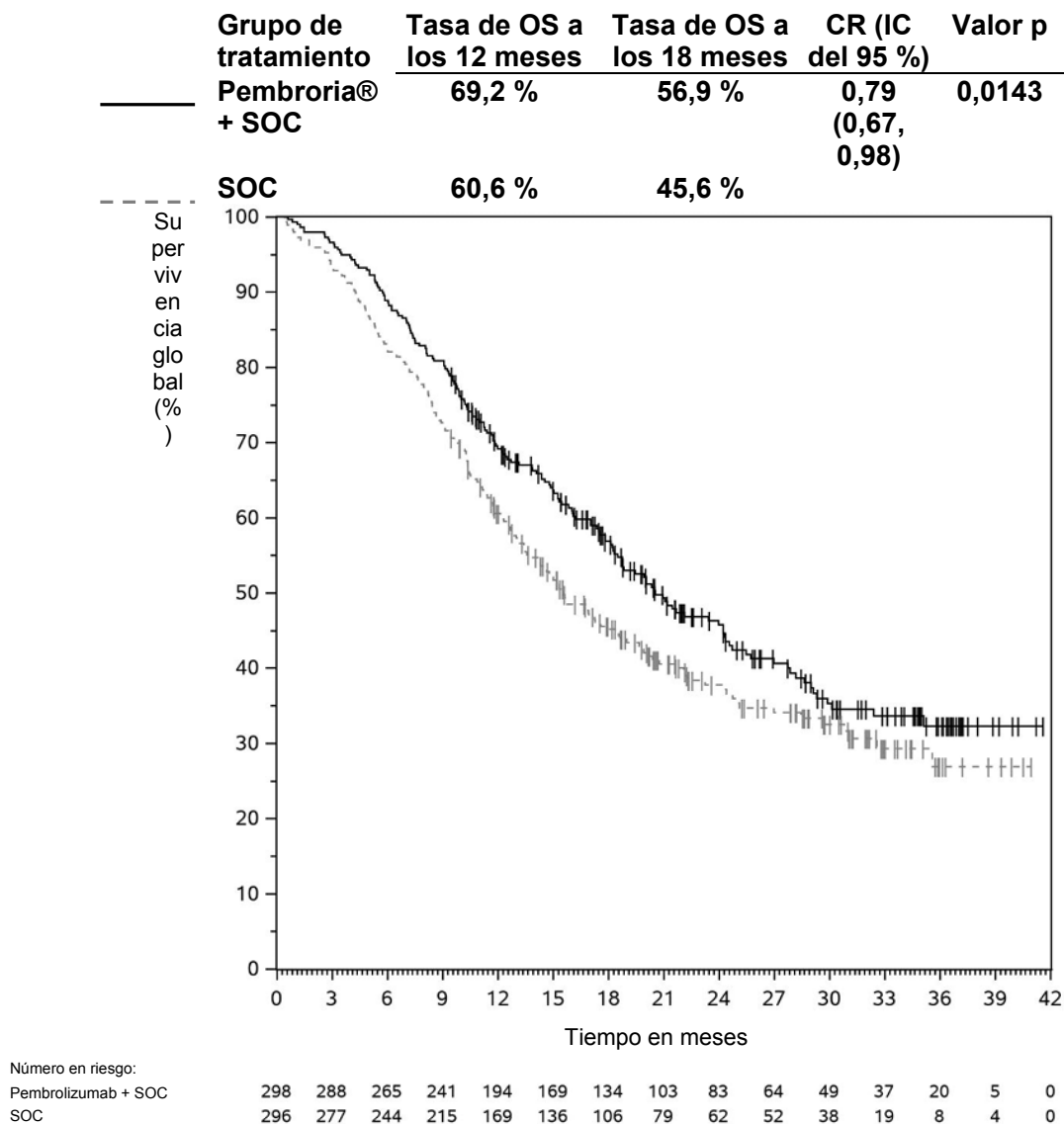
|                                         |      |      |
|-----------------------------------------|------|------|
| % con duración > 6 meses <sup>††</sup>  | 75 % | 67%  |
| % con duración ≥ 12 meses <sup>††</sup> | 49 % | 41 % |

\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado  
† Valor p nominal basado en una prueba de rango logarítmico no estratificada; no se realizó ninguna prueba formal en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).  
‡ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.  
<sup>††</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier  
# Valor p nominal basado en el método no estratificado de Miettinen y Nurminen; no se realizó ninguna prueba formal en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

**Figura 41: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) tratados con KEYNOTE811**



**Figura 42: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) del ensayo KEYNOTE-811**



**KEYNOTE-859: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-negativo, localmente avanzado, irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento**

La eficacia de Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino se investigó en KEYNOTE-859, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 1.579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado HER2 negativo, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad metastásica. Se

permitió terapia neoadyuvante y/o adyuvante previa si se completó al menos 6 meses antes de la aleatorización. No fueron elegibles los pacientes con una enfermedad autoinmune que requiriera terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento, una condición médica que requiriera inmunosupresión o pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunológico.

La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ( $\text{CPS} \geq 1$  o  $< 1$ ), régimen de quimioterapia (5-FU más cisplatino [FP] o capecitabina más oxaliplatino [CAPOX]) y región geográfica (Europa/Israel/América del Norte/Australia, Asia o resto del mundo).

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

- Pembrolizumab® 200 mg, quimioterapia combinada a elección del investigador de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX) hasta 35 ciclos. La duración del tratamiento con cisplatino u oxaliplatino podría limitarse a 6 ciclos según las directrices locales del país. Se administró Pembrolizumab® antes de la quimioterapia el día 1 de cada ciclo.
- Placebo, elección del investigador de quimioterapia combinada de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5 días (FP) u oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días (CAPOX) hasta 35 ciclos. La duración del tratamiento con cisplatino u oxaliplatino podría limitarse a 6 ciclos según las directrices locales del país. Se administró placebo antes de la quimioterapia el día 1 de cada ciclo.

El tratamiento con Pembrolizumab® y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo determinado por BICR, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas.

Entre los 1.579 pacientes del ensayo KEYNOTE-859, 1.235 (78 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un  $\text{CPS} \geq 1$  según el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Las características basales de los 1235 pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$  incluyeron: mediana de edad de 62 años (rango: 24 a 86), 40 % de 65 años o más; 70,4 % varones; 55,5 % blancos; 33,1 % asiáticos; 36,5 % ECOG PS de 0 y 63,5 % ECOG PS de 1. El noventa y seis por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) y el 4 % tenía enfermedad localmente avanzada irresecable. El cinco por ciento (n=66) tenía tumores con MSI-H. El ochenta y seis por ciento de los pacientes recibió CAPOX.

La principal medida de eficacia fue la OS. Las medidas de resultados de eficacia secundaria adicionales incluyeron PFS, ORR y DOR evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (HR 0,78; IC del 95 % 0,70, 0,87; valor  $p < 0,0001$ ), PFS (HR 0,76; IC del 95 % 0,67, 0,85; valor  $p < 0,0001$ ) y ORR (51 % [IC del 95 %: 47,7; 54,8] frente a 42 % [IC del 95 %: 38,5; 45,5]; valor  $p < 0,00009$ ) en pacientes aleatorizados a Pembrolizumab® en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia en la población general. El tiempo medio de seguimiento fue de 12 meses (rango: 0,1 a 45,9 meses). En la Tabla 46 se resumen los resultados clave de eficacia para el subgrupo preespecificado de pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS  $\geq 1$  y las Figuras 43 y 44 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la OS y la PFS.

**Tabla 46: Resultados de eficacia en KEYNOTE-859 para pacientes con expresión de PD L1 (CPS  $\geq 1$ )**

| Criterio de valoración             | Quimioterapia con Pembrolia® fluoropirimidina y platino n=618 | Quimioterapia placebo con fluoropirimidina y platino n=617 |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| OS                                 |                                                               |                                                            |
| Número (%) de pacientes con evento | 199 (67%)                                                     | 215 (73 %)                                                 |
| Mediana en meses* (IC del 95 %)    | 13,0 (11,6, 14,2)                                             | 11,4 (10,5, 12,0)                                          |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 0,74 (0,65, 0,84)                                             |                                                            |
| Valor p‡                           | < 0,0001                                                      |                                                            |
| PFS                                |                                                               |                                                            |
| Número (%) de pacientes con evento | 443 (72 %)                                                    | 483 (78 %)                                                 |
| Mediana en meses* (IC del 95 %)    | 6,9 (6,0, 7,2)                                                | 5,6 (5,4, 5,7)                                             |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)      | 0,72 (0,63, 0,82)                                             |                                                            |
| Valor p‡                           | < 0,0001                                                      |                                                            |
| Tasa de respuesta objetiva         |                                                               |                                                            |
| ORR§ % (IC del 95 %)               | 52 % (48,1, 56,1)                                             | 43 % (38,7, 46,6)                                          |
| Respuesta completa                 | 10%                                                           | 6 %                                                        |
| Respuesta parcial                  | 42 %                                                          | 37%                                                        |
| Valor 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 estimación de Kaplan-Meier

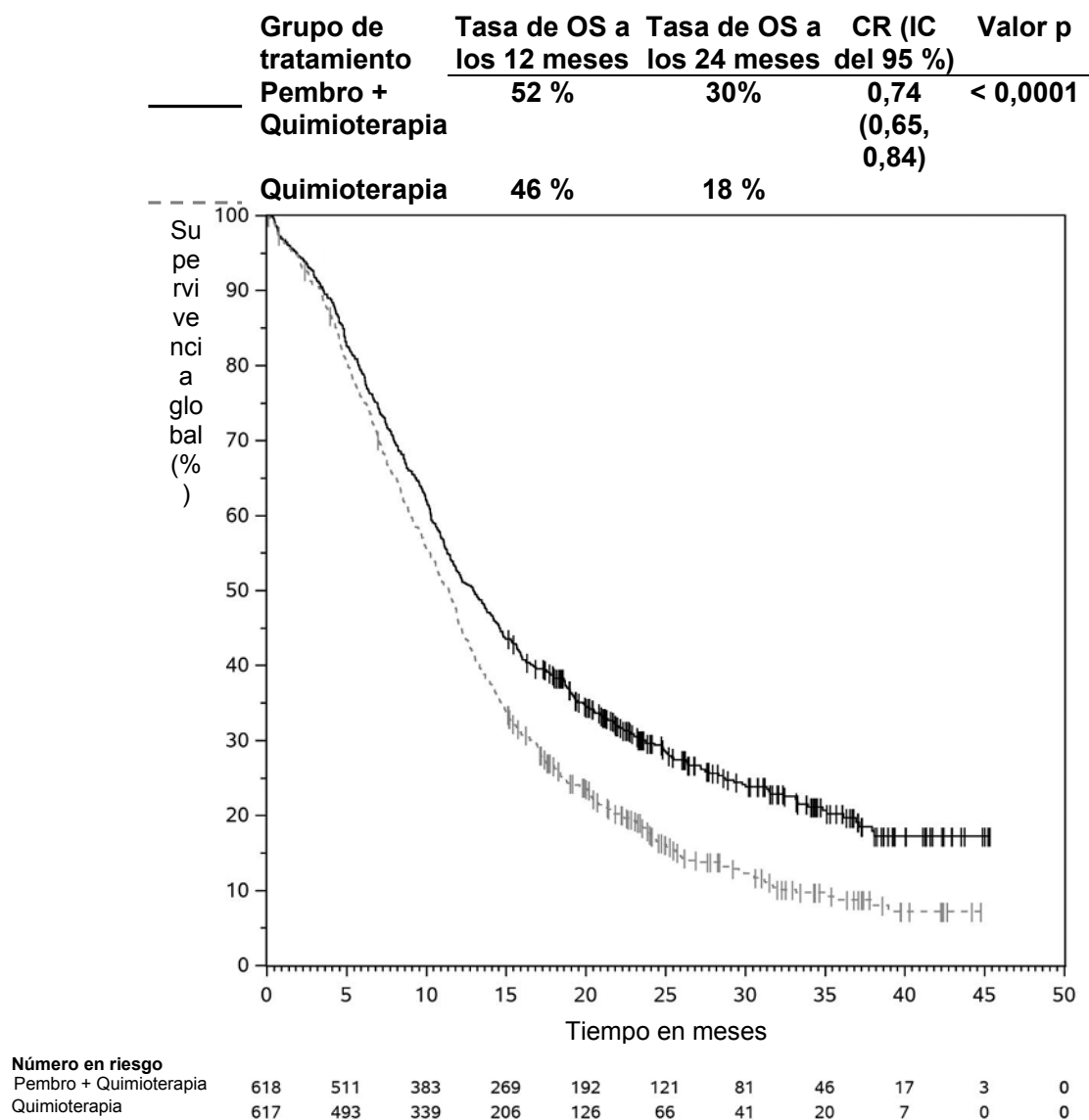
† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

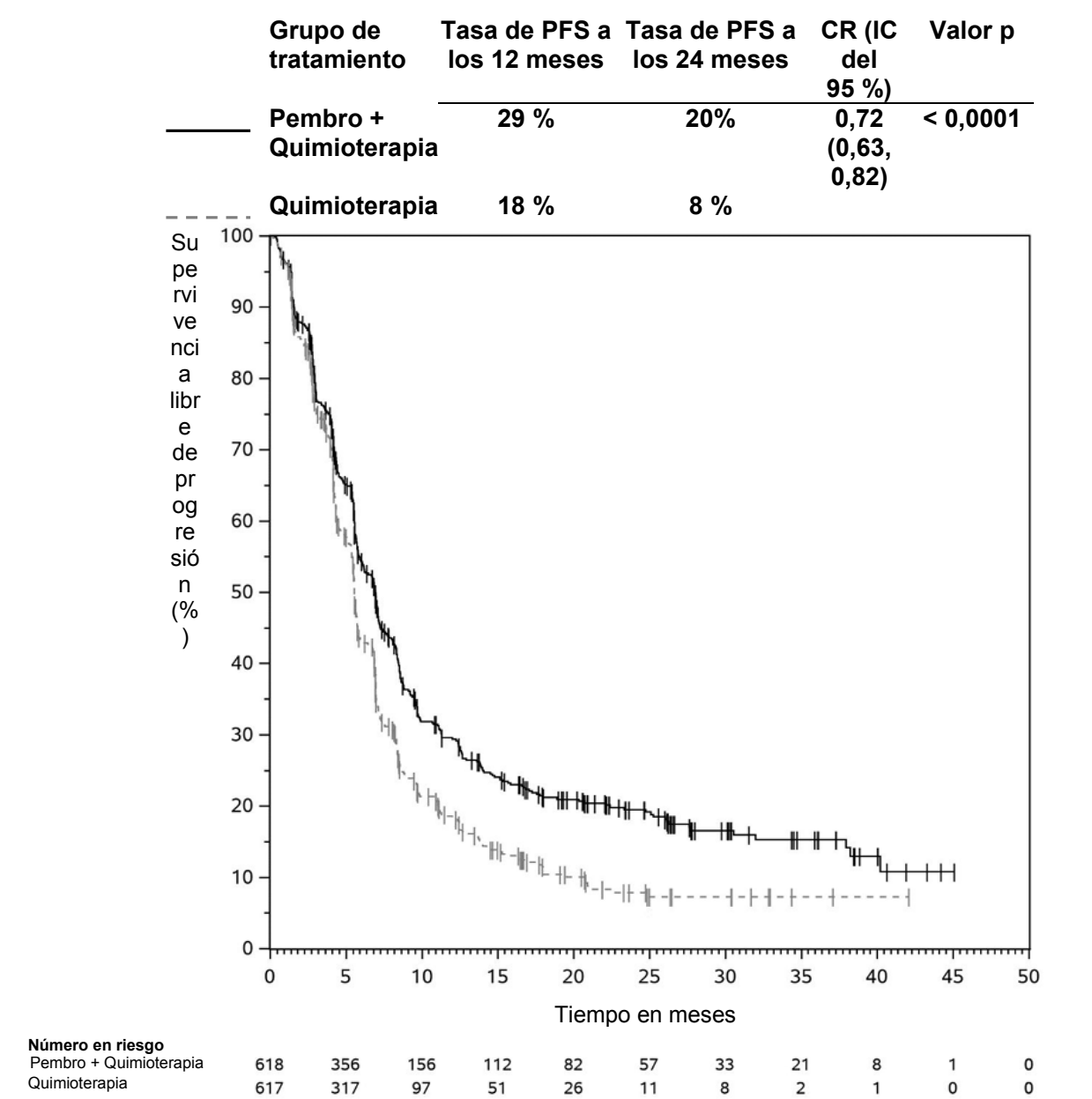
§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

¶ Valor p unilateral basado en el método estratificado de Miettinen y Nurminen

**Figura 43: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) en el ensayo KEYNOTE-859**



**Figura 44: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) del ensayo KEYNOTE-859**



Se realizó un análisis en KEYNOTE-859 en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 con un CPS ≥ 1 a < 10 o CPS ≥ 10 en ambos grupos (ver Tabla 47).

**Tabla 47: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en KEYNOTE-859**

| Criterio de valoración | Terapia combinada con Pembrolizumab® (n=337) | Quimioterapia n=345 | Terapia combinada con Pembrolizumab® n=279 | Terapia combinada con Pembrolizumab® n=279 |
|------------------------|----------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                        | CPS ≥ 1 a < 10                               |                     | CPS ≥ 10                                   |                                            |

|                          |                    |                   |                    |                   |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| HR de OS<br>(IC del 95)  | 0,83 (0,70, 0,98)* |                   | 0,65 (0,53, 0,79)† |                   |
| HR de PFS<br>(IC del 95) | 0,83 (0,70, 0,99)* |                   | 0,62 (0,51, 0,76)† |                   |
| ORR§ (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 (terapia combinada con Pembrolia® en comparación con quimioterapia) basada en el modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado

† Cociente de riesgo (terapia combinada con Pembrolia® en comparación con quimioterapia) basada en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

§ Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

### *Carcinoma de las vías biliares KEYNOTE-966: Ensayo controlado de terapia combinada en pacientes con carcinoma de las vías biliares localmente avanzado, irresecable o metastásico*

La eficacia de Pembrolia® en combinación con gemcitabina y cisplatino se investigó en KEYNOTE-966, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 1.069 pacientes con BTC localmente avanzado, irresecable o metastásico, que no habían recibido terapia sistémica previa en el contexto de la enfermedad avanzada. Los pacientes fueron inscritos independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Los pacientes deben haber tenido niveles aceptables de bilirrubina sérica ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$  o bilirrubina directa  $\leq \text{LSN}$  para participantes con niveles de bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ) y cualquier obstrucción biliar clínicamente significativa debía resolverse antes de la aleatorización. No fueron elegibles los pacientes con enfermedades autoinmunes que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una condición médica que requiriera inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia vs. no Asia), localmente avanzado vs. metastásico y sitio de origen (vesícula biliar, colangiocarcinoma intrahepático o extrahepático).

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

- Pembrolia® 200 mg el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y el día 8 cada 3 semanas
- Placebo el día 1 más gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> 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 que se produjo una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. En el caso de Pembrolia®, el tratamiento se continuó durante un máximo de 35 ciclos, o aproximadamente 24 meses. En el caso del cisplatino, el tratamiento podría administrarse durante un máximo de 8 ciclos y, en el caso de la gemcitabina, el tratamiento podría continuarse más allá de los 8 ciclos. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del ensayo y luego cada 6 semanas hasta la semana 54, seguida de cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del ensayo fueron: edad media de 64 años (rango: 23 a 85), 47 % de 65 años o más; 52 % hombres; 49 % blancos, 46 % asiáticos; 46 % ECOG PS de 0 y 54 % ECOG PS de 1; 31 % de los pacientes tenían antecedentes de infección por hepatitis B y 3 % tenían antecedentes de infección por hepatitis C.

La medida principal de eficacia fue la OS y las medidas secundarias de eficacia fueron la PFS, la ORR y la DOR evaluadas por BICR utilizando RECIST 1.1. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en el análisis final para los pacientes aleatorizados a Pembrolor® en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia. En la Tabla 48 se resumen las medidas de eficacia clave y las Figuras 45 y 46 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la PFS y la OS según el análisis final con un tiempo de seguimiento medio de 11,6 meses (rango: 0,2 a 37,5 meses).

**Tabla 48: Resultados de eficacia en KEYNOTE-966**

| Criterio de valoración                        | Pembroria® 200 mg cada 3 semanas con gemcitabina/cisplatino n=533 | Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>OS</b>                                     |                                                                   |                                          |
| Número (%) de pacientes con evento            | 414 (78 %)                                                        | 443 (83 %)                               |
| Mediana en meses (IC del 95 %)                | 12,7 (11,5, 13,6)                                                 | 10,9 (9,9, 11,6)                         |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                 | 0,83 (0,72, 0,95)                                                 |                                          |
| Valor p <sup>†</sup>                          | 0,0034                                                            |                                          |
| <b>PFS</b>                                    |                                                                   |                                          |
| Número (%) de pacientes con evento            | 428 (80%)                                                         | 448 (84 %)                               |
| Mediana en meses (IC del 95 %)                | 6,5 (5,7, 6,9)                                                    | 5,6 (4,9, 6,5)                           |
| Cociente de riesgos (IC 95 %)                 | 0,87 (0,76, 0,99)                                                 |                                          |
| Valor p <sup>‡</sup>                          | 0,0171                                                            |                                          |
| <b>Tasa de respuesta objetiva</b>             |                                                                   |                                          |
| ORR% (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 p <sup>a</sup>                          | 0,3610                                                            |                                          |
| <b>Duración de la respuesta<sup>¶,§</sup></b> |                                                                   |                                          |
| Mediana en meses (rango)                      | 8,3 (1.2+, 33.0+)                                                 | 6,8 (1.1+, 30.0+)                        |
| % con duración > 6 meses <sup>¶</sup>         | 65 %                                                              | 55 %                                     |
| % con duración > 12 meses <sup>¶</sup>        | 38 %                                                              | 27%                                      |

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

† Valor p unilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificado. El resultado del OS cumplió con el nivel de significación unilateral preestablecido de 0,0200

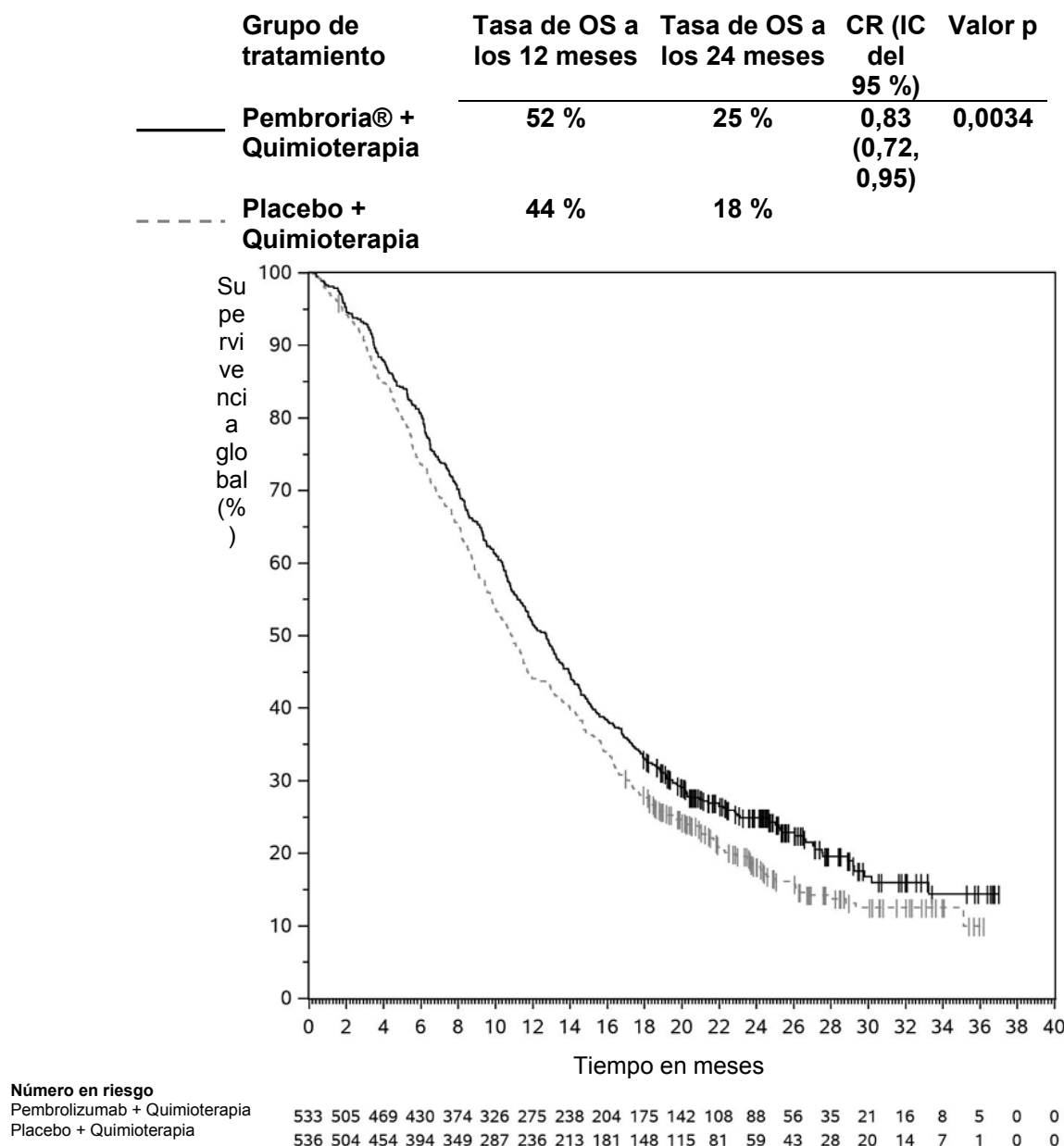
‡ Valor p unilateral basado en la prueba de rango logarítmico estratificado. El resultado de PFS no cumplió con el nivel de significación unilateral preestablecido de 0,0125

<sup>a</sup> Valor p unilateral basado en el análisis estratificado de Miettinen y Nurminen. El resultado de ORR no cumplió con el nivel de significación unilateral preestablecido de 0,0125

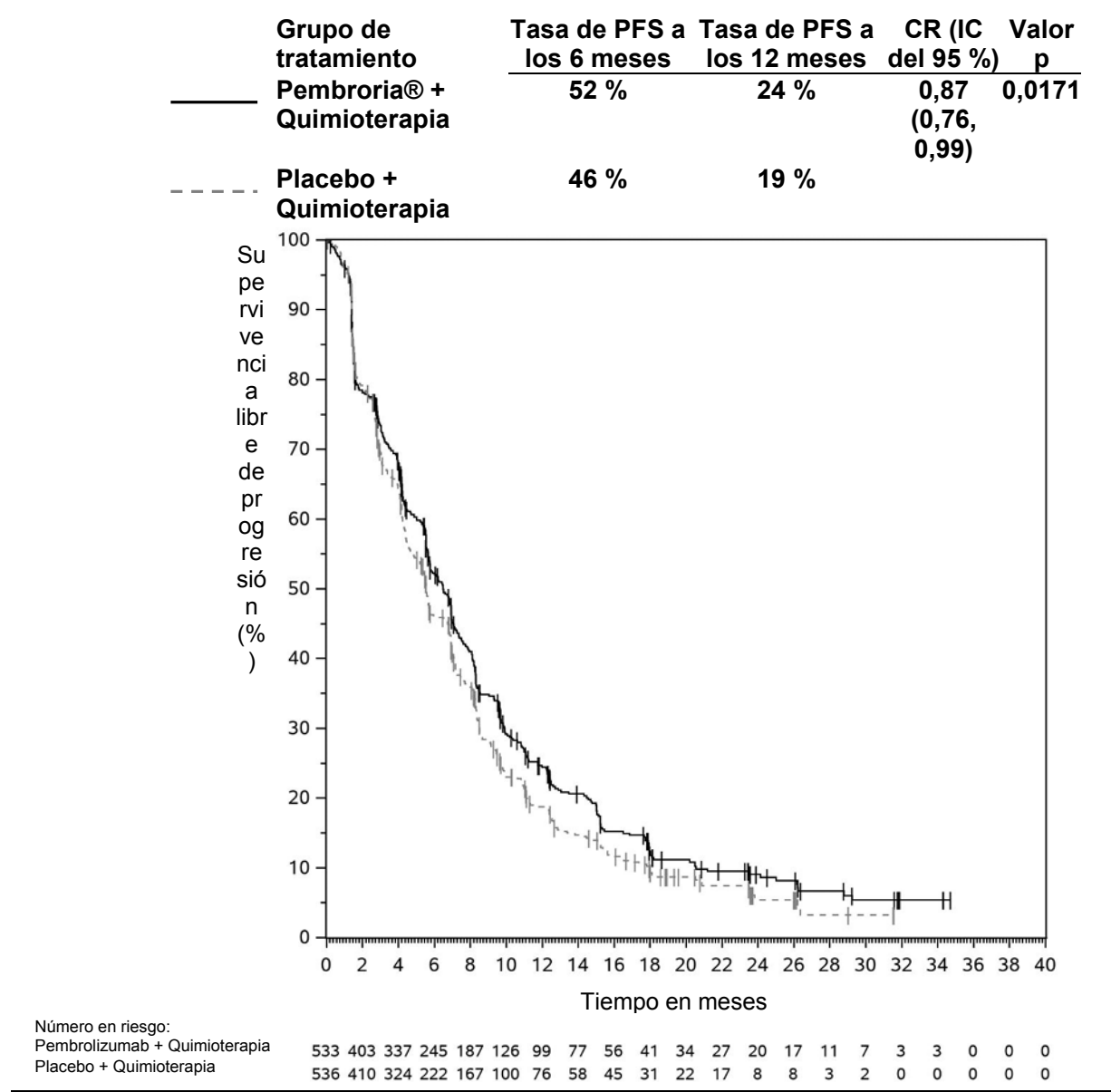
<sup>§</sup> Basado en pacientes con respuesta objetiva que se confirma como respuesta completa o respuesta parcial

<sup>¶</sup> Basado en la estimación de Kaplan-Meier

**Figura 45: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general por grupo de tratamiento en KEYNOTE-966 (población por intención de tratar)**



**Figura 46: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en KEYNOTE966 (población por intención de tratar)**



**Población de edad avanzada**

No se observaron diferencias generales en la seguridad de los pacientes > 75 años de edad en comparación con pacientes más jóvenes que recibieron monoterapia con Pembroria®. Según los limitados datos de seguridad de pacientes > 75 años, cuando se administra en combinación con quimioterapia, el Pembroria® mostró una menor tolerabilidad en pacientes > 75 años en comparación con pacientes más jóvenes. Para 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 avanzados, recidivantes o refractarios con PD-L1 positivo o linfoma se les administró Pembrolizumab® 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Todos los pacientes recibieron Pembrolizumab® durante una mediana de 4 dosis (rango 1-35 dosis), y 138 pacientes (85,7 %) recibieron Pembrolizumab® durante 2 dosis o más. Se inscribieron participantes de 28 tipos de tumores según diagnóstico primario. Los tipos de tumores más comunes 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 tenían tumores sólidos, 22 con linfoma de Hodgkin y 2 con otros linfomas. En pacientes con tumores sólidos y otros linfomas, la ORR fue del 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 % blancos; 77 % tenía una escala Lansky/Karnofsky de 90-100 y 23 % tenía una escala de 70-80. El ochenta y seis por ciento tenía dos o más líneas de terapia previas y el 64 por ciento tenía estadio 3 o superior. En estos pacientes pediátricos con LHC, la ORR evaluada por BICR según los criterios IWG 2007 fue del 54,5 %, 1 paciente (4,5 %) tuvo una respuesta completa y 11 pacientes (50,0 %) tuvieron una respuesta parcial, y la ORR evaluada por los criterios de Lugano 2014 fue del 63,6 %, 4 pacientes (18,2 %) tuvieron una respuesta completa y 10 pacientes (45,5 %) tuvieron una respuesta parcial. Los datos de ensayos clínicos en pacientes adolescentes con melanoma son muy limitados y se ha utilizado la extrapolación de datos de adultos para establecer la eficacia. Entre los 5 participantes adolescentes con melanoma avanzado tratados en KEYNOTE-051, ningún paciente tuvo una respuesta completa o parcial y 1 paciente tuvo una enfermedad estable.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pembrolizumab® en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Se estudió la farmacocinética de Pembrolizumab® en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPCNP 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

El Pembrolor® se administra por vía intravenosa y, por tanto, su biodisponibilidad es inmediata y completa.

### Distribución

En consonancia con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de Pembrolor® en estado estacionario es pequeño (~6,0 L; CV: 20 %). Como es de esperar de un anticuerpo, el Pembrolor® no se une a las proteínas plasmáticas de una manera específica.

### Biotransformación

El Pembrolor® se cataboliza a través de vías no específicas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

### Eliminación

El CL de Pembrolor® es aproximadamente un 23 % menor (media geométrica, 195 mL/día [CV%: 40 %]) después de alcanzar el cambio máximo en estado estable en comparación con la primera dosis (252 mL/día [CV%: 37 %]); esta disminución del CL con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor medio geométrico (CV%) para la vida media terminal es de 22 días (32 %) en estado estacionario.

### Linealidad/no linealidad

La exposición a Pembrolor®, expresada por la concentración máxima ( $C_{max}$ ) o el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC), aumentó la dosis proporcionalmente dentro del rango de dosis para la eficacia. Las concentraciones en estado estacionario de Pembrolor® se alcanzaron a las 16 semanas de dosificación repetida con un régimen de 3 semanas y la acumulación sistémica fue 2,1 veces. Las concentraciones mínimas medias ( $C_{min}$ ) en estado estacionario fueron aproximadamente 22 mcg/mL a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y 29 mcg/mL a una dosis de 200 mg cada 3 semanas. El área mediana bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario durante 3 semanas ( $AUC_{0-3 \text{ semanas}}$ ) fue de 794 mcg · día/mL con una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 1.053 mcg · día/mL con una dosis de 200 mg cada 3 semanas.

Tras la administración de Pembrolor® 200 mg cada 3 semanas en pacientes con linfoma de Hodgkin crónico, la  $C_{min}$  mediana observada en estado estacionario fue hasta un 40 % mayor que en otros tipos de tumores tratados con la misma dosis; sin embargo, el rango de concentraciones mínimas es similar. No existen diferencias notables en la mediana de  $C_{max}$  entre el linfoma de Hodgkin y otros tipos de tumores. Según los datos de seguridad disponibles en el linfoma de Hodgkin y otros tipos de tumores, estas diferencias no son clínicamente significativas.

### Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de varias covariables sobre la farmacocinética de Pembrolina® en análisis farmacocinéticos poblacionales. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de Pembrolina®: 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 de una dosis fija o una dosificación basada en el peso corporal para proporcionar un control adecuado y similar de la exposición. La exposición a Pembrolina® con una dosis basada en el peso de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes pediátricos ( $\geq 3$  a 17 años) es comparable a la de los adultos con la misma dosis.

### Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de Pembrolina® mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de Pembrolina® entre pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y pacientes con función renal normal. No se ha estudiado Pembrolina® en pacientes con insuficiencia renal severa.

### Deterioro de la función hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de Pembrolina® mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (según se define según los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.) en comparación con pacientes con función hepática normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de Pembrolina® entre pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y función hepática normal. No se ha estudiado Pembrolina® en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### **Datos preclínicos de seguridad**

La seguridad de Pembrolina® se evaluó en un ensayo de toxicidad de dosis repetidas de 1 mes y de 6 meses en monos *Cynomolgus* a los que se les administraron dosis intravenosas de 6, 40 o 200 mg/kg de peso corporal una vez por semana en el ensayo de 1 mes y una vez cada dos semanas en el ensayo de 6 meses, seguido de un período sin tratamiento de 4 meses. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en ambos ensayos fue  $> 200$  mg/kg de peso corporal, lo que produjo múltiplos de exposición de 19 y 94 veces la exposición en humanos a dosis de 10 y 2 mg/kg de peso corporal,

respectivamente. El múltiplo de exposición entre el NOAEL y una dosis humana de 200 mg fue 74.

No se han realizado ensayos de reproducción animal con Pembrolina®. Se cree que la vía PD-1/PD-L1 participa en el mantenimiento de la tolerancia del 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 da lugar a un aumento de la pérdida fetal.

No se han realizado ensayos de fertilidad animal con Pembrolina®. En ensayos de toxicología de 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 en estos ensayos no eran sexualmente maduros.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

- Conservar en frigorífico (2 °C–8 °C).
- No congelar.
- Conservar el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.

Vial (sin abrir): 2 años.

Producto diluido

Desde el punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se utiliza inmediatamente, se ha demostrado que la estabilidad química y física de Pembrolina® en uso es de 96 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Esta estabilidad de 96 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a 25 °C o menos). Si se refrigeran, los viales y/o bolsas intravenosas deben dejarse que alcancen temperatura ambiente antes de su uso.

Preparación y administración de la perfusión.

- Equilibrar el vial a temperatura ambiente (25 °C o menos).
- Antes de la dilución, el vial de líquido puede estar fuera del refrigerador (temperaturas iguales o inferiores a 25 °C) durante hasta 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial si se observan partículas visibles.
- Extraer el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de concentrado y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) o glucosa 50 mg/mL (5 %) para preparar una solución diluida con una concentración final que va de 1 a 10 mg/mL. Cada vial

contiene un exceso de llenado de 0,25 mL (contenido total por vial 4,25 mL) para garantizar la recuperación de 4 mL de concentrado. Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente.

- Desde el punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se usa inmediatamente, el Pembrolina® puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas en total. La solución diluida puede conservarse en el refrigerador entre 2° y 8°C, mientras que el tiempo total desde la preparación de la solución diluida hasta la finalización de la perfusión no debe superar las 96 horas en total. Si se refrigeran, los viales y/o bolsas intravenosas deben dejarse que alcancen temperatura ambiente antes de su uso. En solución diluida se pueden observar partículas proteínicas translúcidas a blancas. Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o adicional, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas de 0,2 a 5 µm.

- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

- Pembrolina® es para un solo uso. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 2026/02/05

