

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



Trabajo Final

Eventos adversos hematológicos bajo tratamiento con
pembrolizumab: Un metaanálisis de estudios
aleatorizados

Tutor: Dr. Roberto Lede

Alumno: Lic. María Julieta Pirola

Legajo B00043807-MP6

Especialista en Investigación Clínica Farmacológica

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Fecha: Agosto 2022

Agradecimientos

Al Dr. Roberto Lede por su guía durante el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Andrea Federico por haber evaluado el trabajo en primera instancia y haber sugerido el tutor.

A Susana Soto por haber ayudado en la búsqueda bibliográfica.

Resumen

Introducción: El pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, fue el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer basado en biomarcadores. Si bien se registraron eventos adversos hematológicos (EAHs) en el transcurso de ensayos clínicos de este medicamento no se halló ningún metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados que condensara esa información.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane Library y EBSCO Host y posteriormente un metaanálisis usando el modelo de efectos aleatorios. Para cada artículo se calculó el odds ratio e intervalo de confianza al 95%, se registró el tipo y frecuencia de EAHs y si los mismos fueron fatales. Se dividieron los artículos encontrados en 3 categorías: pembrolizumab vs placebo, pembrolizumab vs control activo y pembrolizumab+control activo vs control activo. Para cada una se calculó el odds ratio y su intervalo de confianza al 95%, realizándose también las pruebas Q y de Begg, análisis de sensibilidad, "forest plot" y "funnel plot". **Resultados:** Se obtuvieron 113 resultados, de los cuales se seleccionaron 6. La anemia fue el EAH reportado más frecuentemente. Las medidas comunes del efecto para los eventos de la categoría pembrolizumab vs control activo mostraron que la incidencia de EAHs en el grupo de pembrolizumab fue menor que la del grupo con control activo, mientras que las de la categoría pembrolizumab vs control activo presentaron un resultado incierto. Se registró 1 fallecimiento por sepsis neutropénica. **Conclusión:** El pembrolizumab como monoterapia mostró menos EAHs en comparación con el control activo y la anemia fue el EAH más común. Este resultado debe evaluarse junto con otros factores a la hora de decidir la prescripción de pembrolizumab.

Palabras claves: pembrolizumab, metaanálisis, hematología, anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, aplasia, coagulación, plaquetas, neutrófilos, leucocitos.

ÍNDICE GENERAL

Tema	Página
Introducción	1
Estado actual del conocimiento sobre el tema	3
Propósito general del estudio	5
Pregunta clínica	5
Objetivo del estudio	5
Justificación para la elección del tema	5
Métodos:	
Diseño epidemiológico	6
Fuente de participantes	6
Criterios de elegibilidad:	
Inclusión	7
Exclusión	7
Búsqueda bibliográfica	9
Puntos finales de resultados	9
Proceso de selección y recolección de datos	10
Análisis estadístico	10
Aspectos éticos	10
Conflictos de interés	11
Resultados	11
Estudios excluidos	12
Pembrolizumab vs placebo:	
Eventos serios	14
Eventos no serios	14
Tipos de eventos	15
Pembrolizumab vs comparador activo:	
Eventos serios	16
Eventos no serios	17
Tipos de eventos	18
Pembrolizumab + comparador activo vs comparador activo:	
Eventos serios	21
Eventos no serios	23
Tipos de eventos	25
Discusión	29
Conclusión	31
Bibliografía	32

Introducción

El pembrolizumab (nombre comercial: Keytruda) es un anticuerpo monoclonal humanizado de acción selectiva que bloquea la interacción entre el punto de control inmunológico PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 (Figura 1). El PD-1 regula negativamente la actividad de los linfocitos T en tejidos periféricos y su vía puede ser usada por las células tumorales para inhibir la inmunidad mediada por linfocitos T. Al impedir esta inhibición, el pembrolizumab reactiva los linfocitos T citotóxicos tumor-específicos en el microambiente del tumor (1).

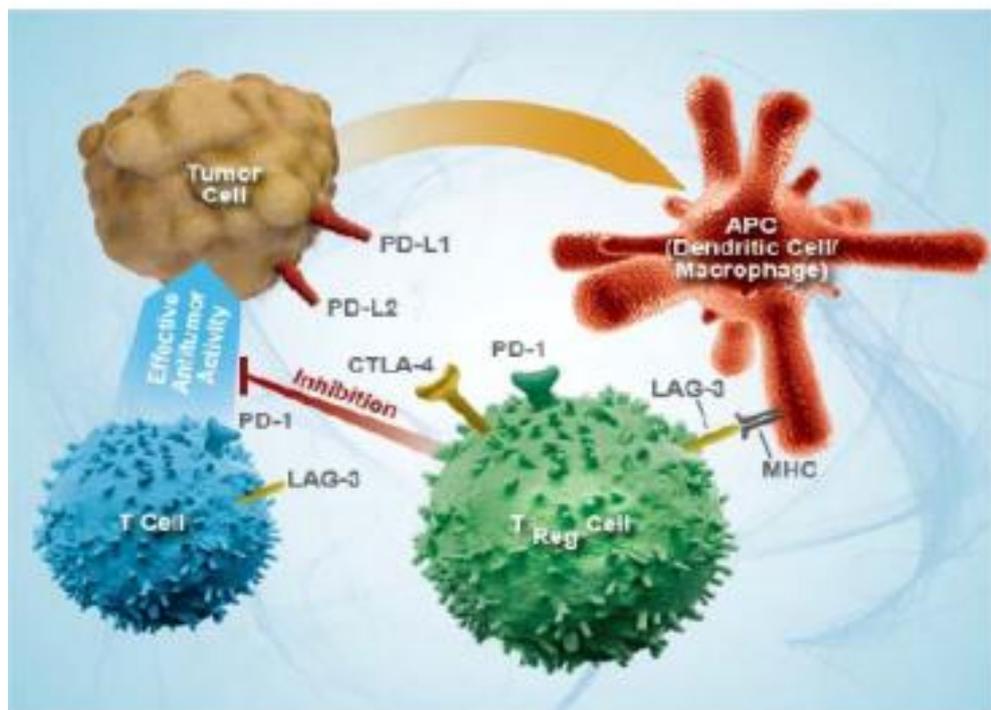


Figura 1: Mecanismo de acción del pembrolizumab (a la izquierda)

El nivel de expresión de PD-L1 se puede calificar mediante el CPS (Combined Positive Score), que se calcula luego de realizar una tinción de PD-L1:

$$\text{CPS} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de células PD-L1 positivas}}{\text{n}^\circ \text{ de células tumorales PD-L1 positivas} + \text{n}^\circ \text{ de células PD-L1 negativas}} \cdot 100$$

El cálculo es aplicable para cáncer de cabeza y cuello escamoso recurrente metastásico o irreseccable, para cáncer cervical avanzado, para cáncer

esofágico o de la unión gastroesofágica avanzado y para cáncer de mama triple negativo avanzado.

Para evaluar el porcentaje de células tumorales viables teñidas parcial o completamente en cáncer de pulmón a células pequeñas avanzado se utiliza el TPS (Tumor Proportion Score):

$$\text{TPS} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de células tumorales PD-L1 positivas}}{\text{n}^\circ \text{ de células tumorales PD-L1 positivas} + \text{n}^\circ \text{ de células PD-L1 negativas}} \cdot 100$$

(2)

En base a estos resultados y al tipo de tumor es posible evaluar la elegibilidad del paciente para ser tratado con pembrolizumab.

El mecanismo descrito al principio representa una acción más específica contra el cáncer que la de los tratamientos tradicionales, tales como la radioterapia y quimioterapia, los cuales atacan a células de rápido crecimiento y división sin discriminar el tipo celular.

No obstante, la desregulación inmunológica puede traducirse en un ataque de los linfocitos T citotóxicos sobreactivos contra autoantígenos, incluidos aquellos presentes en la médula ósea y en las células sanguíneas. De esta manera se producen los eventos adversos hematológicos (EAH).

Las toxicidades hematológicas asociadas con los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI, por sus siglas en inglés) se dividen en inmunes y no inmunes, pero la distinción entre ambos es vaga y no discernible por ninguna medida específica, aunque las pruebas de laboratorio y el curso clínicos se usan para definir los eventos adversos relativos a la inmunidad.

El tratamiento de las toxicidades luego de la suspensión del ICI puede incluir transfusiones y administración de corticoesteroides, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés), inmunoglobulina

intravenosa en altas dosis (hdIVIg por sus siglas en inglés), rituximab, ciclosporina y ácido micofenólico, entre otros (3).

Estado actual del conocimiento sobre el tema

En un estudio observacional descriptivo en 3 bases de datos francesas de farmacovigilancia publicado en enero de 2019 se identificaron 948 pacientes tratados con inhibidores de PD-1 o de PD-L1, de los cuales 35 tuvieron EAH: neutropenia (26%), trombocitopenia autoinmune (AI) (26%), anemia hemolítica (AH) autoinmune (26%), pancitopenia o anemia aplásica (AA) (14%), bicitopenia (6%) y aplasia pura de glóbulos rojos (APGR) (3%). El máximo grado de severidad según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03. fue de 2 en el 9% de los pacientes con eventos adversos, de 3 en el 14%, de 4 en el 71% y de 5 en el 6% (pacientes que murieron de neutropenia febril). Los EAH se resolvieron en el 60% de los pacientes afectados. (4).

En un estudio realizado en la base de datos VigiBase publicado en mayo de 2019 se hallaron 168 toxicidades hematológicas asociadas a ICI en 164 reportes individuales de casos. La toxicidad hematológica reportada más frecuentemente fue AH (n=68) seguida de trombocitopenia inmune (n=57). Ambas condiciones ocurrieron concurrentemente en 4 reportes individuales de casos. Estos eventos estuvieron asociados a un desenlace fatal en el 12% de los casos. Otros eventos hallados fueron linfocitosis hemofagocítica (LH) (n=26, 23% de fatalidad), AA (n=10) y APGR (n=7), asociados con 1 única fatalidad (5).

En una revisión sistemática de casos y de series de casos con tumores sólidos hallados en Medline, OVID y Web of Science publicada en octubre de 2020 se hallaron 12 reportes que describían 13 casos. de EAHs RI tras la administración de pembrolizumab. Los EAH más comunes fueron AH (n=5) y trombocitopenia (n=2). Otros eventos menos reportados incluyeron neutropenia, AGR, pancitopenia, LH y síndrome de Evans (n=1 cada uno). Se usaron esteroides para tratar estos eventos en todos los casos, y en 5 de ellos

se administraron inmunoglobulinas intravenosas. No se menciona ninguna fatalidad debida a EAHs tras la administración de pembrolizumab (6).

En un estudio retrospectivo en 18 centros internacionales de cáncer publicado en abril de 2021 se identificaron más de 7626 pacientes tratados con ICI, de los cuales 50 tuvieron EAH: trombocitopenia (34%), leucopenia (34%), anemia (28%), LH (4%), AA (2%), hemofilia A adquirida (2%) y deficiencia en la coagulación (2%). 2 pacientes tuvieron trombocitopenia y neutropenia simultáneas, mientras que 1 paciente tuvo anemia y trombocitopenia. Además de la discontinuación del ICI (en el 60%) y corticosteroides (en el 78%), el tratamiento incluyó inmunosupresión de segunda línea en el 24% de los casos. Los EAH se resolvieron en el 78% de los casos, el 18% tuvieron cambios persistentes y el 2% tuvieron desenlaces fatales (agranulocitosis). (7).

En un estudio retrospectivo en el registro electrónico de la clínica Mayo publicado en octubre de 2021 se identificaron 17 casos de eventos adversos hematológicos inmunes en pacientes tratados con ICI, de los cuales 13 recibieron pembrolizumab. Entre estos pacientes, las toxicidades hematológicas encontradas con mayor frecuencia fueron la AH AI IgG positiva caliente y la trombocitopenia inmune, ambas con 3 pacientes cada una. Otros eventos adversos fueron AH AI con prueba de antiglobulina directa negativa, AH AI IgG y C3 positiva caliente (con 2 pacientes cada una), AA, neutropenia inmune y enfermedad de la aglutinina fría (con 1 paciente cada una). Uno de los pacientes con trombocitopenia inmune falleció por coagulación intravascular diseminada relativa a su malignidad de base y sepsis por neumonía bacteriana. El desenlace fue de no respuesta para 2 de los eventos, mientras que para 1 fue de respuesta parcial y para 3 fue de respuesta completa. Uno de los pacientes con AH AI IgG positiva caliente presentó 3 episodios de dicha condición, habiendo respondido completamente en el primero y parcialmente en los 2 últimos (8).

En una revisión de octubre de 2021 se menciona que en un trabajo que examinó 5923 pacientes de 19 ensayos clínicos se calculó una tasa general de eventos relativos a la inmunidad (RI) del 3.6% (1% de trombocitopenia inmune, 0,6 % de AA /pancitopenia, 0.6% de neutropenia, 0.6% de AH, 0,4% de LH y

0.3% de bicitopenia/APGR). La tasa general de eventos RI de alto grado fue del 0,7% y la mortalidad de todos los eventos RI fue del 14%. Esa misma revisión habla de otro estudio que identificó trombocitopenia inmune en 11/2360 pacientes (0,46%). En ambos trabajos al menos la mitad de los EAH RI aparecieron dentro de las primeras 10 semanas luego de haber iniciado el ICI y la mayoría tardaron entre 1-2 meses en resolverse (3).

Propósito general del estudio

Contribuir a optimizar la decisión de la indicación de pembrolizumab al poner a disposición del médico actuante, una síntesis de la experiencia internacional sobre los eventos adversos hematológicos que puede ocasionar su uso.

Pregunta clínica

¿En pacientes oncológicos, la administración de pembrolizumab produce menor incidencia de eventos adversos hematológicos que otros tratamientos con igual finalidad?

Objetivo del estudio

Investigar si el pembrolizumab como monoterapia o en combinación con otro activo disminuye la incidencia de EAHs en comparación con placebo o con otros activos.

Justificación para la elección del tema

El pembrolizumab fue el primer fármaco oncológico aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer basado en biomarcadores y no en histología (9), lo cual representa un cambio de paradigma en la terapia ya que ésta se direcciona hacia los mecanismos de acción presentes en cada paciente individual.

El pembrolizumab está aprobado para el uso en pacientes con varios tipos de cáncer, tales como melanoma, cáncer de pulmón a células pequeñas y no pequeñas, carcinoma de cabeza y cuello a células escamosas, linfoma de Hodgkin, linfoma mediastinal primario de células grandes B, carcinoma urotelial, cáncer de vejiga, cánceres de alta inestabilidad microsatelital o deficientes en la reparación de desajustes, cáncer colorrectal, cáncer gástrico o

de la unión gastroesofágica, cáncer cervical, carcinoma hepatocelular, carcinoma a células Merkel, carcinoma a células renales, tumores sólidos con alta carga de mutaciones, carcinoma cutáneo a células escamosas y cáncer de mama (10).

La terapia oncológica suele estar asociada a eventos adversos, los cuales pueden inhibir el valor curativo de dicha terapia si impactan en la capacidad o en la voluntad de un paciente de continuar con ella (11).

Pese a que los medicamentos anti-PD1 (dentro de los cuales se encuentra el pembrolizumab) son en general menos tóxicos que la quimioterapia estándar y que los agentes anti-CTLA-4 se han reportado eventos adversos en ensayos clínicos (12) (13).

Se eligió trabajar en EAH debido a que los mismos son de fácil evaluación objetiva, a que la literatura médica suele hacer la distinción entre eventos hematológicos y no hematológicos y a que los EAHs RI inducidos por inhibidores de PD-1 o PD-L1 son raros pero podrían amenazar la vida (4). Por otro lado, no se han encontrado metaanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados enfocados en los eventos adversos hematológicos tras la administración de pembrolizumab.

Métodos

Diseño epidemiológico

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios clínicos controlados aleatorizados publicados en la literatura médica y luego se realizó un metaanálisis para la síntesis de datos.

Fuente de participantes

El enfoque que se utilizó para este trabajo fue la búsqueda de eventos adversos reportados en la bibliografía médica.

La información de farmacovigilancia presente en la literatura se obtuvo a partir de bases de datos como Medline, EBSCOHost y Cochrane Library. En este tipo de farmacovigilancia no se reclutó activamente a los sujetos, ya que cada

artículo en particular detalla el método empleado para enrolos. Los términos MeSH usados fueron:

(pembrolizumab) AND (hematological) AND(adverse events)

(pembrolizumab) AND (haematological) AND(adverse events)

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión y exclusión no fueron acotados, ya que se quiso estudiar la seguridad hematológica del pembrolizumab considerando artículos con una amplia variedad de pacientes.

Inclusión

Se incluyeron aquellos artículos, que:

- Fueran investigaciones clínicas controladas aleatorizadas en pacientes con cualquier indicación de pembrolizumab.
- Sus análisis finales hayan sido realizados con al menos el 80% de los pacientes que habían ingresado inicialmente. Para cada estudio encontrado también se buscó el título y/o los códigos de ClinicalTrials.gov con el fin de encontrar el artículo más reciente posible perteneciente a ese estudio.
- Fueran artículos escritos en idioma inglés, sin aplicar ningún filtro por fecha.

Exclusión

Se excluyeron aquellos artículos, que:

- Se refirieran a eventos adversos y administración de pembrolizumab pero sin que evidencie una relación temporal entre ambos.
- Se tratara de estudios no aleatorizados o de un solo brazo.
- Todos los grupos comparados recibieran pembrolizumab
- Fueran artículos de revisión u opinión o reportes de casos.
- Presentaran una pérdida de seguimiento no explicada $\geq 20\%$ de los pacientes.
- No presentaran información sobre los EAHs.

Se evaluaron los estudios que cumplieron con las condiciones de elegibilidad arriba mencionadas según los siguientes criterios:

- 1- Posibles variables de confusión y su ajuste en el análisis
- 2- Comparabilidad de los grupos
- 3- Niveles de seguimiento
- 4- Consideración de todos los desenlaces importantes de los EAHs

Se clasificó el nivel de evidencia de los estudios de acuerdo a la tabla propuesta por Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (*Centre for Evidence Based Medicine*), de la Universidad de Oxford, Reino Unido (<http://www.cebm.net>). (Tabla 1). De acuerdo a lo que se expresó anteriormente, los artículos que presenten niveles de evidencia 1a, 2a, 4 y 5 serán excluidos.

Nivel 1	
1a	Revisión sistemática de Investigación Clínica Controlada Aleatorizada (ICCA) con homogeneidad.
1b	Una ICCA apropiada y con estrecho intervalo de confianza.
1c	Todos o ninguno (“antes todos morían y ahora no”).
Nivel 2	
2a	Revisión sistemática de cohortes con homogeneidad.
2b	Una cohorte apropiada o una ICCA con problemas metodológicos.
2c	Estudios sobre “Resultados”; estudios ecológicos.
Nivel 3	
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control con homogeneidad.
3b	Un estudio caso-control apropiado.
Nivel 4	
4	Serie de casos o estudios analíticos con problemas metodológicos.
Nivel 5	
5	Opinión de expertos sin evaluación crítica; datos basados en la fisiología.

Tabla 1: Clasificación del nivel de evidencia

Búsqueda bibliográfica

Los filtros que se utilizaron para cada base de datos fueron los siguientes:

-Cochrane Library: "(pembrolizumab) AND (hematological) AND (adverse events)" en la pestaña de "Ensayos". Filtro: Todo el texto. Fecha: 27 de noviembre de 2021.

-Cochrane Library: "(pembrolizumab) AND (haematological) AND (adverse events)" en la pestaña de "Ensayos". Filtro: Todo el texto. Fecha: 07 de diciembre de 2021

-PubMed: "(pembrolizumab) AND (hematological) AND (adverse events)". Filtros: Texto completo disponible gratis, Ensayo controlado aleatorizado. Fecha: 27 de noviembre de 2021.

-PubMed: "(pembrolizumab) AND (haematological) AND (adverse events)". Filtros: Texto completo disponible gratis, Ensayo controlado aleatorizado. Fecha: 07 de diciembre de 2021.

-EBSCO Host: "(pembrolizumab) AND (hematological) AND (adverse events)" Filtro: texto completo, publicaciones arbitradas. Fecha: 27 de noviembre de 2021.

-EBSCO Host: "(pembrolizumab) AND (haematological) AND (adverse events)" Filtro: texto completo, publicaciones arbitradas. Fecha: 07 de diciembre de 2021.

Puntos finales de resultados

- Tipo y frecuencia de ocurrencia de EAHs acorde a su severidad (se consideró la severidad de los EAHs según lo reportado por los investigadores de cada estudio)
- Muerte a consecuencia del EAHs

Proceso de selección y recolección de datos

Los artículos devueltos por cada búsqueda que contuvieron ambos términos usados para la misma, fueron revisados por la autora de este trabajo para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. En caso de que los cumplieran, la autora de este trabajo también se encargó de la recolección de los puntos finales de resultados, la indicación, la edad de los sujetos y el diseño en tablas de evidencia.

Análisis estadístico

Se evaluó la significación estadística de las diferencias entre grupos dentro de los mismos trabajos mediante la prueba z para diferencia de proporciones, usando EpiTools (<https://epitools.ausvet.com.au/ztesttwo>), considerándose diferencias significativas aquellas donde $p \leq 0.05$.

Se calculó el cociente de probabilidades (odds ratio) de cada estudio con su intervalo de confianza al 95%. El cociente de probabilidades fue elegido debido a la diversidad de diseños experimentales entre los estudios incluidos.

Se llevó a cabo una estratificación dependiendo de si los estudios evaluaran pembrolizumab vs placebo, pembrolizumab vs comparador activo y pembrolizumab+ activo vs activo. Para cada estrato se estimó el sesgo de heterogeneidad a partir de la prueba Q y se calculó el odds ratio común de cada estrato aplicando el método de Der Simonian-Laird con su intervalo de confianza al 95%. También se graficaron los odds ratio de cada estudio y el común mediante el gráfico "forest plot". Asimismo, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad usando el modelo de efectos aleatorios y del sesgo de publicación elaborando gráficos "funnel plot" y aplicando la prueba de Begg. Para todas estas operaciones se utilizó el programa EpiDat 3.1.

Aspectos éticos

Se respetaron los términos del copyright de los artículos involucrados.

Conflicto de interés

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

Resultados

Inicialmente se consideraron estudios "observacionales y experimentales" dentro de los criterios de inclusión, pero esto se modificó a "estudios analíticos y experimentales" y se agregó "estudios no aleatorizados" dentro de los criterios de exclusión dado que no se encontraron estudios con los que fuera posible realizar los análisis posteriores.

Los resultados obtenidos buscando por "(hematological)" y "(haematological)" fueron idénticos entre sí, con la excepción de que "(haematological)" arrojó un resultado más en Cochrane Library que "(hematological)". Luego, dicho resultado adicional fue excluido por tratarse de una revisión.

Las 6 estrategias de búsqueda devolvieron un total de 113 resultados. El proceso de selección y las razones de exclusión luego de buscar "(pembrolizumab) AND (hematological) AND (adverse events)" en las 3 bases de datos se muestran en la Figura 2.

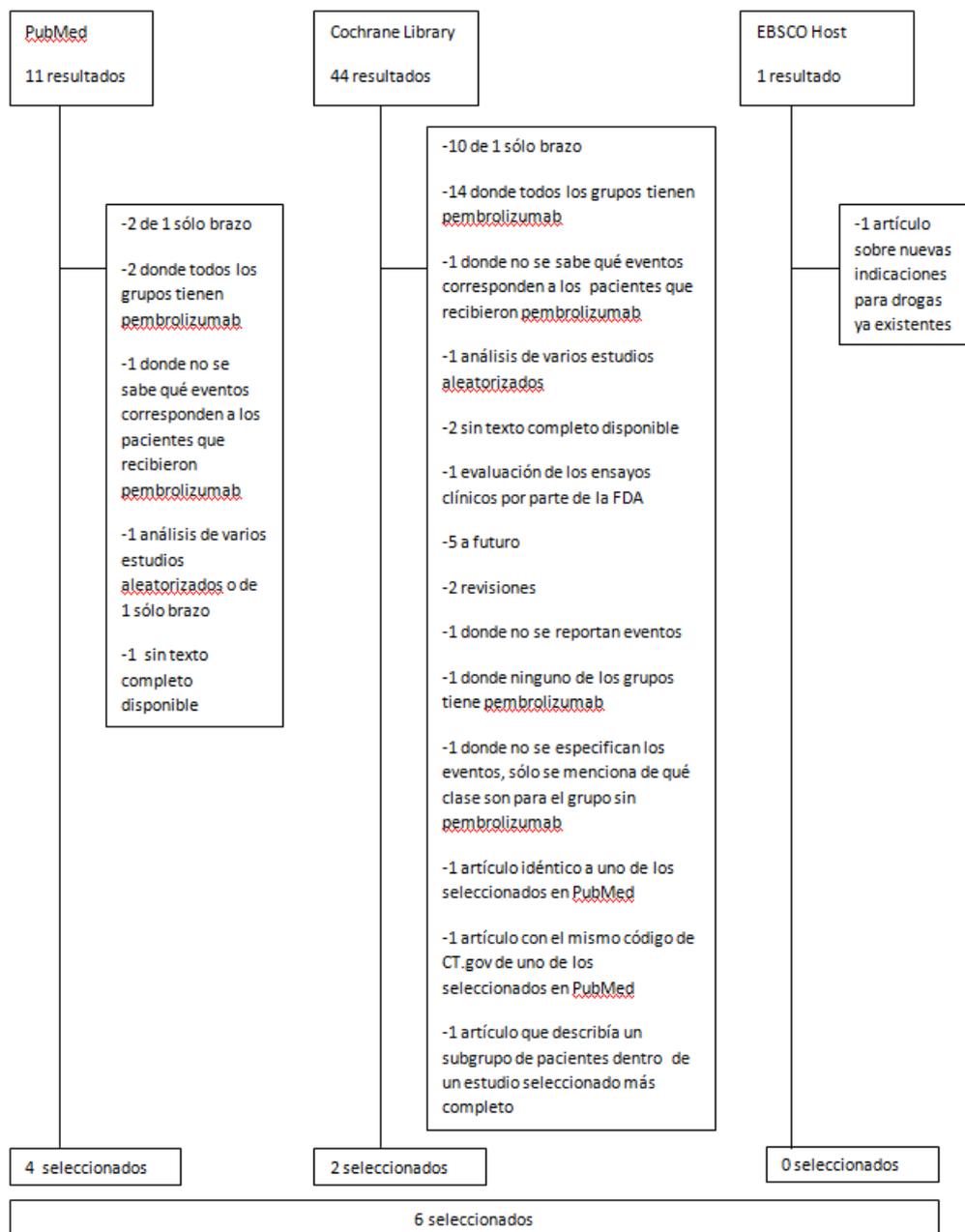


Figura 2.: Razones de exclusión de los artículos excluidos

Estudios excluidos

De los estudios que resultaron excluidos del análisis, se detallan los siguientes ya que tenían información de EAHs pero solamente en CT.gov:

Mateos, 2019

KEYNOTE-183 (NCT02576977) fue un estudio aleatorizado abierto de fase III en pacientes de 18 años o más con mieloma múltiple refractario o recidivante. Los grupos evaluados fueron los siguientes:

- Pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas más pomalidomida 4 mg oral en los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más dexametasona 40 mg oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días
- Pomalidomida 4 mg oral en los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más dexametasona 40 mg oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días

Las pruebas z para diferencia de proporciones no mostraron diferencias significativas entre las características basales de los grupos. Ninguno de los participantes terminó el estudio ya que el mismo fue detenido tempranamente debido a que la FDA estableció que los riesgos asociados con el grupo de la terapia triple superaban los beneficios. Las estadísticas de los puntos finales podrían estar sesgadas debido al tratamiento y seguimiento incompletos de los pacientes luego de la terminación del estudio. Hubo una muerte por sepsis neutropénica en el grupo de pembrolizumab. Mateos, 2019 fue el artículo más reciente encontrado usando el código de CT.gov NCT02576977 pero solamente el abstract y la tabla de CT.gov estaban disponibles y por ese motivo fue excluido. Nivel de evidencia: 2b. El umbral de frecuencia para el reporte de eventos adversos no serios fue del 5%. Los EAHs observados fueron:

	Pembrolizumab + pomalidomida + dexametasona (n=122)		Pomalidomida + dexametasona (n=123)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	53	1	57	4
Anemia de enfermedad maligna	-	-	-	1
Coagulación intravascular diseminada	-	1	-	-
Aplasia febril de médula ósea	-	1	-	-
Neutropenia febril	-	4	-	5
Neutropenia	120	-	63	-
Leucopenia	21	-	16	-
Pancitopenia	-	-	-	1
Trombocitopenia	49	-	27	1

Tabla 2: EAHs reportados en Mateos, 2019

Overman, 2020

KEYNOTE-144 (NCT02362048) fue un estudio aleatorizado abierto de prueba de concepto de fase II en pacientes de 18 años o más con cáncer de páncreas metastásico o avanzado. Se evaluó la administración de ACP-196 (acalabrutinib) solo vs ACP-196 combinado con pembrolizumab. Las pruebas z para diferencia de proporciones no mostraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos. Al final del estudio ningún paciente seguía recibiendo el tratamiento del estudio y el 84% de los pacientes había fallecido. Ninguna de las muertes reportadas se debió a ningún EAH. El artículo más reciente encontrado para este estudio usando el código de CT.gov fue Overman, 2020 pero no detallaba los eventos adversos, por lo tanto la única información disponible sobre los mismos estaba en la tabla de CT.gov. Debido a esto el estudio fue excluido del metaanálisis. Nivel de evidencia: 2b. El umbral de frecuencia para el reporte de eventos adversos no serios fue del 5%. Se observaron los siguientes EAHs:

	Pembrolizumab + acalabrutinib (n=38)		Acalabrutinib (n=35)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	14 (36,84%)	1 (2,63%)	12 (%)	-
Trombocitopenia	4 (10,53%)	-	1 (%)	-

Tabla 3: EAHs reportados en Overman, 2020

A continuación se presentan los resultados incluidos y su análisis:

Pembrolizumab vs placebo

Galsky, 2020

Eventos serios

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos			
	Sí	No	Sí	No		
Galsky	2	53	4	48	0,45	0,08 a 2,58

Tabla 4: Tabla de contingencia de los EAHs serios reportados en Galsky, 2020

Eventos no serios

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos			
	Sí	No	Sí	No		
Galsky	27	28	13	39	2,89	1,27 a 6,57

Tabla 5. Tabla de contingencia de los EAHs no serios reportados en Galsky, 2020

Tipo de eventos

HCRN GU14-182 (NCT02500121) es un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego de fase II en pacientes de 18 años o más con cáncer urotelial metastásico, en el cual se evaluó la administración de pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas vs placebo por hasta 24 meses. No hubo pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas z para diferencia de proporciones no mostraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos. El estudio no fue diseñado o no tuvo la potencia necesaria para determinar si los subconjuntos de pacientes formados en base a las características clínicas obtenían un beneficio diferencial de la terapia de mantenimiento. Se presentó una pérdida de seguimiento del 1/108 (0.9259%). Los eventos no tuvieron desenlaces importantes. Nivel de evidencia: 1b. Se observaron los siguientes EAHs surgidos a partir del tratamiento observados en $\geq 5\%$ de los pacientes:

	Pembrolizumab (n=55)		Placebo (n=52)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Disminución del conteo de linfocitos	17 (27%)	2 (4%)	4 (8%)	4 (8%)
Disminución del conteo de plaquetas	7 (13%)	-	7 (14%)	-
Disminución del conteo de leucocitos	5 (9%)	-	2 (4%)	-

Tabla 6: EAHs reportados en Galsky, 2020

Pembrolizumab vs comparador activo

Eventos serios

Los estudios resultaron ser heterogéneos y sin sesgo de publicación. La ocurrencia de EAHs fue menor tras la administración de pembrolizumab respecto a la del comparador activo ya que el odds ratio común es menor a 1. Este efecto también se vio evidenciado por los intervalos de confianza común e individuales, ya que ninguno presentó un límite superior mayor a 1.

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%	Pesos
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos				
	Sí	No	Sí	No			
Shitara	6	248	143	101	0,0171	0,0073 a 0,0399	49,8573%
Fuchs	7	287	41	235	0,1398	0,0616 a 0,3174	50,1427%

Odds ratio común: 0,0490 IC 95%: 0,0062 a 0,3845

Prueba de heterogeneidad de Der Simonian-Laird: $Q=12,1841$ $p=0,0005$

Prueba de Begg: $Z=0,0000$ $p=1,000$

Tabla 7.: Tabla de contingencia de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020 y Fuchs, 2021.

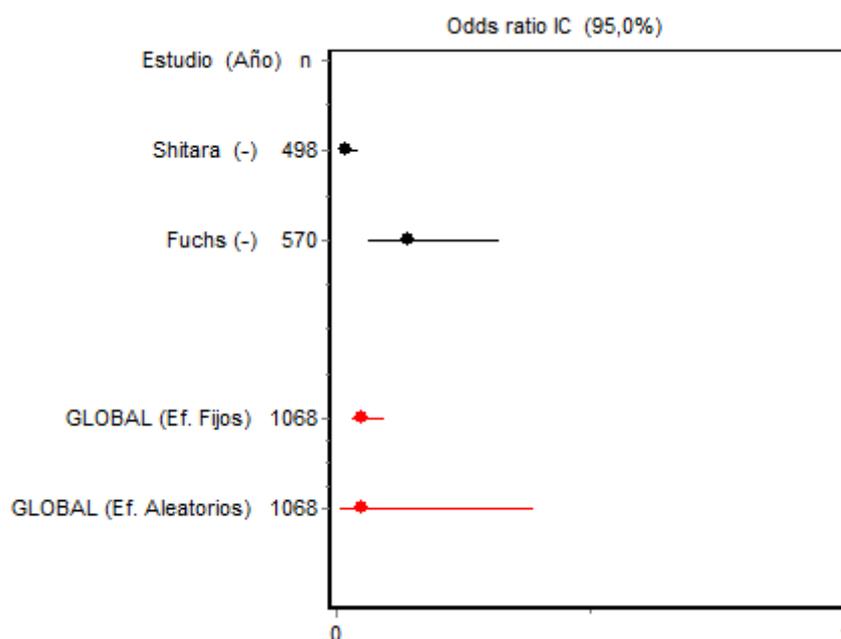


Figura 3: Forest plot elaborado a partir de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020 y Fuchs, 2021

Eventos no serios

Los estudios resultaron ser homogéneos y sin sesgo de publicación. La ocurrencia de EAHs fue menor tras la administración de pembrolizumab respecto a la de comparador activo ya que el odds ratio común es menor a 1. Al igual que en el caso de los eventos serios, los límites superiores de los intervalos de confianza (común e individuales) fueron menores a 1 y por lo tanto muestran ese mismo efecto.

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%	Pesos
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos				
	Sí	No	Sí	No			
Shitara	13	241	119	125	0,0567	0,0307 a 0,1045	79,1257%
Fuchs	3	291	35	241	0,0710	0,0216 a 0,2337	20,8743%

Odds ratio común: 0,0594 IC 95%: 0,0345 a 0,1024

Prueba de heterogeneidad de Der Simonian-Laird: Q=0,1088 p=0,7415

Prueba de Begg: Z=0,0000 p=1,000

Tabla 8: Tabla de contingencia de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020 y Fuchs, 2021.

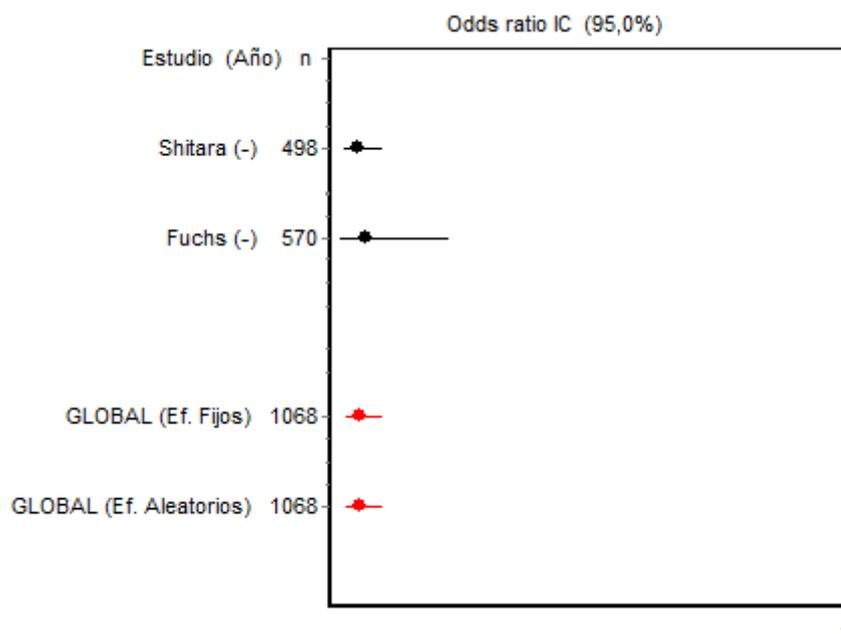


Figura 4: Forest plot elaborado a partir de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020 y Fuchs, 2021

Tipo de eventos

Shitara, 2020

KEYNOTE-062 (NCT02494583) fue un estudio aleatorizado parcialmente cegado de fase III en pacientes de 18 años o más con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado. Los grupos evaluados fueron los siguientes:

- Pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas
- Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas más cisplatino 80 mg/m² cada 3 semanas más una infusión diaria de 5-FU 800 mg/m² durante los primeros 5 días de cada ciclo de 3 semanas
- Placebo más cisplatino 80 mg/m² cada 3 semanas más una infusión diaria de 5-FU 800 mg/m² durante los primeros 5 días de cada ciclo de 3 semanas

No hubo pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas z para diferencia de proporciones no mostraron diferencias significativas entre las características basales de los grupos. Una potencial limitación de este estudio es la administración no ciega de pembrolizumab vs quimioterapia, que podría haber influenciado la adherencia y sesgado el manejo de los pacientes. Se presentó una pérdida de seguimiento del 1/748 (0.1336%). Si bien hubieron

fallecimientos debido a eventos adversos durante el estudio, no se especificaron cuáles fueron. Los datos para la realización de los cálculos fueron extraídos de Shitara, 2020. Nivel de evidencia: 2b. Dada la naturaleza de los grupos evaluados, este estudio fue incluido tanto dentro de la sección "Pembrolizumab vs comparador activo" como de la sección "Pembrolizumab + activo vs activo solo". Se observaron los siguientes EAHs en la población de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 que recibieron tratamiento:

	Pembrolizumab (n=254)		Pembrolizumab + quimioterapia (n=250)		Placebo + quimioterapia (n=244)	
	No serio	Serio	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	11(3,5%)	4 (1,6%)	60 (24%)	30 (12%)	45 (18,5%)	35 (14,3%)
Neutropenia	-	-	25 (10%)	63 (25,2%)	27 (11%)	68 (27,9%)
Disminución del conteo de neutrófilos	-	2 (0,8%)	22 (8,8%)	34 (13,6%)	15 (6,2%)	22 (9%)
Disminución del conteo de leucocitos	2 (0,8%)	-	23 (9,2%)	7 (2,8%)	14 (5,7%)	10 (4,1%)
Trombocitopenia	-	-	20 (8%)	7 (2,8%)	18 (7,3%)	6 (2,5%)
Disminución del conteo de plaquetas	2 (0,8%)	-	15 (6%)	8 (3,2%)	14 (5,8%)	2 (0,8%)

Tabla 9: EAHs reportados en Shitara, 2020

Fuchs, 2021

KEYNOTE-061(NCT02370498) fue un estudio aleatorizado abierto de fase III en pacientes de 18 años o más con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado. Se estudió la administración de pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 21 días por hasta 35 aplicaciones (aproximadamente 2 años) vs paclitaxel en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. No hubieron pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas z para diferencia de proporciones mostraron que el grupo de pembrolizumab tenía un porcentaje significativamente menor de pacientes con histología de tipo intestinal y un porcentaje significativamente mayor de pacientes con histología de tipo difuso que el grupo control. La potencia del estudio no permitió evaluar el efecto del tratamiento específicamente en la población PD-L1 CPS < 1 , y el comité independiente de monitoreo de datos recomendó restringir el enrolamiento a pacientes con tumores de CPS ≥ 1 , resultando en pocos pacientes enrolados

con PD-L1 CPS < 1. Las limitaciones de este estudio incluyen su diseño abierto. Debido al mismo hubo un desequilibrio en el número de pacientes que fueron aleatorizados pero que no recibieron el tratamiento del estudio en el grupo de paclitaxel en comparación con el grupo de pembrolizumab. En consecuencia, es probable que los pacientes en el grupo de paclitaxel hayan recibido otras terapias y esto podría haber afectado los resultados del estudio e impactado en el beneficio relativo de pembrolizumab vs paclitaxel. También es probable que la terapia subsiguiente entre los 2 grupos haya sido diferente, lo cual podría haber afectado los desenlaces de sobrevida general. Además, aunque los grupos hayan estado bien balanceados basalmente, la exclusión de pacientes cuyos tumores expresaron CPS < 1 luego del enrolamiento del 83% de los pacientes y el cambio en factores de estratificación luego del enrolamiento del 21% de los pacientes podrían haber introducido sesgos que afectarían los resultados. 29/570 pacientes retiraron su consentimiento, el resto de las pérdidas fueron explicadas. No se especifica si los EAHs de grado ≥ 3 causaron la muerte. Los datos para la realización de los cálculos fueron extraídos de Fuchs, 2021 porque el resultado encontrado en la búsqueda en Cochrane Library (Ohtsu, 2015) era un abstract redactado en tiempo futuro. Nivel de evidencia: 2b. Se observaron los siguientes EAHs relacionados al tratamiento en la población general tal como fue tratada:

	Pembrolizumab (n=294)		Paclitaxel (n=276)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	3 (1%)	7 (2,4%)	28(10,2%)	13 (4,7%)
Disminución del conteo de neutrófilos	-	-	7 (2,6%)	28 (10,1%)

Tabla 10: EAHs reportados en Fuchs, 2021

Pembrolizumab + comparador activo vs comparador activo

Eventos serios

Los estudios resultaron ser homogéneos y sin sesgo de publicación. La ocurrencia de EAHs tendió a ser mayor tras la administración de pembrolizumab con comparador activo respecto a la de comparador activo solo ya que el odds ratio común es mayor a 1. Los odds ratio de todos los estudios salvo Paz-Ares, 2020 mostraron individualmente dicho efecto. Los intervalos de confianza muestran un efecto incierto, ya que todos (común e individuales) incluyeron al 1.

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos			
	Sí	No	Sí	No		
Shitara	149	101	143	101	1,0420	0,7278 a 1,4916
Paz-Ares	131	147	146	134	0,8179	0,5867 a 1,1403
Rodríguez-Abreu	175	230	74	128	1,3161	0,9300 a 1,8625
Usmani	31	128	23	122	1,2846	0,7095 a 2,3260

Odds ratio común: 1,0631 IC 95%: 0,8450 a 1,3374

Prueba de heterogeneidad de Der Simonian-Laird: $Q=4,2390$ $p=0,2368$

Prueba de Begg: $Z= 0,3397$ $p=0,7341$

Tabla 11: Tabla de contingencia de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019

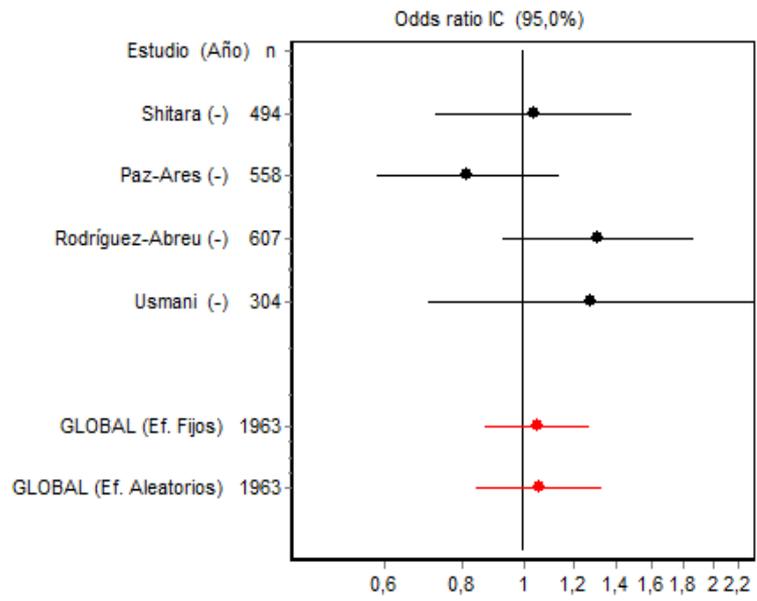


Figura 5: Forest plot elaborado a partir de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019

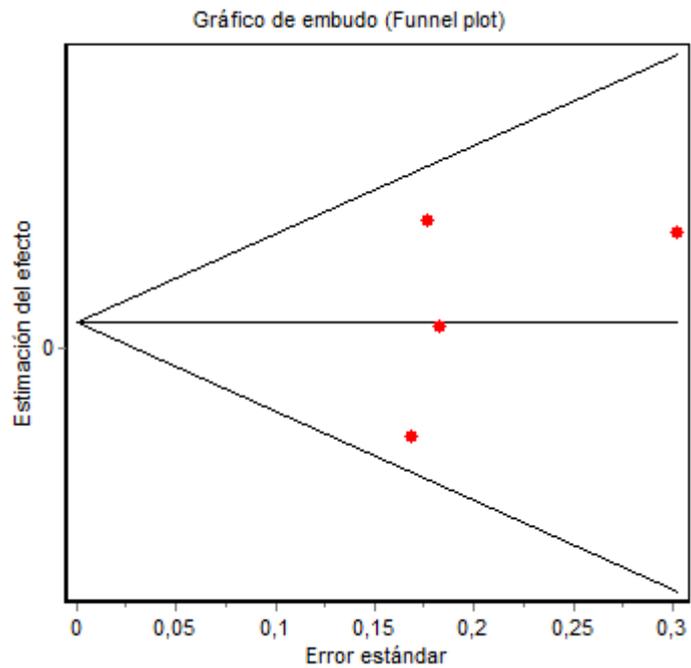


Figura 6: Funnel plot a partir de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019.

Estudios omitidos	n	OR	IC 95%	Cambio relativo (%)
Shitara	1469	1,0834	0,7706 a 1,5232	1,91
Paz-Ares	1405	1,1913	0,9465 a 1,4994	12,06
Rodríguez-Abreu	1356	0,9610	0,766 a 1,2057	-9,6
Usmani	1659	1,0351	0,7869 a 1,3615	-2,63
GLOBAL	1963	1,0631	0,845 a 1,374	

Tabla 12: Análisis de sensibilidad a partir de los EAHs serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019.

Este análisis muestra que los estudios de Paz-Ares y de Rodríguez-Abreu son los más influyentes en el odds ratio común. Sin embargo, es poco probable que generen una desviación considerable en el mismo dado que sus valores son similares y sus signos son opuestos entre sí, lo cual confiere mayor confiabilidad a la medida común de resultado.

Eventos no serios

Los estudios resultaron ser heterogéneos y sin sesgo de publicación. La ocurrencia de EAHs fue mayor tras la administración de pembrolizumab con comparador activo respecto a la de comparador activo solo ya que el odds ratio común es mayor a 1. Shitara, 2020 y Paz-Ares, 2020 mostraron claramente dicho efecto de manera individual tanto en su odds ratio como en sus intervalos de confianza. Por su parte, los odds ratio obtenido por Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019, se situó cerca de la línea de indiferencia, uno a cada lado de ella, y sus intervalos de confianza dan cuenta de un efecto incierto porque incluyeron al 1. El intervalo de confianza común incluyó al 1 cerca de su límite inferior, por lo que tampoco es claro respecto del efecto.

Autor	Pembrolizumab		Placebo		Odds ratio	IC 95%
	Eventos adversos hematológicos		Eventos adversos hematológicos			
	Sí	No	Sí	No		
Shitara	165	85	119	125	2,0391	1,4189 a 2,9303
Paz-Ares	212	66	156	124	2,5532	1,7756 a 3,6714
Rodríguez-Abreu	208	197	104	98	0,9949	0,7097 a 1,3947
Usmani	23	126	22	123	1,0206	0,5408 a 1,9260

Odds ratio común: 1,5499 IC 95%: 0,9512 a 2,5255

Prueba de heterogeneidad de Der Simonian-Laird: $Q= 17,6005$ $p= 0,0005$

Prueba de Begg: $Z=0,3397$ $p= 0,7341$

Tabla 13: Tabla de contingencia de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019

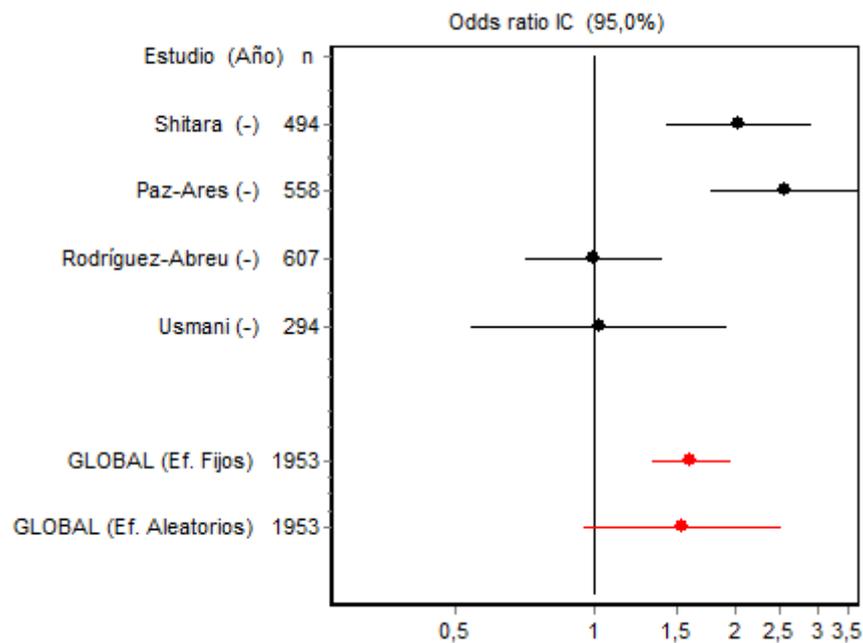


Figura 7: Forest plot elaborado a partir de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019

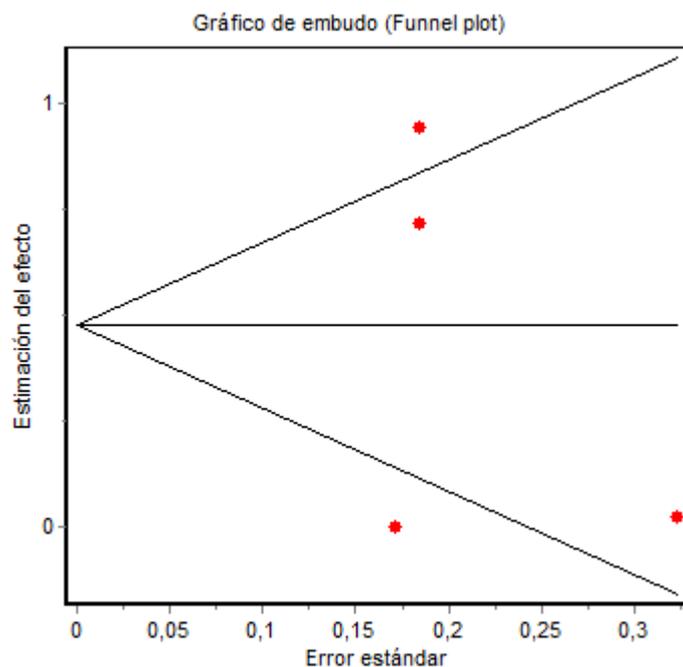


Figura 8: Funnel plot elaborado a partir de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019

Estudios omitidos	n	OR	IC (95,0%)	Cambio relativo (%)
Shitara	1459	1,3966	0,7101 a 2,7466	-9,89
Paz-Ares	1395	1,2998	0,7761 a 2,1771	-16,14
Rodríguez-Abreu	1346	1,8728	1,2100 a 2,8985	20,83
Usmani	1659	1,7244	0,9767 a 3,0444	11,25
GLOBAL	1953	1,5499	0,9512 a 2,555	

Tabla 14: Análisis de sensibilidad a partir de los EAHs no serios reportados en Shitara, 2020; Paz-Ares, 2020; Rodríguez-Abreu, 2021 y Usmani, 2019.

Al igual que con los eventos serios, los estudios de Paz-Ares y de Rodríguez-Abreu son los que contribuyeron en mayor medida al odds ratio común.

Tipo de eventos

Paz-Ares, 2020

KEYNOTE-407 (NCT02775435) fue un estudio aleatorizado, doble ciego de fase III en pacientes de 18 años o más con cáncer de pulmón metastásico

escamoso a células no pequeñas sin tratamiento previo. Los grupos evaluados fueron los siguientes:

° Pembrolizumab 200 mg por infusión intravenosa previo a la quimioterapia en el día 1 de cada ciclo de 21 días por hasta 35 ciclos más paclitaxel (200 mg/m² por infusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos) o nab-paclitaxel (100 mg/m² por infusión intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos) a elección del investigador más carboplatino AUC 6 por infusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos

° Solución salina normal por infusión intravenosa previa a la quimioterapia en el día 1 de cada ciclo de 21 días por hasta 35 ciclos más paclitaxel (200 mg/m² por infusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos) o nab-paclitaxel (100 mg/m² por infusión intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos) a elección del investigador más carboplatino AUC 6 por infusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos

No hubo pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas Z para diferencia de proporciones, mostraron que la proporción de pacientes con raza desconocida/no informada era significativamente mayor en el grupo con solución salina. Los eventos que ocurrieron durante el tratamiento cruzado con pembrolizumab fueron excluidos de la comparación primaria de seguridad entre los dos grupos. Se presentó una pérdida de seguimiento de 2/558 pacientes. Si bien hubo fallecimientos durante el estudio, no se especificaron las causas de muerte. Nivel de evidencia: 2b. Se observaron los siguientes EAHs por todas las causas en ≥15% de los pacientes en ambos grupos en la población de seguridad:

EAH	Pembrolizumab + quimioterapia (n=278)		Placebo + quimioterapia (n=280)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	108 (38,9%)	44 (15,8%)	88 (31,4%)	58 (20,7%)
Neutropenia	41 (14,8%)	64 (23%)	22 (7,9%)	69 (24,6%)
Trombocitopenia	63 (22,6%)	23 (8,3%)	46 (16,4%)	19 (6,8%)

Tabla 15: EAHs reportados en Paz-Ares, 2020

Rodríguez-Abreu, 2021

KEYNOTE-189 (NCT02578680) fue un estudio aleatorizado doble ciego de fase III en pacientes de 18 años o más con cáncer de pulmón metastásico no escamoso a células no pequeñas sin tratamiento previo. Los grupos evaluados fueron los siguientes:

- Pembrolizumab 200 mg intravenoso más pemetrexed 500 mg/m² intravenoso (con suplemento vitamínico) más cisplatino 75 mg/m² intravenoso o carboplatino AUC 5 intravenoso en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas por 4 ciclos seguido de pembrolizumab 200 mg intravenoso más pemetrexed 500 mg/m² intravenoso cada 3 semanas hasta la progresión
- Placebo salino intravenoso más pemetrexed 500 mg/m² intravenoso (con suplemento vitamínico) más cisplatino 75 mg/m² intravenoso o carboplatino AUC 5 intravenoso en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas por 4 ciclos seguido de placebo salino intravenoso más pemetrexed 500 mg/m² intravenoso cada 3 semanas hasta la progresión

No se existieron pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas z para diferencia de proporciones mostraron que la proporción de pacientes femeninos y la de pacientes con metástasis hepática eran significativamente mayores en el grupo control. El análisis por subgrupos de los pacientes que recibieron ≥ 5 ciclos de pemetrexed excluyó a los pacientes que discontinuaron su participación debido a progresión o eventos adversos que ocurrieron dentro de los primeros 4 ciclos. Un paciente murió por sepsis neutropénica en el grupo de pembrolizumab. Ningún participante completó el estudio. Todos los eventos adversos hematológicos con incidencia ≥ 2 % en ambos grupos, ocurrieron durante los primeros 4 ciclos y se resolvieron dentro de las 2 semanas de haberse iniciado.

El resultado de la búsqueda en PubMed fue Garon, 2021, que fue excluido del análisis por no mencionar los eventos adversos no serios. En su lugar se utilizó Rodríguez-Abreu, 2021 ya que tiene información de eventos adversos no serios y es el análisis final del estudio. Nivel de evidencia: 2b. Se observaron los siguientes EAHs con frecuencia de ocurrencia mayor o igual al 15% de los pacientes en ambos grupos (según intención de tratamiento) en la población de seguridad:

EAH	Pembrolizumab + control (n=405)		Control (n=202)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	118 (29,1%)	75 (18,5%)	63 (31,2%)	35 (17,3%)
Neutropenia	48 (11,8%)	66 (16,3%)	26 (12,9%)	24 (11,9%)
Trombocitopenia	42 (10,4%)	34 (8,4%)	15 (7,4%)	15 (7,4%)

Tabla 16: EAHs reportados en Rodríguez-Abreu, 2021

Usmani, 2019

KEYNOTE-185 (NCT02579863) fue un estudio aleatorizado abierto de fase III en pacientes de 18 años o más con mieloma múltiple recientemente diagnosticado y sin tratamiento previo. Los grupos evaluados fueron los siguientes:

- ° Pembrolizumab 200 mg intravenoso en el día 1 de cada ciclo de 21 días más lenalidomida 25 mg oral en los días 1 a 21 de cada ciclo de 21 días y dexametasona 40 mg oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días por hasta 18 ciclos
- ° Lenalidomida 25 mg oral en los días 1 a 21 de cada ciclo de 21 días y dexametasona 40 mg oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días por hasta 18 ciclos

No hubieron pérdidas de seguimiento no explicadas. Las pruebas Z para diferencia de proporciones, mostraron que el grupo de pembrolizumab tenía un porcentaje significativamente menor de pacientes con plasmacitoma extramedular y de pacientes sin datos citogenéticos que el grupo control. Entre todos los pacientes del estudio hubo un desequilibrio de severidad y manifestación de la enfermedad, por el cual los pacientes en el grupo de pembrolizumab más lenalidomida y dexametasona tenían enfermedad más avanzada que los del grupo de lenalidomida y dexametasona. El desequilibrio entre grupos de factores de riesgo como ISS estadio III y alto riesgo citogenético, podrían haber llevado a las diferencias observadas en los eventos adversos relacionados con el tratamiento y muertes en este estudio. La edad y

los factores de riesgo desfavorables podrían haber contribuido al incremento de la toxicidad. Sin embargo, ninguno de los eventos hematológicos causó la muerte. La FDA decidió la terminación del estudio en base a los datos interinos proporcionados al comité de monitoreo de datos que mostraron un perfil riesgo/beneficio desfavorable de pembrolizumab+lenalidomida+dexametasona. Nivel de evidencia: 2b. Se observaron los siguientes EAHs en al menos 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos en la población de seguridad:

EAH	Pembrolizumab + lenalidomida + dexametasona (n=149)		Lenalidomida + dexametasona (n=145)	
	No serio	Serio	No serio	Serio
Anemia	16 (11%)	15 (10%)	16 (11%)	8 (6%)
Neutropenia	6 (4%)	16 (11%)	7 (5%)	15 (10%)

Tabla 17: EAHs reportados en Usmani, 2019

Discusión

Esta es la única revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos controlados aleatorizados enfocados en los EAHs que hemos podido hallar.

Respecto al tipo de EAHs, la anemia fue el reportado más frecuentemente, lo cual coincide con (4), (5), (6) y (8). Sin embargo, la clase de anemia no fue especificada en los trabajos analizados, por lo que no fue posible establecer ningún mecanismo predominante.

Las tablas 7, 8, 11 y 13 al igual que las figuras 3, 4, 5 y 7 dan a entender que el pembrolizumab como monoterapia mostró una disminución de los EAHs respecto al comparador activo.

Dado que la terapia contra el cáncer no suele involucrar a un agente único, podría plantearse la idea de combinar pembrolizumab con otros agentes (como activadores de moléculas coestimuladoras, terapia celular, vacunas antitumorales, factores reguladores del microambiente tumoral o anticuerpos

monoclonales) que en sí mismos presenten menor toxicidad hematológica que los controles activos ensayados y comparar su seguridad hematológica con la de pembrolizumab más los controles activos. Sin embargo, la elección de esos agentes terapéuticos depende también de múltiples factores a considerar como la eficacia, la sobrevida, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad, el número de línea terapéutica y la ocurrencia de eventos adversos no hematológicos

La tabla 14 muestra que si se excluyera el estudio de Rodríguez-Abreu, 2021 el intervalo de confianza común quedaría totalmente a la derecha del 1, y además el odds ratio sería mayor que el obtenido tras la exclusión de cualquiera de los estudios restantes. El odds ratio de Rodríguez Abreu, 2021 indica que su resultado está más cercanos a la indiferencia (tabla 13). Por lo tanto, Rodríguez Abreu, 2021 contribuye considerablemente a la dirección del efecto.

Esta investigación se centró exclusivamente en los EAHs luego de la administración de pembrolizumab. La posible ocurrencia de estos eventos representa sólo uno de los múltiples aspectos a tener en cuenta a la hora de prescribir este medicamento, y el hecho de que la terapia con pembrolizumab cause menos EAHs no necesariamente implica que deba sea la droga de elección, ya que este trabajo no trató el tema de la eficacia.

El resultado de este trabajo pudo haber sido afectado por la diversidad de fuentes de información para un estudio determinado porque no siempre el artículo más reciente de un estudio estaba disponible o tenía los datos suficientes para el análisis. Asimismo, en 4 de los 6 resultados obtenidos en las búsquedas de PubMed y Cochrane Library se detectaron diferencias significativas entre los grupos en relación a las características de base de los pacientes.

Por otro lado, el hecho de haber incluido solamente un estudio de pembrolizumab vs placebo no hizo posible el cálculo de un odds ratio común para ese grupo, y el resultado del grupo de pembrolizumab vs comparador activo habría sido más sólido si se hubieran incluido más de 2 estudios.

En cuanto a las búsquedas, algunos parámetros aplicados no resultaron tan específicos porque aun habiéndose filtrado por "Ensayo controlado aleatorizado" en PubMed se encontraron 2 estudios de 1 sólo brazo y 1 análisis de varios estudios aleatorizados o de 1 sólo brazo, mientras que aun habiendo buscado en la pestaña de "Ensayos" en Cochrane Library se hallaron 2 revisiones, 1 evaluación de ensayos clínicos por parte de la FDA y 1 análisis de varios estudios aleatorizados.

Conclusión

El pembrolizumab como monoterapia mostró menor ocurrencia de EAHs respecto a los controles activos. La anemia fue el EAH más común.

Bibliografía

1. Anmat.gov.ar [Internet]. Argentina, [citado 24 oct 2020]. Síntesis técnica para profesionales. Disponible en:
http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_PEMBROLIZUMAB.pdf
2. Keytrudahcp.com [Internet]. Estados Unidos [citado 21 dic 2021]. PD-L1 Expression Testing Information. Disponible en:
<https://www.keytrudahcp.com/biomarker-testing/pd-l1-expression-testing/>
3. Kroll M, Yee C, Rojas Hernández C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood* 2021; Oct 5: blood.2020009016. (Publicado en línea antes de su impresión)
4. Delanoy N, Michot J, Comont T, Kramkimel N et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019; Jan 01, 6 (1): E48-E57.
5. Davis E, Salem J, Young A, Green J et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist* 2019; May, 24(5):584–588.
6. Omar N, El-Fass K, Abushouk A, Elbaghdady N et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Front Immunol* 2020; Oct 21,11:1354
7. Kramer R, Zaremba A, Moreira A, Ugurel S et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2021; Apr, 147: 170-181.
8. Saliba A, Xie Z, Higgins A, Andrade-González X et al. Immune-related hematologic adverse events in the context of immune checkpoint inhibitor therapy. *Am J Hematol* 2021; Oct 01, 96 (10): E362-E367
9. Boyiadzis M, Kirkwood J, Marshall J, Pritchard C et al. Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease. *J Immunother Cancer* 2018; May 14: 6-35.
10. Keytrudahcp.com [Internet]. Estados Unidos [citado 22 feb 2022]. Indications and Efficacy Data for Health Care Professionals.

Disponibile en:

<https://www.keytrudahcp.com/#:~:text=KEYTRUDA%2C%20as%20a%20single%20agent,by%20an%20FDA%2Dapproved%20test.>

11. Pettit S, Kirch R. Do current approaches to assessing therapy related adverse events align with the needs of long-term cancer patients and survivors? *Cardio-Oncology* 2018; Jun 15, 4(1): 4-5.

12. Baxi S, Yang A, Gennarelli R, Khan N et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k793.

13. Schneider B, Naidoo J, Santomasso B, Lacchetti C et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; Dec 2, 39 (36): 4073-4126.

14. Mateos M, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019; Sep, 6(9): e459-e469.

15. Overman M, Javle M, Davis R, Vats P et al. Randomized phase II study of the Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib, alone or with pembrolizumab in patients with advanced pancreatic cancer . *J Immunother Cancer* 2020; Feb 28, 8(1): e000587.

16. Galsky M, Mortazavi A, Milowsky M, George S et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; Jun 01, 38 (16): 1797-1806.

17. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y, Fuchs C et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; Oct 01, 6 (10): 1571–1580.

18. Fuchs C, Özgüroğlu M, Bang Y, Di Bartolomeo M et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or

gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer* 2022; Jan, 25: 197–206 (publicado en línea en 2021; Sep 01).

19.Ohtsu: Ohtsu A, Tabernero J, Bang Y, Fuchs C et al. Pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel as second-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Randomized, open-label, phase 3 KEYNOTE-061 study. *Ann Oncol* 2015; June 01, 26 (4): iv1–iv100.

20. Paz-Ares: Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020; Oct 01, 15(10):1657-1669.

21. Rodríguez-Abreu D, Powell S, Hochmair M, Gadgeel S, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021; Jul, 32(7):881-895.

22. Garon E, Aerts J, Kim J, Muehlenbein C et al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer* 2021; May, 155: 53-60.

23.Usmani S, Schjesvold F, Oriol A, Karlin L, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019; Sep, 6(9):e448-e458.