



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 13329

BUENOS AIRES, 06 DIC 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-12136-16-9 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: KEYTRUDA/PEMBROLIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por Certificado N° 57.850

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N°6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 206-207 Y 210-211 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el Informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3329

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA/PEMBROLIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, autorizado por Certificad Nº 57.850, cuyos textos constan a fojas 81 A 109, 110 138, 139 A 167, desglosándose a fojas 81 A 109 para prospectos; y fojas 168 A 172, 173 A 177, 178 A 182 para Información para el paciente, desglosándose las fojas 168 a172.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.850 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

Ce

9 7



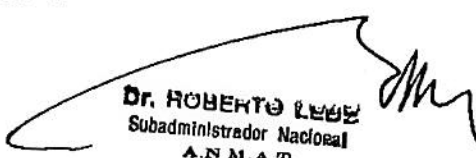
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº = 13329

conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE Nº 1-47-12136-16-9

DISPOSICIÓN Nº = 13329


Dr. ROBERTO LEIZAOLA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **13329** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.850 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: KEYTRUDA/PEMBROLIZUMAB.

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSIÓN.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0269/16

Tramitado por expediente N° 1-47-1753/15-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS e INFORMACION PARA EL PACIENTE	Disposición N° 7201/16	Prospectos: fojas 81 a 109, 110 a 138 y 139 a 167. Desglosándose las fs 81 a 109. Información para el paciente: fojas 168 a 172, 173 a 177 y 178 a 182, desglosándose las fojas 168 a 172

Handwritten signature

Handwritten initials



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 57.850 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **06 DIC 2016**.....

Expediente N° 1-47-12136-16-9
DISPOSICION N°

13329

[Handwritten signature]
Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR
KEYTRUDA®
Pembrolizumab 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
Solución para infusión – Vía intravenosa
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

13329

06 DIC 2016



PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA:

Cada ml de solución para infusión contiene: **Pembrolizumab 25 mg**; Excipientes: L-histidina 1,55 mg, Sacarosa 70 mg, Polisorbato 80 0,2 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC: L01XC18

DESCRIPCIÓN:


KEYTRUDA (pembrolizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado selectivo diseñado para bloquear la interacción entre el PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Pembrolizumab es una inmunoglobulina kappa IgG4 con un peso molecular aproximado de 149 kDa.

INDICACIONES:

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyo tumor expresa PD-L1 determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia conteniendo platino. Los pacientes con mutaciones genómicas EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA (Ver "Estudios Clínicos").

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (HNSCC, por sus siglas en inglés) que progresaron a quimioterapia conteniendo platino (Ver "Estudios Clínicos")


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción:

El receptor PD-1 es un punto de control inmunológico que limita la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos. La vía del PD-1 como punto de control inmunológico puede ser utilizada por las células tumorales para inhibir la actividad inmunológica mediada por células T. KEYTRUDA es un anticuerpo de alta afinidad por el receptor PD-1, que ejerce un bloqueo dual de los ligandos, PD-L1 y PD-L2, en las células presentadoras de antígeno o tumorales. Al inhibir el receptor PD-1 de la unión a ligandos, KEYTRUDA reactiva los linfocitos citotóxicos tumor-especificos en el microambiente del tumor y reactiva la inmunidad anti-tumoral.

En la sangre periférica del paciente que recibe KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas o 3 semanas, se observa un aumento porcentual de células T CD4+ y CD8+ activadas (por ejemplo, HLADR+) luego de todas las dosis sin aumento del número de linfocitos T circulantes.

Farmacocinética

La farmacocinética de pembrolizumab fue estudiada en 2195 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, NSCLC u otros carcinomas que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas. La farmacocinética de pembrolizumab fue consistente en todas las indicaciones.

Absorción

KEYTRUDA se administra por vía intravenosa y por lo tanto la biodisponibilidad es completa e inmediata.

Distribución

De forma consistente con la distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~7 L; CV: 19%). Como es esperable para un anticuerpo, pembrolizumab no se une a proteínas plasmáticas de manera específica.

Metabolismo

Pembrolizumab es catabolizado a través de mecanismos no específicos; el metabolismo no contribuye a su aclaramiento.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es ~0.2 L/día (CV: 38%) y la vida media terminal ($t_{1/2}$) es ~27 días (CV: 38%). La exposición a pembrolizumab expresada como la concentración máxima (C_{max}) o el área bajo la curva (AUC) aumentó proporcionalmente a la dosis dentro del rango de dosis eficaz.

Jose Nerone
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13320



Después de dosis repetidas, se observó que el aclaramiento de pembrolizumab es independiente del tiempo, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2.2 veces cuando se administró cada 3 semanas. Las concentraciones de pembrolizumab en el estado estacionario se alcanzaron a la semana 19, la C_{min} media en el estado estacionario fue 26 mcg/mL durante el régimen de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones especiales

Se evaluó el efecto de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab. Los siguientes factores no tienen efecto clínico relevante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango 15-94 años), género, etnia, insuficiencia renal leve a moderada, insuficiencia hepática leve, carga tumoral. La relación entre el peso corporal y la eliminación es compatible con el uso de, ya sea la dosis fija o la dosificación basada en el peso, para proporcionar un control similar y adecuado de la exposición

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis farmacocinético poblacional en pacientes con insuficiencia renal leve ($GFR < 90$ y ≥ 60 mL/min/1.73 m²) o moderada ($GFR < 60$ y ≥ 30 mL/min/1.73 m²) comparado con pacientes con función renal normal ($GFR \geq 90$ mL/min/1.73 m²). No se observaron diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal severa ($GFR < 30$ and ≥ 15 mL/min/1.73 m²) (Ver: Posología y forma de administración)

Insuficiencia hepática

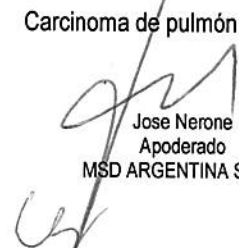
Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis farmacocinético poblacional en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (TB) 1.0 a 1.5 x ULN o AST >ULN, según el criterio definido por el Instituto Nacional de Cáncer de disfunción hepática) comparado con pacientes con función hepática normal (TB and AST \leq ULN). No se observaron diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1.5 a 3 x ULN y cualquier AST) o severa (TB >3 x ULN y cualquier AST) (Ver: Posología y forma de administración).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

2.1 General

Selección de pacientes

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

-13329



Los pacientes deben ser seleccionados para el tratamiento de NSCLC avanzado con KEYTRUDA en función de la presencia de una expresión positiva de PD-L1 (Ver "Estudios Clínicos")

Dosis recomendada

Melanoma y Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 2 mg/kg administrado por vía intravenosa por 30 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de cabeza y cuello

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad se haga inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ejemplo: aumento transitorio inicial del tamaño del tumor, o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses de tratamiento, seguido de reducción del tumor). Los pacientes que se encuentren estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deben permanecer en el tratamiento hasta que la progresión se encuentre confirmada.

Modificación de dosis

Suspender KEYTRUDA ante reacciones adversas inmunes, incluyendo (ver "Advertencias y precauciones"):

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cáncer de EEUU-Criterio de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis - moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías - severas o que ponga en riesgo la vida (Grado 3 o 4)
- Hepatitis asociada con:
 - ✓ Aspartato aminotransferasa (AST)
 - ✓ Alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces por encima del límite normal (ULN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces ULN

Reanudar KEYTRUDA en pacientes cuyos eventos adversos retrograden a grado 0-1.

Discontinuar KEYTRUDA permanentemente (Ver "Advertencias y precauciones"):

- Si la dosis de corticoesteroide no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no resuelve a grado 0-1 dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de KEYTRUDA

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

- Si ocurre otro evento de toxicidad severa
- Por reacciones adversas incluyendo:
 - ✓ Toxicidad con riesgo para la vida excepto por endocrinopatías que mejoren a grado 2 o menor y estén controladas con reemplazo hormonal (Grado 4)
 - ✓ Neumonitis mediada por sistema inmune - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4), o moderada recurrente (Grado 2)
 - ✓ Nefritis mediada por sistema inmune - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4)
 - ✓ Hepatitis mediada por sistema inmune asociada con:
 - AST o ALT >5 veces ULN o bilirrubina total >3 veces ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan el tratamiento con moderada (Grado 2) elevación de AST o ALT, si AST o ALT aumentan $\geq 50\%$ en relación al basal y duran ≥ 1 semana
 - ✓ Reacciones relacionadas con la infusión - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Previo a la dilución, el vial de líquido puede ser mantenido fuera de refrigeración (temperaturas hasta 25°C) por hasta 24 horas.
- Los productos para administración parenteral deben ser inspeccionadas visualmente en busca de partículas y decoloración de forma previa a la administración. KEYTRUDA es una solución incolora a amarillenta, clara a ligeramente opalescente. Descartar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 ml (100 mg) de KEYTRUDA y transferirlo a una bolsa intravenosa conteniendo cloruro de sodio 0,9% o glucosa al 5% para preparar una solución diluida con una concentración final de entre 1 y 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- No congelar la solución de infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe ser utilizado inmediatamente, Si no se utiliza de inmediato, la solución diluida de KEYTRUDA puede ser almacenada a temperatura ambiente por un tiempo acumulativo de hasta 6 horas. La solución diluida también puede ser conservada refrigerada a 2°C - 8°C; Sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta su administración no debe exceder las 24 horas. Si se la refrigera, permitir que el vial y/o la bolsa de infusión se equilibre a temperatura ambiente antes del uso
- Administrar la solución de infusión de forma intravenosa por 30 minutos utilizando un filtro de 0,2 a 5 μm estéril, no pirogénico.
- No co-administrar otras drogas a través de la misma línea de infusión.


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Bajonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

- Descartar cualquier porción restante en el vial.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No se han reportado diferencias generales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores (65 años o más) y pacientes jóvenes (menos de 65 años). No se necesita ajuste de dosis en esa población.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

CONTRAINDICACIONES:

KEYTRUDA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al pembrolizumab o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

Han ocurrido reacciones adversas de mecanismo inmunológico en pacientes que recibieron KEYTRUDA. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones de mecanismo inmunológico fueron reversibles y se controlaron con la interrupción de KEYTRUDA, la administración de corticoides y/o atención de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente más de una reacción adversa de mecanismo inmunológico que afecten distintos sistemas del cuerpo.

Si se sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología y excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y administrar corticoides (ver más abajo). Tras la mejora a grado 1 o menor, iniciar la disminución del corticoide y continuar la disminución por al menos 1 mes. Basándose en la información limitada proveniente de los estudios clínicos en pacientes


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Bajonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



13329

cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no pudieran ser controladas con el uso de corticoides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si el evento adverso se mantiene como Grado 1 o menor a continuación del tratamiento con corticoides. Si ocurre otro episodio de evento adverso severo, discontinuar KEYTRUDA permanentemente (Ver: "Posología y administración" y "Eventos Adversos")

Neumonitis de mecanismo inmunológico

Se ha reportado neumonitis (incluyendo un caso fatal) en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Eventos Adversos"). Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar mediante radiografía y excluir otras causas. Administrar corticoesteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/Kg/día seguida de una reducción). Suspender KEYTRUDA para neumonitis moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente para neumonitis severa (Grado 3), amenazante para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). (Ver: "Posología y administración" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico")

Colitis de mecanismo inmunológico

Se ha reportado colitis en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Reacciones adversas"). Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoesteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día seguida de una reducción. Suspender KEYTRUDA para colitis moderada (grado 2) o severa (Grado 3), y discontinuar permanentemente para colitis amenazante para la vida (Grado 4). (Ver: "Posología y administración" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico")

Hepatitis de mecanismo inmunológico

Se ha reportado hepatitis en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Reacciones adversas"). Monitorear a los pacientes por cambios en la función hepática (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indique según la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoesteroides, para eventos Grado 2 (dosis inicial de prednisona o equivalente de 0,5-1 mg/kg/día seguida de una reducción y para eventos Grado 3 o mayores, dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día seguida de una reducción y, en función de la severidad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA. (Ver: "Posología y administración" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico")

Nefritis de mecanismo inmunológico

Se ha reportado nefritis en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Eventos Adversos"). Monitorear a los pacientes por cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoesteroides para eventos Grado 2 o mayores


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balorjas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

(dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día seguida de una reducción, suspender KEYTRUDA para nefritis moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente KEYTRUDA para nefritis severa (Grado 3) o amenazante para la vida (Grado 4). (Ver: "Posología y administración" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico")

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Eventos Adversos"). Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoesteroides para tratar la insuficiencia adrenal secundaria y otros reemplazos hormonales, según se indique, suspender KEYTRUDA para hipofisitis moderada (grado 2), suspender o discontinuar para hipofisitis severa (Grado 3) o amenazante para la vida (Grado 4). (Ver: "Posología y administración" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico")

Se ha reportado diabetes mellitus Tipo I, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron KEYTRUDA (Ver: "Eventos Adversos"). Monitorear a los pacientes por hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para diabetes tipo I, y suspender KEYTRUDA casos de hiperglucemia severa hasta lograr el control metabólico.

Se han reportado desórdenes de la tiroides en pacientes que recibieron KEYTRUDA y los mismos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitorear a los pacientes por cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento, y como se indique en función de la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de desórdenes tiroideos. El hipotiroidismo puede ser controlado con terapia de reemplazo sin interrumpir el tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede ser controlado sintomatológicamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para hipertiroidismo severo (grado 3) o con riesgo para la vida (Grado 4). (Ver: "Posología y administración", "Reacciones adversas" y "Reacciones adversas de mecanismo inmunológico").

Para pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o con riesgo para la vida (Grado 4) que mejoren a Grado 2 o menor y se controlan con terapia de reemplazo, se debe considerar la continuación del tratamiento con KEYTRUDA.

Otros eventos adversos de mecanismo inmunológico

Los siguientes eventos adversos de mecanismo inmunológico clínicamente significativos, fueron reportados en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis y reacción cutánea severa (1,4%).

Se han reportado casos de estas reacciones adversas de mecanismo inmunológico, algunas de las cuales han sido severas, en estudios clínicos o durante la utilización post-comercialización


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas relacionadas con la infusión en 6 (0,2%) de los 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. Por reacciones severas relacionadas con la infusión, detener la infusión y discontinuar KEYTRUDA permanentemente. (Ver: "Posología y administración). Los pacientes con reacciones leves a moderadas relacionadas con la infusión deben continuar recibiendo KEYTRUDA con una estrecha vigilancia; se debe considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, el bloqueo de la señalización PD-L1 ha demostrado interrumpir la tolerancia al feto y conducir a un aumento de la pérdida del feto en modelos murinos de embarazo. Estos resultados indican un riesgo potencial basado en su mecanismo de acción de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo puede causar daño fetal, incluyendo tasas aumentadas de aborto o muerte fetal. La IgG4 humana (inmunoglobulina) es conocida por cruzar la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4, por lo tanto; pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido desde la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA no está recomendado durante el embarazo a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y por al menos 4 meses luego de la última dosis de KEYTRUDA.

Madres lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA es secretado en la leche materna. Dado que muchas drogas son secretadas en leche materna, se debe decidir si interrumpir la lactancia o discontinuar KEYTRUDA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA para la mujer.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Toxicidad crónica

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio a dosis repetida a 1 mes y a 6 meses en monos *Cynomolgus*, a los que se les administraron dosis IV de 6, 40 o 200 mg/kg una vez por semana en el estudio de 1 mes, y una vez cada 2 semanas en el estudio a 6 meses, seguido de un período de 4 meses libres de tratamiento. No se observaron hallazgos


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

- 13329



de significancia toxicológica y el nivel de no observación de efectos adversos (NOAEL) en ambos estudios fue ≥ 200 mg/kg, lo que es 19 veces la exposición en humanos a la mayor dosis clínica evaluada (10 mg/Kg) y 94 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada (2 mg/Kg).

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico de pembrolizumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagénesis

No se evaluó el potencial genotóxico de pembrolizumab.

Reproducción

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con KEYTRUDA. La función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo al mantener la tolerancia inmunológica para el feto. El bloqueo de la señalización PD-L1 ha demostrado, en modelos murinos, la disrupción de la tolerancia hacia el feto y como resultado de esto, un aumento de la pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluido el aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

Desarrollo

No se han llevado a cabo estudios toxicológicos de desarrollo con pembrolizumab. No hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, en los estudios de toxicidad a dosis repetida a 1 y 6 meses.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción de drogas con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab es aclarado de la circulación a través de su catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas droga-droga.

El uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debe ser evitado debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden ser usados luego del inicio del tratamiento con KEYTRUDA para tratar reacciones adversas de mecanismo inmunológico (Ver: "Advertencias y precauciones").

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en tres estudios controlados y abiertos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010) para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable o NSCLC metastásico y en dos estudios clínicos abiertos sin control (KEYNOTE-001 y KEYNOTE-012) para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable, NSCLC metastásico o HNSCC recurrente o metastásico. Se trataron 1567 pacientes con melanoma (699 tratados previamente con ipilimumab y 868 sin tratamiento previo con ipilimumab), 1232 pacientes con NSCLC y 192 pacientes con HNSCC. La seguridad se evaluó en 2991 pacientes (estudiados a través de 4 dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). La duración promedio del tratamiento fue 4,2 meses (rango 1 día a 30,4 meses) incluyendo 1215 pacientes tratados por un período igual o mayor a 6 meses y 622 pacientes tratados por un período igual o mayor a 1 año.

Se discontinuó KEYTRUDA por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento (SAEs) reportadas hasta los 90 días de la administración de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron: neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas de mecanismo inmunológico (Ver "Advertencias y Precauciones")

Las reacciones adversas de mecanismo inmunológico se presentan basadas en los 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. En la Tabla 1 se presenta la incidencia de las reacciones adversas de mecanismo inmunológico por grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 1: Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus tipo I	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

En pacientes con HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14,1% (todos los grados) con 0,5% Grado 3

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



Endocrinopatías: El tiempo medio de aparición de hipofisitis fue de 3,7 meses (rango 1 día a 11,9 meses). La duración media fue 4,7 meses (rango +8 días a +12,7 meses). La hipofisitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,1%) de los pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. El tiempo medio de aparición del hipertiroidismo fue 1,4 meses (rango 1 día a 21,9 meses). La duración media fue 2,1 meses (rango 3 días a +15 meses). El hipertiroidismo llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. El tiempo medio de aparición del hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango de 1 día a 18,9 meses). La duración media no fue alcanzada (rango 2 días a +27,7 meses). Un paciente discontinuó KEYTRUDA debido al hipotiroidismo.

Neumonitis: El tiempo medio de aparición de neumonitis fue de 3,3 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La duración media fue de 1,5 meses (rango 1 día a +17,2 meses). La neumonitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) de los pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: El tiempo medio de aparición de colitis fue de 3,5 meses (rango 10 días a 16,2 meses). La duración media fue de 1,3 meses (rango 1 día a +8,7 meses). La Colitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,5%) de los pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: El tiempo medio de aparición de hepatitis fue de 1,3 meses (rango 8 días a 21,4 meses). La duración media fue de 1,8 meses (rango 8 días a +20,9 meses). La hepatitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) de los pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: El tiempo medio de aparición de nefritis fue de 5,1 meses (rango 12 días a 12,8 meses). La duración media fue de 3,3 meses (rango 12 días a +8,9 meses). La nefritis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 (0,1%) de los pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue artralgia y tos.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 2: Eventos adversos ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA y en una mayor incidencia que con ipilimumab (diferencia $\geq 5\%$ entre las ramas [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grado 3]) (KEYNOTE-006)

Evento adverso	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	17	0	7	0
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos $\geq 10\%$ eventos advesos, ninguno fue reportado como Grado 4

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con KEYTRUDA a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

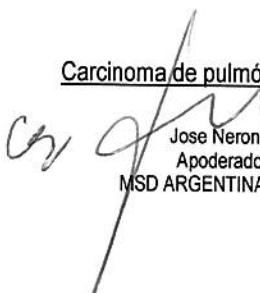
Tabla 3: Eventos adversos relacionados con el tratamiento en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA y en una mayor incidencia que en la rama de Quimioterapia (diferencia $\geq 5\%$ entre las ramas [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Evento adverso	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Desórdenes Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Eritema	13	0	8	0
Desórdenes del metabolismo y la nutrición				
Hiponatremia	11	3	5	1
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos $\geq 10\%$ eventos advesos, ninguno fue reportado como Grade 4 en pacientes recibiendo KEYTRUDA a 2 mg/kg. Hiponatremia fue reportado reportado como Grado 4 en un paciente recibiendo quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar para todas las dosis y entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y en los pacientes que no habían sido tratados previamente con ipilimumab.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportados en al menos 15% de los pacientes) fue tos.

Tabla 4: Eventos adversos ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA y a una incidencia mayor que en la rama de docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento adverso	KEYTRUDA 2 or 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m2 cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	19	1	14	0
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo				
Eritema	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos $\geq 10\%$ eventos advesos, ninguno fue reportado como Grade 4

Cancer de cabeza y cuello

Los eventos adversos ocurridos en pacientes con HNSCC fueron generalmente similares a los ocurridos en pacientes con melanoma o NSCLC

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay información disponible sobre sobredosificación con KEYTRUDA. La dosis máxima tolerable no ha sido determinada. En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron hasta 10 mg/kg mostraron un perfil de seguridad similar a los pacientes que recibieron 2 mg/kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados de cerca por signos y síntomas de reacciones adversas, y se debe aplicar el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Jose Nerone
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver "Posología y administración"

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 vial de 4 ml de solución inyectable.

INFORMACION COMPLETA DE ESTUDIOS CLINICOS

Eficacia y seguridad clínica

Melanoma

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

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA fue investigada en KEYNOTE-006, un estudio Fase III controlado, multicéntrico para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico en pacientes no tratados previamente con ipilimumab y que recibieron uno o ningún tratamiento sistémico previo. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir KEYTRUDA a una dosis de 10 mg/kg cada 2 (n=279) o 3 (n=277) semanas o ipilimumab (n=278). La aleatorización se estratificó por línea de terapia, por el estado ECOG y la expresión del PD-L1. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o aquellos que recibían inmunosupresores; hipersensibilidad severa previa a otro anticuerpo monoclonal; e infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C. No se requirió que los pacientes con mutación de BRAF V600E tuvieran una terapia previa con inhibidores de BRAF.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables y con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que la progresión fue confirmada. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguido de control cada 12 semanas de ahí en adelante.

De los 834 pacientes en KEYNOTE-006, 60% fueron hombres, 44% fueron ≥ 65 años de edad (la mediana fue 62 años [rango 18-89]) y 98% fueron blancos. 66% de los pacientes no tuvieron tratamiento previo con terapias sistémicas, y en consecuencia recibieron la droga en estudio con tratamiento en primera línea, mientras que el 34% tuvo una terapia previa y, en consecuencia recibieron la droga en estudio como tratamiento en segunda línea. 31% tuvo un performance status de ECOG de 1 y 69% un performance status de ECOG de 0. 80% de los pacientes eran PD-L1 positivos (expresión de PD-L1 en la membrana de $\geq 1\%$ de las células dentro de los nidos tumorales según evaluación prospectiva por un ensayo inmunohistoquímico con anticuerpo anti-PD-L1 22C3) y 18% fueron PD-L1 negativos. 65% de los pacientes estaban en el estadio M1c, 32% tuvo la LDH aumentada y 9% tuvo metástasis en cerebro. Se reportaron mutaciones BRAF en 302 (36%) de los pacientes. Entre los pacientes con mutaciones BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF. Las características basales estuvieron bien distribuidas en las distintas ramas del estudio.

El criterio de evaluación primario fue la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) y la Supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), evaluada por radiología integrada y evaluación oncológica (IRO) utilizando los Criterios de


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Los criterios de evaluación secundarios fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta.

La Tabla 5 resume las medidas de eficacia clave y las Figuras 1 y 2 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la OS y la PFS.

Tabla 5: Respuesta a KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo en KEYNOTE-006

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
OS			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Hazard ratio† (95% IC)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	--
p-Value‡	<0.00358	<0.00052	--
Mediana en meses (95% IC)	No alcanzada (NA; NA)	No alcanzada (NA; NA)	No alcanzada (13; NA)
PFS por IRO*			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Hazard ratio† (95% IC)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	--
p-Value‡	<0.00001	<0.00001	--
Mediana en meses (95% IC)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Mejor respuesta global por IRO*			
ORR % (95% IC)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Respuesta completa %	6%	5%	1%
Respuesta parcial %	27%	29%	10%
Duración de la respuesta # por IRO*			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1.4+, 8.1+)	8.3 (1.4+, 8.3)	No alcanzada (1.1+, 7.9+)
% continúan en tratamiento	97%	89%	88%

* IRO = Radiología Independiente más revisión del oncólogo utilizando RECIST 1.1

† Hazard ratio (KEYTRUDA comparado a ipilimumab) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

‡ Basado en el ensayo de rango inicial estratificado

Basado en pacientes con mejor respuesta global confirmada como completa o parcial.

N/A No disponible

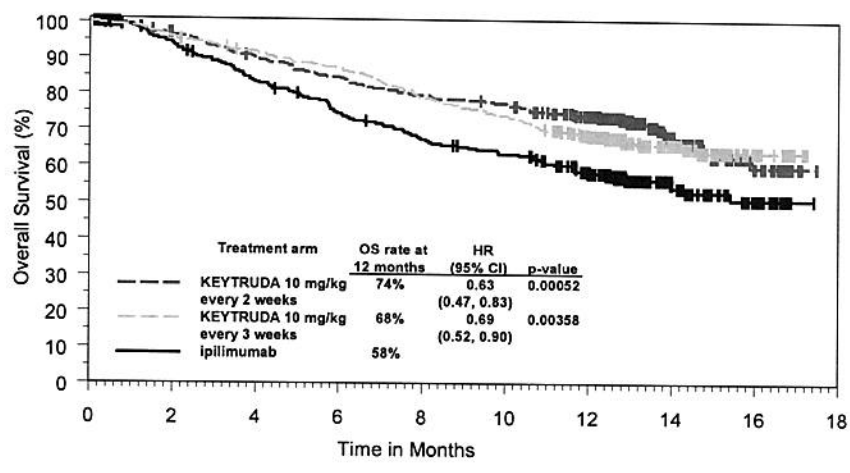
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

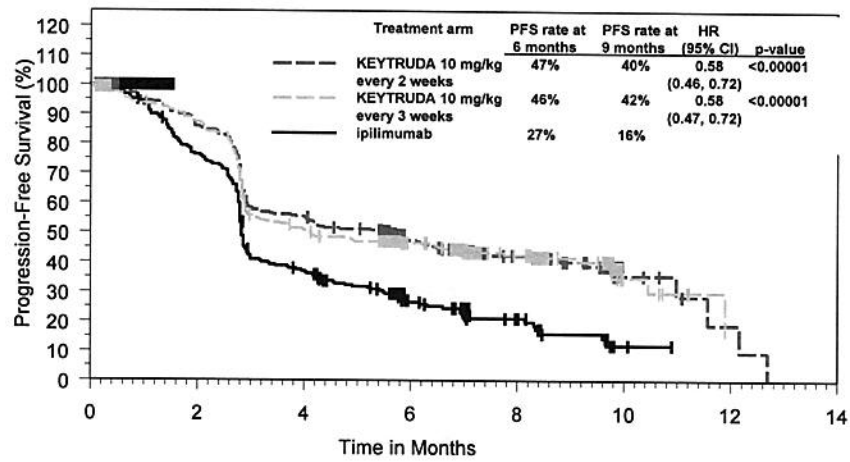


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global por rama de tratamiento en KEYNOTE-006



Number at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Figure 2: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (basada en IRO) por rama de tratamiento en KEYNOTE-006



Number at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14
KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks:	279	231	147	98	49	7	2	0
KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks:	277	235	133	95	53	7	1	1
ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

Análisis de Sub-grupo por mutación BRAF

Se realizó un análisis por subgrupo del KEYNOTE-006 en pacientes con el tipo salvaje de BRAF, pacientes con BRAF mutado con tratamiento previo y pacientes con BRAF mutado sin tratamiento previo. Los Hazard ratios (HRs) de PFS

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



(agrupados KEYTRUDA [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. Ipilimumab) fueron 0,57 (95% IC: 0,45, 0,73) para el tipo salvaje de BRAF, 0,50 (95% IC: 0,32, 0,77) para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo y 0,73 (95% IC: 0,48, 1,11) para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo. Los HRs de OS para el agrupado de KEYTRUDA vs. Ipilimumab fueron 0,61 (95% IC: 0,46, 0,82) para el tipo salvaje de BRAF, 0,69 (95% IC: 0,33, 1,45) para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo, y 0,75 (95% IC: 0,45, 1,26) para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo. ORR para el agrupado de KEYTRUDA vs. Ipilimumab fue 34% vs. 13% para el tipo salvaje de BRAF, 41% vs. 13% para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo, y 21% vs. 6% para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo.

Análisis de Sub-grupo por estado de PD-L1

Se realizó un análisis por subgrupo del KEYNOTE-006 en pacientes que fueron positivos a PD-L1 vs. pacientes que fueron negativos a PD-L1. Los HRs de PFS (agrupados KEYTRUDA [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] vs. Ipilimumab) fueron 0,53 (95% IC: 0,43, 0,65) para pacientes PD-L1 positivos y 0,73 (95% IC: 0,47, 1,11) para pacientes PD-L1 negativos. Los HRs de OS para el agrupado de KEYTRUDA vs. Ipilimumab fueron 0,56 (95% IC: 0,43, 0,73) para los pacientes positivos a PD-L1 y 0,95 (95% IC: 0,56, 1,62) para pacientes PD-L1 negativos

KEYNOTE-002: Estudio clínico controlado en pacientes con melanoma previamente tratados con ipilimumab

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA fue investigada en KEYNOTE-002, un estudio controlado, multicéntrico para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico en pacientes previamente tratados con ipilimumab y con un inhibidor BRAF o MEK (en pacientes que presentaban una mutación positiva de BRAF V600). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir KEYTRUDA a una dosis de 2 (n=180) o 10 mg/Kg (n=181) cada 3 semanas o quimioterapia (n=179), incluyendo dacarbazina, temozolamida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino+paclitaxel). El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o aquellos que recibían inmunosupresores; historial de reacciones adversas severas o con riesgo para la vida con el tratamiento con ipilimumab, definida como toxicidad Grado 4 o Grado 3, que requirió tratamiento con corticoides (dosis de prednisona o equivalente mayor a 10 mg/día) por un período mayor a 12 semanas; hipersensibilidad severa previa a otro anticuerpo monoclonal; historial de neumonitis o enfermedad intersticial de pulmón; Infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C.

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables y con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que la progresión fue confirmada. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguido de control cada 12 semanas de ahí en adelante. Los pacientes en tratamiento con quimioterapia que experimentaron una progresión independientemente verificable de la enfermedad luego de la primera evaluación planificada fueron cruzados para recibir KEYTRUDA a 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas a doble ciego.

De los 540 pacientes en KEYNOTE-002, 61% fueron hombres, 43% fueron ≥ 65 años de edad (la mediana fue 62 años [rango 15-89]) y 98% fueron blancos. 82% de los pacientes estaban en el estadio M1c, 73% tuvieron al menos 2

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



tratamientos previos, y el 32% tuvieron 3 o mas tratamientos previos para melanoma avanzado. 45% tuvo un performance status de ECOG de 1, 40% tuvo la LDH aumentada y 23% tuvo mutación de BRAF. Las características basales estuvieron bien distribuidas en las distintas ramas del estudio.

El criterio de evaluación primario fue la Sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), evaluada por radiología integrada y evaluación oncológica (IRO) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) y la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). Los criterios de evaluación secundarios evaluados por el investigador utilizando los criterios RECIST 1.1 fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta. La Tabla 6 resume las medidas de eficacia clave en pacientes previamente tratados con ipilimumab, y la Figura 3 muestra la curva de Kaplan-Meier para la PFS. Los datos de OS no estaban completos al momento del análisis de la PFS. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis preliminar de OS, que no fue ajustado por el efecto de confusión del cruce de ramas. De los pacientes aleatorizados a la rama de quimioterapia, el 48% fueron cruzados y recibieron subsecuentemente el tratamiento con KEYTRUDA.

cr


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 6: Respuesta a KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable en KEYNOTE-002

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
PFS por IRO*			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Hazard ratio† (95% IC)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	—
p-Value‡	<0.0001	<0.0001	—
Mediana en meses (95% IC)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
Promedio en meses (95% IC) §	5.4 (4.7, 6.0)	5.8 (5.1, 6.4)	3.6 (3.2, 4.1)
PFS por INV¶			
Número (%) de pacientes con evento	122 (68%)	112 (62%)	157 (88%)
Hazard ratio† (95% CI)	0.49 (0.38, 0.62)	0.41 (0.32, 0.52)	—
p-Value‡	<0.0001	<0.0001	—
Mediana en meses (95% IC)	3.7 (2.9, 5.4)	5.4 (3.8, 6.8)	2.6 (2.4, 2.8)
Promedio en meses (95% IC) §	5.8 (5.2, 6.4)	6.5 (5.8, 7.1)	3.7 (3.2, 4.1)
Mejor respuesta global por IRO*			
ORR % (95% IC)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Respuesta completa %	2%	3%	0%
Respuesta parcial %	19%	23%	4%
Duración de la respuesta # por IRO*			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1.4+, 11.5+)	No alcanzada (1.2+, 11.1+)	8.5 (1.6+, 9.5)
% continúan en tratamiento	87%	80%	63%

* IRO = Radiología Independiente más revisión del oncólogo utilizando RECIST 1.1

† Hazard ratio (KEYTRUDA comparado a quimioterapia) basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

‡ Basado en el ensayo de rango inicial estratificado

§ Promedio de tiempo de sobrevida libre de progresión restringido basado en el seguimiento a los 12 meses.

¶ INV = Evaluación del investigado utilizando RECIST 1.1

Basado en pacientes con mejor respuesta global confirmada como completa o parcial.

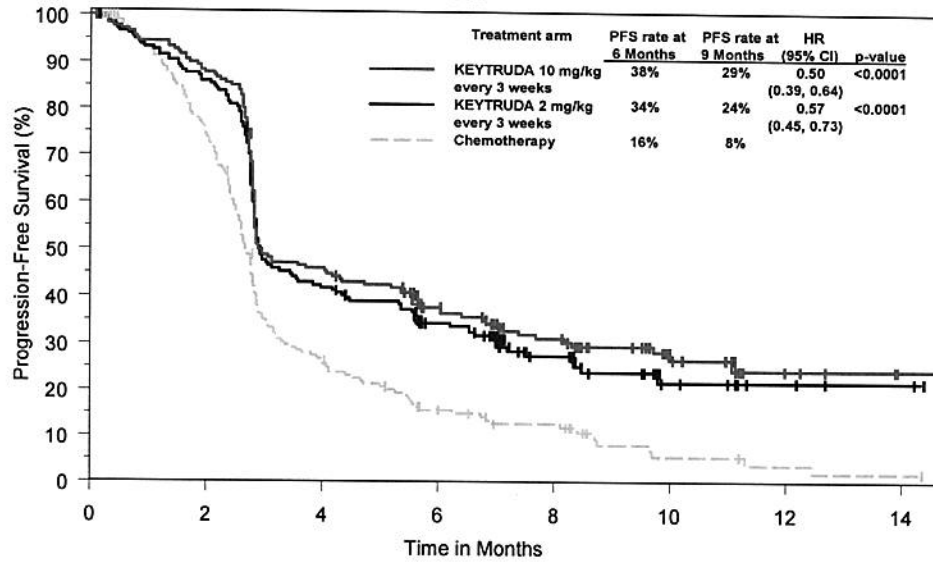
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (basada en IRO) por rama de tratamiento en KEYNOTE-002



Number at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14
KEYTRUDA 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
KEYTRUDA 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Chemotherapy:	179	128	43	22	15	4	2	1

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

También se investigó la eficacia y seguridad de KEYTRUDA en un estudio abierto para el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable. Se evaluó la eficacia en 276 pacientes de 2 cohortes definidos de KEYNOTE-001, que incluyó pacientes que fueron tratados previamente con ipilimumab (y los pacientes que presentaron mutación positiva del BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK) y otro que incluyó pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta que la enfermedad progresara o hasta que la toxicidad se hiciera inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en el tratamiento hasta que la progresión fuera confirmada. Los criterios de exclusión fueron similares a los de KEYNOTE-002.

De los 89 pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA que fueron previamente tratados con ipilimumab, 53% eran hombres, 33% eran ≥65 años de edad con una mediana de 59 años (rango 18-88). Todos excepto 2 pacientes, eran blancos. 84% de los pacientes cursaban en el estadio M1c y 8% tenían historial de metástasis cerebral. 78% de los pacientes tuvo al menos 2 tratamientos previos y 35% tuvo 3 o más tratamientos previos para melanoma avanzado. Se reportaron mutaciones BRAF en el 13% de la población de estudio.

Jose Nerone
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA que no habían recibido ipilimumab, 63% eran hombres, 35% eran ≥65 años de edad con una mediana de 60 años (rango 35-80). Todos excepto 1 eran blancos. 63% de los pacientes cursaban en el estadio M1c y 2% tenía historial de metástasis cerebral. 45% de los pacientes no recibió terapias previas para melanoma. Se reportaron mutaciones BRAF en el 39% de la población de estudio.

El criterio primario de eficacia fue la Tasa de Respuesta Global (ORR, por sus siglas en inglés), según la evaluación por Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). El criterio secundario de eficacia fue la tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés) incluyendo la respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable, la duración de la respuesta, PFS y la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). La respuesta tumoral se evaluó a intervalos de 12 semanas. En la tabla 7 se muestra un resumen de las medidas de eficacia claves en pacientes, con y sin tratamiento previo con ipilimumab, recibiendo KEYTRUDA a la dosis recomendada.

Tabla 7: Respuesta a KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma metastásico o irresecable en KEYNOTE-001

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab n=51
Mejor respuesta global * por IRO†		
ORR %, (95% IC)	25% (16, 35)	33% (21, 48)
Tasa de control de la enfermedad %‡	49%	49%
Respuesta completa	3%	10%
Respuesta parcial	21%	24%
Enfermedad estable	25%	16%
Duración de la respuesta§		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2.8+, 14.3+)	No alcanzada (1.6+, 13.8+)
% continúan en tratamiento	86%¶	82%#
PFS		
Mediana en meses (95% IC)	4.9 (2.8, 8.3)	5.5 (2.8, 14.0)
Tasa de PFS a los 6 meses	43%	50%
OS		
Mediana en meses (95% IC)	No alcanzada (11, no disponible)	No alcanzada (14, no disponible)
Tasa de OS a los 12 meses	60%	72%

* Incluye pacientes sin enfermedad medible a nivel basal por radiología independiente
 † IRO = Radiología independiente más revisión del oncólogo usando criterios RECIST 1.1
 ‡ Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor
 § Basado en pacientes con una respuesta confirmada por revisión independiente, comenzando desde la fecha en que se registró la respuesta por primera vez; n=22 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n=17 para pacientes no tratados previamente con ipilimumab
 ¶ Respondedores fueron seguidos por un mínimo de 12 meses luego del inicio de la terapia
 # Respondedores fueron seguidos por un mínimo de 15 meses luego del inicio de la terapia

Los resultados de los pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y aquellos sin tratamiento previo con ipilimumab (n=52) que recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fueron similares a aquellos que se vieron en pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas.

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

KEYNOTE-010: Estudio controlado en pacientes con NSCLC tratados previamente con quimioterapia

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, aleatorio y controlado. El criterio clave de elegibilidad era el NSCLC avanzado que haya progresado a quimioterapia conteniendo platino, y si correspondía, una terapia blanco para mutaciones ALK o EGFR, y un puntaje de expresión de PD-L1 del tumor de 1% o mayor en una versión de estudio clínico del ensayo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una condición médica que requiere inmunosupresión; o que hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas previas, fueron excluidos. Los pacientes se distribuyeron (1:1:1) para recibir 2 mg/kg (n=344) o 10 mg/kg (n=346) de KEYTRUDA cada 3 semanas o 75 ml/ m² de docetaxel cada 3 semanas (n=343). Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad se haga inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas.

De los 1033 pacientes en KEYNOTE-010, las características basales fueron: edad media 63 años (42% tenían 65 años o mayores); 61% hombres; 72 blancos y 21% asiáticos; y 34 y 66% con un puntaje ECPG de 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad fueron: escamoso (21%) y no escamoso (70%); M1 (91%); metástasis cerebral (15%); y la incidencia de mutaciones genómicas fue EGFR (8%) o ALK (1%). La terapia previa incluyó régimen platino-doublet (100%); los pacientes recibieron una (69%), o dos o más (29%) terapias previas.

Los criterios primarios de eficacia fueron OS y PFS evaluados por un comité de revisión independiente utilizando RECIST 1.1. Los criterios secundarios de eficacia fueron ORR y la duración de la respuesta. La tabla 8 resume las medidas de eficacia para la población ITT completa (TPS_≥1%) y para el sub-grupo de pacientes con TPS_≥50%. Las figuras 4 y 5 muestran las curvas de Kaplan-Meier para la OS (TPS_≥1% y TPS_≥50%).

CS


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

1332



Tabla 8: Respuesta a KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con NSCLC en KEYNOTE-010

Criterio de evaluación	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/ m ² cada 3 semanas
TPS ≥1%			
Número de pacientes	344	346	343
OS			
Número (%) de pacientes con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Hazard ratio* (95% IC)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-Value†	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (95% IC)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
PFS‡			
Número (%) de pacientes con evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-Value†	0.068	0.005	---
Mediana en meses (95% IC)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Tasa de Respuesta Global‡			
ORR %§ (95% IC)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Duración de la respuesta+¶			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (0.7+, 20.1+)	No alcanzada (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
% continúan en tratamiento	73%	72%	34%
TPS ≥50%			
Número de pacientes	139	151	152
OS			
Número (%) de pacientes con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard ratio* (95% IC)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-Value†	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (95% IC)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
PFS‡			
Number (%) of patients with event	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Hazard ratio* (95% IC)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-Value†	<0.001	<0.001	---
Mediana en meses (95% IC)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Tasa de Respuesta Global‡			
ORR %§ (95% IC)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Duración de la respuesta+¶			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (0.7+, 16.8+)	No alcanzada (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
% continúan en tratamiento	76%	75%	33%

* Hazard ratio (KEYTRUDA comparado a docetaxel) basado en un modelo estratificado Cox

† Basado en el ensayo estratificado Log rank

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Todas las respuestas fueron parciales

¶ Basado en pacientes con mayor respuesta global confirmada por respuesta completa o parcial

Incluye 30, 31, y 2 pacientes con respuestas que continúan de 6 meses o más de duración en las ramas KEYTRUDA 2 mg/kg, KEYTRUDA 10 mg/kg, y docetaxel, respectivamente.

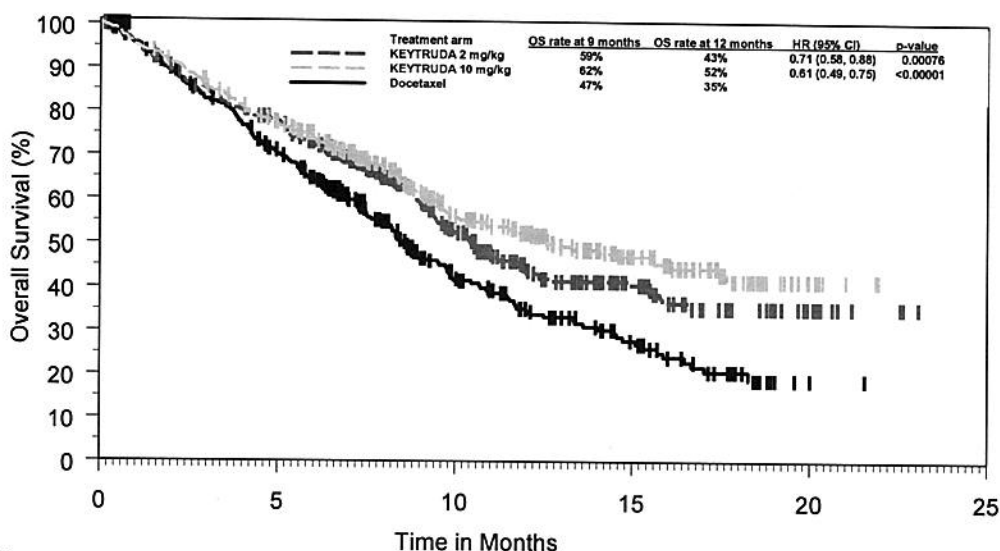
‡ Incluye 22, 24, and 1 pacientes con respuestas que continúan de 6 meses o más de duración en las ramas KEYTRUDA 2 mg/kg, KEYTRUDA 10 mg/kg, y docetaxel, respectivamente


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



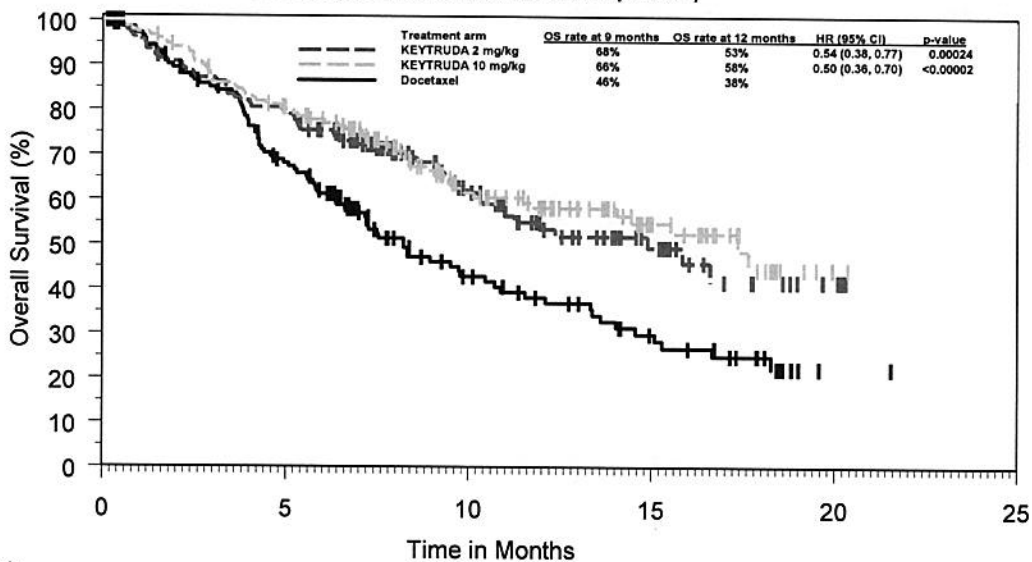

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global por rama de tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%, Intent to Treat Population)



Number at Risk	0	5	10	15	20	25
KEYTRUDA 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global por rama de tratamiento en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 50%, Intent to Treat Population)



Number at Risk	0	5	10	15	20	25
KEYTRUDA 2 mg/kg:	139	110	51	20	3	0
KEYTRUDA 10 mg/kg:	151	115	60	25	1	0
Docetaxel:	152	90	38	19	1	0

Jose Nerone
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Los resultados de eficacia fueron similares para las ramas de KEYTRUDA 2 mg/kg y 10 mg/kg. Los resultados de eficacia para sobrevida global fueron consistentes independientemente de la edad de la muestra de tumor (nuevo vs. Archivo)

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con NSCLC tratados previamente con quimioterapia

También se evaluó la eficacia de KEYTRUDA en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio, dosis comparativa KEYNOTE-001. Los pacientes tenían NSCLC avanzado que era PD-L1 positivo, con progresión de la enfermedad luego de tratamiento con quimioterapia conteniendo platino. Los pacientes con mutaciones genómicas del tumor EGFR o ALK tuvieron progresión a terapias aprobadas para esas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA. El estudio excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes, una condición médica que requiere inmunosupresión; o que hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes se distribuyeron para recibir 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 (n=69) o 3 (n=87) semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad se volvió inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó a la semana 9. Las principales medidas de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) (de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 según evaluación por un centro de revisión ciego independiente) y la duración de la respuesta.

La prevalencia de pacientes con un TPS de expresión de PD-L1 mayor o igual a 50% entre los pacientes investigados retrospectivamente con NSCLC por el test de diagnóstico PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ fue del 26%. Entre los pacientes aleatorizados con muestras de tumor evaluables para expresión PD-L1, 61 tuvieron un TPS de expresión mayor o igual a 50%. Las características basales de la población incluyeron: edad media 60 años (34% tenían 65 o mayores); 615 hombres; 79% blancos; y 34% y 64% con un Status ECOG 0 y 1, respetivamente. Las características de la enfermedad fueron: escamoso y no escamoso (21% y 75%, respectivamente); M1 (98%); metástasis cerebral (11%); y una (25%), dos (31%) o tres o más (44%) terapias previas. El estado de mutaciones entre los pacientes fue: EGFR (10%), ALK (0%), o Kras (16%).

En la tabla 9 se resumen los resultados de eficacia en pacientes con NSCLC tratados con 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en KEYNOTE-001.

CV


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 9: Respuesta a KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en pacientes con NSCLC tratados previamente con un TPS de expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (n=61)

Criterio de evaluación	
Mejor respuesta global *	
ORR %, (95% IC)	43% (30, 56)
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	41%
Duración de la Respuesta[†]	
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2.1+, 13,4+)
% continúan en tratamiento	65% [‡]
Tiempo de Respuesta[†]	
Mediana en meses (rango)	2.1 (1.4, 6.2)
PFS[§]	
Mediana en meses (95% IC)	6.3 (2.1, 10,7)
Tasa PFS a mes 6	53%
OS[§]	
Tasa OS al mes 12	60%

* Basado en todos los pacientes tratados (n=61), con evaluación por revisión independiente y RECIST 1.1

[†] Basado en pacientes (n=26) con una respuesta confirmada por revisión independiente

[‡] Incluye 17 pacientes que continúan con respuesta a los 6 meses o mas

[§] Basado en todos los pacientes tratados (n=61)

NA = no disponible

Resultados similares de ORR se observaron en otro grupo de pacientes (n=25) con TPS mayor o igual a 50% que recibieron KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas en KEYNOTE-001.

Cancer de cabeza y cuello (HNSCC)

KEYNOTE-012: Estudio abierto en pacientes con HNSCC tratados previamente con quimioterapia

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en 192 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico, reclutados en un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto de multi-cohorte (KEYNOTE-012), independientemente del estatus tumoral del Virus de Papiloma Humano (VPH). Se incluyó una cohorte (n=132) independientemente del nivel de expresión de PD-L1 del tumor. Se reportó la eficacia en un subgrupo de 110 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico progresados a tratamiento con quimioterapia con platino y cetuximab, y para un subgrupo de 64 pacientes con HNSCC recurrente y/o metastásico que progresó a tratamiento con quimioterapia con platino, sin haber recibido previamente cetuximab. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o con una condición médica que requiriese inmunosupresión, fueron excluidos.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de la respuesta se realizó cada 8 semanas. La mayor medida de eficacia fue la Tasa de respuesta Global (ORR) de acuerdo con los criterios RECIST 1.1., evaluado por un comité de revisión independiente ciego, y duración de la respuesta.

Entre los 64 pacientes con progresión de la enfermedad luego de quimioterapia conteniendo platino y sin tratamiento previo con cetuximab, las características basales fueron: mediana de edad 60 años (28% 65 años o mayores); 77%

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



hombres; 75% blancos, 20% asiáticos, y 3 % negros; 88% estadio M1; y 33% y 67% con performance status (ECOG) 0 y 1, respectivamente. Treinta y seis por ciento de los pacientes tuvieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

Entre los 110 pacientes con progresión de enfermedad luego de quimioterapia conteniendo platino y cetuximab, las características basales fueron: mediana de edad 60 años (34% 65 años o mayores); 85% hombres; 75% blancos; 14% asiáticos, y 7% negros; 87% estadio M1; y 27% y 73% % performance status (ECOG) 0 y 1, respectivamente. Ocho por ciento de los pacientes tuvieron 2 o más líneas previas de tratamiento.

En la tabla 10 se resumen los resultados de eficacia

Tabla 10 Resultados de eficacia en pacientes con HNSCC

Criterio de evaluación	Tratados previamente con platino sin cetuximab n=64	Tratados previamente con platino y cetuximab n=110
Tasa de respuesta objetiva *		
ORR %, (95% IC)	20% (11, 32)	15% (9,23)
Respuesta completa	5%	4%
Respuesta parcial	16%	11%
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1.8+, 21.8+) [‡]	No alcanzado (2.4+, 18.7+) [†]
% con duración ≥ 6-meses	83% [§]	79% [¶]
Tiempo de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	2.0 (1.6, 11.1) [‡]	3.7 (1.6, 16.7) [†]
PFS*		
Mediana en meses (95% IC)	2.1 (1.9, 3.7)	2 (1.9, 2.1)
Tasa PFS 6-mes	31%	20%
OS*		
Tasa OS 6-mes	70%	53%
Tasa OS 12-mes	46%	34%

* Evaluado por revisión independiente central ciego utilizando RECIST 1.1

† Basado en pacientes (n=16) con respuesta confirmada por revisión independiente.

‡ Basado en pacientes (n=13) con respuesta confirmada por revisión independiente.

§ Basado en estimaciones Kaplan-Meier, incluye 10 pacientes con respuestas de 6 meses o mayores, incluyendo 3 pacientes con respuestas de 12 meses o mayores.

¶ Basado en estimaciones Kaplan-Meier, incluye 11 pacientes con respuestas de 6 meses o mayores, incluyendo 1 pacientes con respuestas de 12 meses o mayores.

Hubo respuestas objetivas en pacientes independientemente del estatus de VPH del tumor.

Immunogenicidad

En los estudios clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 20 (1,7%) de los 1149 pacientes evaluables resultó positivo a los anticuerpos contra pembrolizumab durante el tratamiento con KEYTRUDA. No se halló evidencia de una farmacocinética o perfil de seguridad alterados por el desarrollo de anticuerpos anti-pembrolizumab.

.MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Cr

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y
NO SE PUEDE REPETIR SIN UNA NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.850

Fabricado por: **MSD Ireland (Carlow)**, Dublin Rd., Carlow, County Carlow, Irlanda

FABRICADO EN IRLANDA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

KEYTRUDA se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

Última revisión ANMAT:

ay

3475-ARG-2016-013601


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

-13329



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
KEYTRUDA®
Pembrolizumab 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
Solución para infusión – Vía intravenosa
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Sírvase leer esta información con detenimiento antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta. Alguna información puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a Usted. No lo administre a ninguna otra persona

1. ¿POR QUÉ MI MÉDICO ME INDICÓ KEYTRUDA?

KEYTRUDA se utiliza para tratar

- un tipo de cáncer de piel llamado melanoma
- un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Un tipo de cáncer de cabeza y cuello llamado carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

KEYTRUDA se administra cuando el cáncer se ha esparcido o no puede ser removido quirúrgicamente.

KEYTRUDA trabaja ayudando al sistema inmune a combatir el cáncer.

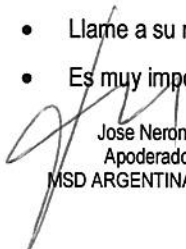
2. ¿CÓMO SE ADMINISTRA KEYTRUDA?

- Su médico le administrará KEYTRUDA por vía intravenosa por alrededor de 30 minutos.
- A la mayoría de la gente se administra KEYTRUDA cada 3 semanas.
- Su médico decidirá cuantos tratamientos necesita.



2.1 ¿Qué pasa si pierdo una dosis de KEYTRUDA?

- Llame a su médico inmediatamente para reprogramar la cita.
- Es muy importante que Usted no pierda ninguna dosis de la medicación.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



3. ¿QUÉ DEBO SABER ANTES O MIENTRAS RECIBA KEYTRUDA?

3.1 ¿Quién no debe recibir KEYTRUDA?

Usted no debe recibir KEYTRUDA si es alérgico a pembrolizumab o alguno de los otros ingredientes de KEYTRUDA.

3.2 ¿Qué debo contarle a mi médico antes o mientras esté recibiendo KEYTRUDA?

Antes de tomar KEYTRUDA, dígame a su médico si Usted:

- Tiene una enfermedad del sistema inmune como colitis ulcerativa de Crohn, colitis ulcerativa o lupus
- Tuvo un trasplante de órgano (como trasplante de riñón)
- Tiene neumonía o hinchazón en los pulmones (llamada neumonitis)
- Tiene daño hepático

3.3 Embarazo

- Si está o cree estar embarazada, o planea estarlo, consulte con su médico.
- KEYTRUDA puede causar daño o muerte al feto.
- Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté siendo tratado con KEYTRUDA y por lo menos por 4 meses.

3.4 Lactancia

- Consulte con su médico si está amamantando.
- No amamante mientras esté tomando KEYTRUDA.

3.5 Niños

KEYTRUDA no debe ser utilizado por niños menores de 18 años de edad hasta que no haya más información disponible.

3.6 Puedo recibir KEYTRUDA con otros medicamentos, suplementos dietarios, productos herbales o comida?


Consulte con su médico

- Sobre cualquier otro medicamento que esté tomando, incluyendo medicamentos bajo receta, de venta libre., vitaminas y suplementos herbales.
- Si toma otros medicamentos que debilitan el sistema inmune. Por ejemplo: esteroides, como la prednisona.

4. ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDE CAUSAR KEYTRUDA?

Quando usted tome KEYTRUDA, puede tener algunos efectos adversos serios.

Usted puede experimentar más de un efecto adverso al mismo tiempo


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas, llame o vea a su médico inmediatamente.

- **Signos y síntomas de problemas en los pulmones**

- Falta de aliento
- Dolor en el pecho
- Tos

- **Signos y síntomas de problemas intestinales**

- diarrea o más evacuaciones de lo normal
- Sus heces son de color negro, alquitranadas, pegajosas o tienen sangre o moco.
- Sensibilidad o dolor de estómago severo

- **Signos y síntomas de problemas hepáticos**

- náusea o vómitos
- pérdida del apetito
- dolor en el lado derecho del estómago
- piel amarilla
- la parte blanca del ojo se ve amarilla
- orina oscura
- sangra o le salen moretones más fácilmente de lo normal

- **Signos y síntomas de problemas renales**

- Cambios en la cantidad o el color de la orina

- **Signos y síntomas de problemas hormonales (especialmente de tiroides, pituitaria, y adrenal)**

- Latidos rápidos
- Pérdida de peso
- Aumento de la sudoración
- Ganancia de peso
- Pérdida de cabello
- Sensación de frío
- constipación
- la voz se vuelve más profunda
- Dolores musculares
- Mareos o desmayos
- Cefaléas que no desaparecen o dolor de cabeza inusual


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



- **Signos y síntomas de problemas con el azúcar en la sangre**
 - Mayor apetito o sed
 - Necesidad mas frecuente de orinar
 - Pérdida de peso

- **Signos y síntomas de problemas en otros órganos:**
 - Erupción
 - Dolor o debilidad muscular
 - Cambios en la visión
 - Inflamación del páncreas

- **Signos y síntomas de reacción a la infusión intravenosa:**
 - Falta de aliento
 - Picazón o erupción
 - Mareos
 - fiebre

El evento adverso más común:

- Picazón

Pueden ocurrir eventos adversos menos comunes.

Su médico también puede indicarle estudios de sangre para detectar eventos adversos.

KEYTRUDA puede causar otros eventos adversos que no se nombran en este prospecto. Para más información, consulte a su médico.

Si Usted tiene algún otro evento adverso que le molesta o no desaparece, consulte con su médico.

5. ¿QUÉ ES KEYTRUDA?

KEYTRUDA (pembrolizumab) contiene: 100 mg de pembrolizumab (ingrediente activo) y L-histidina, Polisorbato 80 y Sacarosa (excipientes)

KEYTRUDA (pembrolizumab) está disponible como: Estuche conteniendo 1 vial de solución inyectable.

6. ¿CÓMO DEBO GUARDAR KEYTRUDA?

Conservar entre 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

13329



7. ¿CÓMO PUEDO APRENDER MAS SOBRE KEYTRUDA?

Para más información consulte con su médico.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y
NO SE PUEDE REPETIR SIN UNA NUEVA RECETA.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez el: Julio 2016

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Fabricado por: **MSD Ireland (Carlow)**, Dublin Rd., Carlow, County Carlow, Irlanda.

FABRICADO EN IRLANDA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.850

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

KEYTRUDA se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

S-CCPPI-MK3475-IV-072016


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.