



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12910-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 26 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-016434-17-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016434-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION, PEMBROLIZUMAB 100 mg/4 ml (25 mg/ml); aprobada por Certificado N° 57.850.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION, PEMBROLIZUMAB 100 mg/4 ml (25 mg/ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo anterior, las nuevas indicaciones que se agregan que se detallan a continuación: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC): Keytruda está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC (por sus siglas en inglés) metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) determinado por un test validado, sin las anormalidades genómicas EGFR o ALK. Keytruda está indicado como agente único en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PDL-1 (TPS  $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones genómicas del EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir Keytruda. – Keytruda en combinación con pemetrexed y carboplatino está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCL no escamoso metastásico (indicación aprobada bajo condiciones especiales). – Cáncer de cabeza y cuello: Keytruda 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 basada en platino.- Carcinoma Hodgkin clásico: Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) por sus siglas en inglés refractario o que hayan recaído a tres o más líneas de tratamiento previas (indicación aprobada bajo condiciones especiales).- Carcinoma Urotelial: Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no apto para recibir quimioterapia basada en platino (indicación aprobada bajo condiciones especiales).- Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recaído durante o después de quimioterapia basada en platino y dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante y adyuvante con quimioterapia basada en platino, además de las ya aprobadas.

ARTICULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.850, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016434-17-5

Jfs

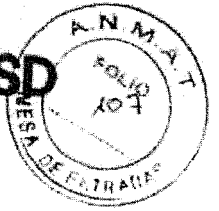
Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.26 18:12:17 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR  
KEYTRUDA®**

**Pembrolizumab 100 mg/4 ml (25 mg/ml)**  
Solución para infusión – Vía intravenosa  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**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:**

**Melanoma**

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

**Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC)**

KEYTRUDA está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC (por sus siglas en inglés) metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) determinado por un test validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK (Ver Estudios Clínicos).

KEYTRUDA está indicado como agente único en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones genómicas EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir KEYTRUDA (Ver Estudios Clínicos).

KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y carboplatino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico (Ver Estudios Clínicos). [Indicación aprobada bajo condiciones especiales].

**Cáncer de cabeza y cuello**

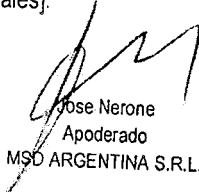
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (HNSCC, por sus siglas en inglés) que progresaron a quimioterapia basada en platino (Ver Estudios Clínicos).

**Linfoma Hodgkin Clásico**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) refractario o que hayan recaído a tres o más líneas de tratamiento previas (Ver "Estudios Clínicos"). [Indicación aprobada bajo condiciones especiales].

**Carcinoma Urotelial**

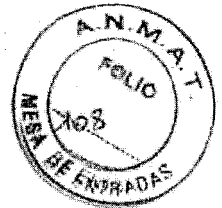
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no aptos para recibir quimioterapia basada en platino (Ver "Estudios Clínicos"). [Indicación aprobada bajo condiciones especiales].

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 1 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recaído durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino (Ver "Estudios Clínicos")

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

#### Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en los linfocitos T inhibe la proliferación de células T y producción de citoquinas. Se produce una sobre-expresión de ligandos de PD-1 en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T de los tumores.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumor en ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

#### Farmacodinamia

Basado en la relación de eficacia y seguridad dosis/exposición, no existen diferencias clínicamente significativas en eficacia y seguridad entre las dosis de pembrolizumab de 200 mg u 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó utilizando una población de 2841 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas o de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas. La depuración de pembrolizumab (CL) es aproximadamente 20% menor [media geométrica, 212 ml/día (46%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [267 ml/día (43,1%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es 6.1 l (21%) y para la vida media terminal (t<sub>1/2</sub>) es de 23 días (30%).

Las concentraciones en estado estacionario de pembrolizumab se alcanzaron a las 19 semanas de la administración de dosis repetidas con un régimen de cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,2 veces. La concentración máxima (C<sub>máx.</sub>), concentración mínima (C<sub>min.</sub>) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estacionario (AUC<sub>ss</sub>) de pembrolizumab aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones específicas: Los siguientes factores no tuvieron efectos de importancia clínica sobre el CL de pembrolizumab: edad (rango de 15 a 94 años), género, raza (94% de raza blanca), insuficiencia renal (eGFR mayor o igual que 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual que el límite superior normal (LSN) y ASAT mayor que LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces ULN y cualquier ASAT) o carga tumoral. No se cuenta con información suficiente para determinar si existen diferencias clínicamente importantes en el CL de pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

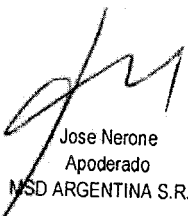
#### Selección de pacientes para el tratamiento de NSCLC

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento de NSCLC metastásico con KEYTRUDA como agente único en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 (Ver Estudios Clínicos).

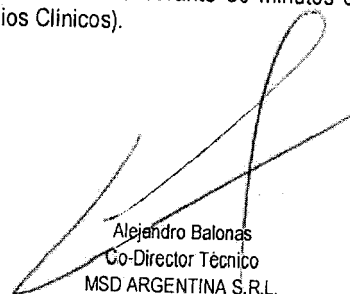
#### Dosis recomendada para melanoma

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Ver Estudios Clínicos).

#### Dosis recomendada para NSCLC

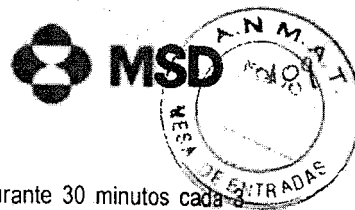
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
Página 2 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (Ver Estudios Clínicos).

Quando se administra KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, KEYTRUDA debe administrarse antes de la quimioterapia, si se administra el mismo día (Ver Estudios Clínicos).  
Ver también la Información para prescripción de pemetrexed y carboplatino.

**Dosis recomendada para HNSCC**

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (Ver Estudios Clínicos).

**Dosis recomendada para cHL**

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (Ver Estudios Clínicos).

La dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg), administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

**Dosis recomendada para Carcinoma Urotelial**

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrados por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (Ver Estudios Clínicos).

**Modificación de dosis**

Suspender KEYTRUDA en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Colitis grado 2 o 3 (ver Advertencias y Precauciones)
- Endocrinopatías grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad hematológica grado 4 en pacientes cHL
- Nefritis grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Aspartato aminotransferasa (ASAT) o alanina aminotransferasa (ALAT) mayor a 3 y hasta 5 veces sobre el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total mayor a 1.5 y hasta 3 veces el LSN
- Cualquier otra reacción adversa grave o grado 3 relacionada con el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones)

Reanudar la administración de KEYTRUDA en pacientes cuyas reacciones adversas se reponen a Grado 0-1.

Suspender de forma permanente el uso de KEYTRUDA en cualquiera de los siguientes casos:

- Cualquier reacción adversa potencialmente mortal (excluidas las endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal o toxicidad hematológica en pacientes con cHL)
- Neumonitis de grado 3 o 4 o neumonitis recurrente con una gravedad de Grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Nefritis grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- ASAT o ALAT 5 veces mayor a la LSN o bilirrubina total 3 veces mayor a la LSN

En el caso de los pacientes con metástasis hepática que empiezan el tratamiento con ASAT o ALAT de Grado 2 si ASAT o ALAT aumenta en un porcentaje mayor o igual al 50% con respecto a la basal, y dura por lo menos 1 semana

- Reacciones relacionadas con la infusión grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

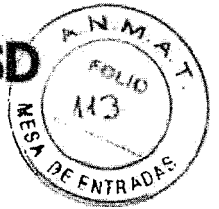
Página 3 de 34

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO – INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



MSD



### Reacciones relacionadas con la infusión

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, las cuales se reportaron en 6 (0,2%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo contracturas musculares, escalofríos, respiración sibilante, prurito, rubefacción, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. En caso de producirse reacciones relacionadas con la infusión grave (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4), detener la infusión y suspender en forma permanente el uso de KEYTRUDA (Ver Posología y Forma de Administración).

### Complicaciones de HSCT aloténico luego de KEYTRUDA

Las complicaciones de mecanismo inmunológico, incluyendo eventos fatales, ocurrieron en pacientes que se sometieron a trasplante aloténico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) después de ser tratados con KEYTRUDA. De los 23 pacientes con cHL que procedieron al HSCT aloténico después del tratamiento con KEYTRUDA en cualquier estudio, 6 pacientes (26%) desarrollaron enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), uno de los cuales fue mortal y 2 pacientes (9%) desarrollaron enfermedad veno-oclusiva hepática grave (VOD, por sus siglas en inglés) después de un condicionamiento de intensidad reducida, uno de los cuales fue fatal. También se han notificado casos de GVHD hiperaguda mortal después de HSCT aloténico en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueante del receptor PD-1 antes del trasplante. Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar del tratamiento intermedio entre el bloqueo PD-1 y el HSCT aloténico. Seguir de cerca a los pacientes para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiera esteroides, VOD hepática y otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico e intervenir rápidamente.

### Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales vinculan la vía de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmunológica materna al tejido fetal. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA (Ver Uso en poblaciones especiales).

### USO EN POBLACIONES ESPECIALES

#### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los modelos animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de tolerancia inmunológica materna al tejido fetal (Ver la sección datos).

Se sabe que las IgG4 (inmunoglobulinas) humanas atraviesan la placenta; por lo tanto, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se cuenta con datos de seres humanos que informen acerca de riesgo de toxicidad embriofetal. Evaluar a las mujeres embarazadas en relación con el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos de América, el riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados es del 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios sobre reproducción animal con KEYTRUDA para evaluar su efecto sobre la reproducción y desarrollo fetal, pero se proporcionó una evaluación de los efectos sobre la reproducción. Una función central de la vía de PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunológica materna hacia el feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia hacia el feto y resulta en un aumento de pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar KEYTRUDA durante el embarazo incluyen el aumento de la tasa de aborto o parto de feto muerto. Tal como se informa en la literatura médica, no se produjeron malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1 en las crías de estos animales; sin

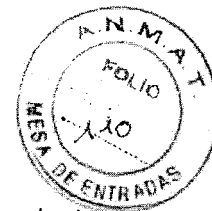
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 7 de 34

4F-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



- Reacciones adversas grado 2 o 3 persistentes (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) que no revierten a grado 0-1 dentro de las 12 semanas luego de la última dosis de KEYTRUDA
- Cualquier otra reacción adversa grave o grado 3 relacionada con el tratamiento que se reitere (ver Advertencias y Precauciones)

#### Preparación y administración

- Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas y cambio de color antes de la administración. La solución es transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir KEYTRUDA antes de la administración intravenosa.
- Extraer el volumen requerido del (de los) vial(es) de KEYTRUDA y transferirlo(s) a una bolsa de solución intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0.9% (USP) o dextrosa al 5% (USP). Mezclar la solución diluida suavemente por inversión. La concentración final de la solución diluida se debe encontrar entre 1 mg/ml y 10 mg/ml.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

#### Almacenamiento de la solución diluida

El producto no contiene conservantes.

Almacenar la solución diluida de KEYTRUDA 100 mg/4ml bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- A temperatura ambiente durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la bolsa IV y la duración de la infusión.
- Entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución. Si se refrigera, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración.
- No congelar

#### Administración

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una guía de administración parenteral que contenga un filtro en línea o adicional, de 0.2 micrones a 5 micrones, con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía de infusión

#### CONTRAINDICACIONES:

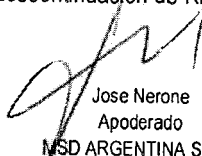
Ninguna

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

##### Neumonitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar neumonitis de mecanismo inmunológico, incluyendo casos fatales. Monitorear a los pacientes para detectar señales de neumonitis. Evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis mediante radiografías y administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente, seguida de una disminución progresiva) para neumonitis de Grado 2 o mayor. Suspender el uso de KEYTRUDA para casos de neumonitis moderada (Grado 2) y suspender en forma permanente el uso de KEYTRUDA para casos de neumonitis grave (Grado 3), potencialmente mortal (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2)(Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó neumonitis en 94 (3.4%) de 2799 pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo neumonitis de Grado 1 (0.8%), Grado 2 (1.3%), Grado 3 (0.9%), Grado 4 (0.3%) y Grado 5 (0.1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 2 días a 19,3 meses) y la duración media fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 17,2+ meses). Sesenta y tres (67%) de los 94 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos: 50 de los 63 recibieron corticosteroides en dosis altas durante una duración mediana de 8 días (rango: 1 día a 10,1 meses), seguidos de una disminución progresiva de los corticosteroides. La neumonitis se produjo de una manera más frecuente en los pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (6,9%) que en los pacientes que no recibieron irradiación torácica previa (2,9%). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 (59%) de los 94 pacientes.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

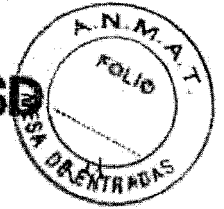
IF-2017-34382326-APN DERM#ANMAT  
Página 4 de 34



**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



**Colitis de mecanismo inmunológico**

KEYTRUDA puede causar colitis de mecanismo inmunológico. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente, seguida de una disminución gradual) en caso de colitis de Grado 2 o mayor. Suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3), y discontinuar de forma permanente el uso de KEYTRUDA en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó colitis en 48 (1,7%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo colitis de Grado 2 (0,4%), Grado 3 (1,1%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,5 meses (rango: 10 días a 16,2 meses) y la duración mediana fue de 1,3 meses (rango: 1 día a 8,7+ meses). Treinta y tres (69%) de los 48 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 27 de los 33 requirieron corticosteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 7 días (rango: 1 día a 5,3 meses) seguidos de una disminución progresiva de corticosteroides. La colitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 (85%) de los 48 pacientes.

**Hepatitis de mecanismo inmunológico**

KEYTRUDA puede causar hepatitis de mecanismo inmunológico. Monitorear a los pacientes por cambios en la función hepática. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día [para hepatitis de Grado 2] y de 1 a 2 mg/kg/día [para hepatitis de Grado 3 o mayor] de prednisona o un equivalente, seguida de una disminución progresiva) y, según la gravedad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender el uso de KEYTRUDA (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó hepatitis en 19 (0,7%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hepatitis de Grado 2 (0,1%), Grado 3 (0,4%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano de inicio fue 1,3 meses (rango: 8 días a 21,4 meses) y la duración mediana fue de 1,8 meses (rango: 8 días a 20,9+ meses). Trece (68%) de los 19 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 12 de los 13 recibieron corticosteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 5 días (rango: 1 a 26 días), seguidos de una disminución progresiva de corticosteroides. La hepatitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 (79%) de los 19 pacientes.

**Endocrinopatías de mecanismo inmunológico**

*Hipofisitis*

KEYTRUDA puede causar hipofisitis. Monitorear los signos y síntomas de hipofisitis (incluidos el hipopituitarismo y la insuficiencia suprarrenal). Administrar corticosteroides y terapias de reemplazo hormonal según las indicaciones clínicas. Suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) y suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipofisitis grave (Grado 3) o hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4) (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó hipofisitis en 17 (0,6%) de 2799 pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo hipofisitis de Grado 2 (0,2%), Grado 3 (0,3%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 1 día a 11,9 meses) y la duración mediana fue de 4,7 meses (rango: 8+ días a 12,7+ meses). Dieciséis (94%) de los 17 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 6 de los 16 recibieron corticosteroides en dosis altas. La hipofisitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 (41%) de los 17 pacientes.

*Desórdenes tiroideos*

KEYTRUDA puede causar trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis. Monitorear a los pacientes por cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, en forma periódica durante el tratamiento y según se indique, en función de una evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. Administrar terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo y manejar el hipertiroidismo con tiamidas y se beta-bloqueantes, según sea necesario. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4) (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

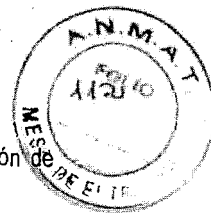
Se reportó hipertiroidismo en 96 (3,4%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipertiroidismo de Grado 2 (0,8%) y de Grado 3 (0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 21,9 meses) y la

Jose Neroné  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 5 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



duración mediana fue de 2,1 meses (rango: 3 días a 15,0+ meses). El hipertiroidismo dio lugar a la suspensión de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 (74%) de los 96 pacientes.

Se reportó hipotiroidismo en 237 (8,5%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipotiroidismo de Grado 2 (6,2%) y de Grado 3 (0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 18,9 meses) y la duración mediana no fue alcanzada (rango: 2 días a 27,7+ meses). El hipotiroidismo dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0,1%) paciente. El hipotiroidismo resolvió en 48 (20%) de los 237 pacientes. La incidencia de aparición de nuevo hipotiroidismo o agudizado fue mayor en los pacientes con HNSCC, ocurriendo en 28 (15%) de 192 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipotiroidismo de Grado 3 (0,5%). De estos 28 pacientes, 15 no tenían antecedentes previos de hipotiroidismo.

Se reportó tiroiditis en 16 (0,6%) de los 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo tiroiditis de Grado 2 (0,3%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 1,2 meses (rango: 0,5 a 3,5 meses).

#### *Diabetes mellitus tipo 1*

KEYTRUDA puede causar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, que se ha reportado en 6 (0,2%) de los 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA y administrar hipoglucemiantes en pacientes con hiperglucemia grave (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

#### **Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico**

KEYTRUDA puede causar nefritis de mecanismo inmunológico. Monitorear a los pacientes por cambios en la función renal. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente, seguido por una disminución progresiva) en caso de nefritis de Grado 2 o mayor. Suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuarlo en forma permanente en caso de nefritis grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4) (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

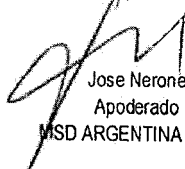
Se reportó nefritis en 9 (0,3%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo nefritis de Grado 2 (0,1%), Grado 3 (0,1%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano para el inicio fue de 5,1 meses (rango: 12 días a 12,8 meses) y la duración mediana fue de 3,3 meses (rango: 12 días a 8,9+ meses). Ocho (89%) de los 9 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 7 de los 8 recibieron corticosteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 15 días (rango: 3 días a 4,0 meses) seguidos de una disminución progresiva del corticosteroides. La nefritis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 (0,1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 (56%) de los 9 pacientes

#### **Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico**

KEYTRUDA puede producir otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente importantes. Estas reacciones de mecanismo inmunológico pueden implicar cualquier sistema de órganos.

En el caso de sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, procurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. Según la gravedad de la reacción adversa, suspender el uso de KEYTRUDA y administrar corticosteroides. En el momento en que se observe una mejora a Grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual del corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. En función de datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Volver a administrar KEYTRUDA cuando la reacción adversa de mecanismo inmunológico se mantuviera en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticosteroides. Discontinuar de forma permanente el uso de KEYTRUDA en caso de cualquier reacción adversa grave o de Grado 3 de mecanismo inmunológico que sea recurrente y en caso de cualquier reacción adversa de mecanismo inmunológico potencialmente mortal (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

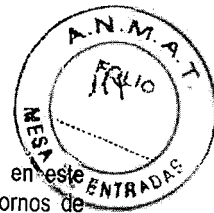
Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los 2799 pacientes tratados con KEYTRUDA: artritis (1,5%), dermatitis exfoliativa, penfigoide buloso, erupción cutánea (1,4%), uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, vasculitis, pancreatitis, anemia hemolítica y convulsiones parciales que aparecieron en un paciente con focos inflamatorios en el parénquima cerebral. Adicionalmente, se han reportado en otros estudios clínicos, incluyendo cHL, y en el uso post-comercialización, mielitis y miocarditis.

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

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
Página 6 de 34



embargo, han ocurrido trastornos de mecanismo inmunológico en ratones con PD-1 bloqueado. Con base en este mecanismo de acción, la exposición fetal a pembrolizumab puede incrementar el riesgo de desarrollar trastornos de mecanismo inmunológico o de alterar la respuesta inmunitaria normal.

### Lactancia

#### Resumen de riesgos

No se sabe si KEYTRUDA se excreta a través de la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de KEYTRUDA en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, instruir a las mujeres que descontinúen la lactancia durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final.

### Mujeres y hombres en edad reproductiva

#### Anticoncepción

Basado en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (Ver Advertencias y Precauciones de Uso, y Uso en Poblaciones Especiales). Informar a las mujeres en edad reproductiva que deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

#### Uso pediátrico

Existe poca experiencia en pacientes pediátricos. KEYTRUDA se evaluó en un estudio de 40 pacientes pediátricos con melanoma avanzado, tumores sólidos avanzados, refractarios o recaídos, PD-L1 positivos o linfomas; 2 de los 40 tenían neoplasias malignas hematológicas, 1 de las cuales tenía cHL. La mediana de edad fue de 13 años (rango: 2 a 18 años), e incluyó 16 niños (de 2 años a menos de 12 años) y 24 adolescentes (de 12 a 18 años). KEYTRUDA se administró a la dosis recomendada de 2 mg / kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados por una mediana de 43 días (1-414 días), con 24 pacientes (60%) recibiendo tratamiento durante 42 días o más.

La eficacia para los pacientes pediátricos se extrapola a partir de los resultados en la población adulta de cHL (ver Información Clínica Completa). El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos tratados con pembrolizumab; Las toxicidades que ocurrieron a una tasa más alta ( $\geq 15\%$  de diferencia) en pacientes pediátricos en comparación con adultos menores de 65 años de edad fueron: fatiga (45%), vómitos (38%), dolor abdominal (28%), hipertransaminasemia (28%) e hiponatremia (18%).

Las concentraciones de pembrolizumab fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos con el mismo nivel de dosis de 2 mg / kg cada 3 semanas.

#### Uso geriátrico

De los 43991 pacientes con melanoma, NSCLC, HNSCC, cHL o carcinoma urotelial tratados con KEYTRUDA en los estudios clínicos, el 46% tenía 65 años de edad y más, y el 16% tenía 75 años y más. No se han informado diferencias globales en la seguridad y eficacia entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

### TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para analizar el potencial de pembrolizumab para la carcinogenicidad o genotoxicidad.

No se han realizado estudios de fertilidad con pembrolizumab. En estudios de toxicología, con dosis repetidas, de 1 mes y 6 meses de duración realizados en monos, no se determinaron efectos notables en los órganos reproductivos de los machos y las hembras; sin embargo, la mayoría de los animales en estos estudios no se encontraban sexualmente maduros.

#### Toxicología y/o farmacología animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1 dio lugar a un aumento de la gravedad de algunas infecciones y mejoras de las respuestas inflamatorias. Los ratones con PD-1 bloqueado infectados con *M. tuberculosis* muestran una disminución marcada de la supervivencia en comparación con los controles de tipo salvaje, lo cual tuvo correlación con el aumento de la proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. Asimismo, los

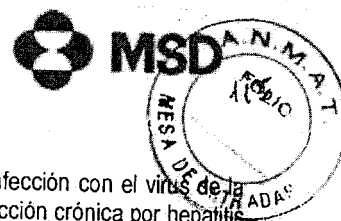
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN DERM#ANMAT  
Página 8 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



ratones con PD-1 bloqueado han mostrado también una disminución de la sobrevida tras la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LMCV). La administración de pembrolizumab en chimpancés con infección crónica por hepatitis B de origen natural hizo que dos de cuatro animales presentaran aumentos significativos en los niveles de ALAT, ASAT y GGT en suero, que persistieron durante al menos 1 mes después de la suspensión de pembrolizumab.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Neumonitis de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Colitis de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Hepatitis de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Endocrinopatías de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones de uso).
- Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones de uso)

**Experiencia en Estudios Clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KEYTRUDA en 2799 pacientes que participaron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se enroló a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC y un estudio de un solo grupo (KEYNOTE-001) en el que se enrolaron a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además, estos datos reflejan la exposición a KEYTRUDA en un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples (KEYNOTE-012) en el que se enrolaron a 192 pacientes con HNSCC y 241 pacientes con cHL en dos estudios clínicos no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087). En todos los estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes, el 41% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Los datos que se presentan en esta sección se obtuvieron en cinco estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-021 y KEYNOTE-45), en los que se administró KEYTRUDA en 912 pacientes con melanoma, 741 pacientes con NSCLC y 542 pacientes con carcinoma urotelial, y en tres estudios no aleatorizados, abiertos (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087 y KEYNOTE-52), en los que se administró KEYTRUDA a 192 pacientes con HNSCC, 210 pacientes con cHL y 370 pacientes con carcinoma urotelial. En estos estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

**Melanoma**

**Melanoma sin tratamiento previo con ipilimumab**

La seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que no habían recibido previamente ipilimumab y que habían recibido no más de una terapia sistémica previa se investigó en el Estudio KEYNOTE-006. El KEYNOTE-006 fue un estudio multicéntrico, abierto, comparativo, en el que los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) y recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=278) o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=277) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en 4 dosis, a menos que fuera discontinuado antes debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable (n=256) (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera el uso de corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o infección activa que requiriera terapia, especialmente VIH o hepatitis B o C, no fueron admitidos.

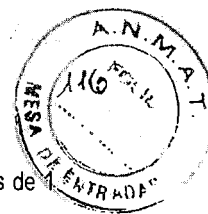
La duración mediana de la exposición fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 11,0 meses) para KEYTRUDA y similar en ambos grupos de tratamiento. Cincuenta y uno y 46% de los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 semanas,

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 9 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



respectivamente, durante  $\geq 6$  meses. Ningún paciente de cualquiera de los grupos recibió tratamiento durante más de un año.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 18 a 89 años), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 32% presentaba un valor elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) basal, el 65% presentaba enfermedad en estadio M1c, el 9% con antecedentes de metástasis cerebral y aproximadamente el 36% había sido tratado con terapia sistémica que incluía un inhibidor del BRAF (15%), quimioterapia (13%) e inmunoterapia (6%).

En el KEYNOTE-006, el perfil de reacciones adversas fue similar para los cronogramas de cada 2 semanas y cada 3 semanas; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=555) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 9% de pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA en más de un paciente fueron colitis (1,4%), hepatitis autoinmune (0,7%), reacción alérgica (0,4%), polineuropatía (0,4%) e insuficiencia cardíaca (0,4%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 21% de los pacientes; la más común ( $\geq 1\%$ ) fue diarrea (2,5%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas al menos en el 20% de pacientes) fueron fatiga y diarrea. Las Tabla 1 y Tabla 2 presentan un resumen de la incidencia de reacciones adversas seleccionadas y anomalías en los resultados de laboratorio que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

**Tabla 1: Reacciones adversas seleccionadas\* que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA KEYNOTE-006**

Reacción adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab n=256	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga	28	0,9	28	3,1
<b>Trastornos de tejidos de la piel y subcutáneos</b>				
Erupción††	24	0,2	23	1,2
Vitiligo§	13	0	2	0
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	18	0,4	10	1,2
Dolor de espalda	12	0,9	7	0,8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos	17	0	7	0,4
Disnea	11	0,9	7	0,8
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	16	0,5	14	0,8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	14	0,2	14	0,8

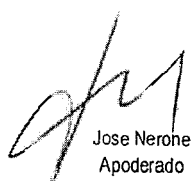

\* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia en el grupo de ipilimumab

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

†† Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción exfoliativa.

§ Incluye hipopigmentación de la piel

Otras reacciones de importancia clínica que se produjeron en  $\geq 10\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron diarrea (26%), náuseas (21%) y prurito (17%).

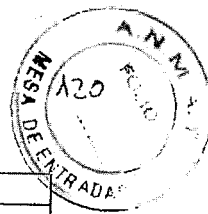
  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  


**C Confidencial**

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

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 34



Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	20	1,3	18	0,6
Estreñimiento	15	0,6	12	0,6
Vómitos	13	0,9	10	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	23	3,7	20	2,6
Tos	19	0,6	14	0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	11	1,0	9	0,3
Dolor de espalda	11	1,5	8	0,3
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción††	17	0,4	8	0
Prurito	11	0	3	0,3

\* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia que en el grupo de docetaxel

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

†† Incluye erupción, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (25%), diarrea (14%), astenia (11%) y pirexia (11%).

**Tabla 6: Anormalidades de laboratorio seleccionadas\* que empeoraron respecto al estado basal ocurridas en  $\geq 20\%$  de los pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010**

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	
	Todos los Grados † (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados †† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiponatremia	32	8	27	2,9
Incremento de fosfatasa alcalina	28	3,0	16	0,7
Incremento de aspartato-aminotransferasa	26	1,6	12	0,7
Incremento de alanina aminotransferasa	22	2,7	9	0,4

\* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de docetaxel.

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones de la basal y al menos una medición de laboratorio efectuada en el estudio: KEYTRUDA (rango: 631 a 638 pacientes) y docetaxel (rango: 274 a 277 pacientes).

†† Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hiperglucemia (44% todos los grados; 4,1% Grados 3-4); anemia (37% todos los grados; 3,8% Grados 3-4); hipertrigliceridemia (36% todos los grados; 1,8% Grados 3-4); linfopenia (35% todos los grados; 9% Grados 3-4); hipoalbuminemia (34% todos los grados; 1,6% Grados 3-4) e hipercolesterolemia (20% todos los grados; 0,7% Grados 3-4).

**NSCLC no escamoso sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia**

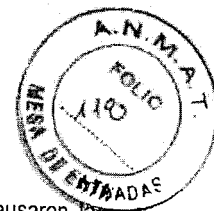
Se evaluó la seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y carboplatino en un estudio aleatorizado (1:1), abierto (KEYNOTE-021). Los pacientes sin tratamientos previos, con NSCLC no escamoso metastásico recibieron KEYTRUDA 200 mg con pemetrexed y carboplatino (n=59), o pemetrexed y carboplatino solos (n=62). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiriese inmunosupresión, o que hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas fueron no elegibles (Ver Estudios Clínicos).

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
*10W*

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
Página 14 de 34



astenia (1%), disnea (1%), neumonitis (1%) y edema generalizado (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 14% de pacientes; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron disnea (1%), diarrea (1%) y erupción maculopapular (1%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas al menos en el 20% de pacientes) de KEYTRUDA fueron fatiga, prurito, erupción, erupción cutánea, estreñimiento, náuseas, diarrea y disminución del apetito.

La tabla 3 presenta un resumen de la incidencia de las reacciones adversas que se produjeron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas\* ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas N=357		Quimioterapia † N=171	
	Todos los Grados †† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Pirexia	14	0,3	9	0,6
Astenia	10	2,0	9	1,8
<b>Trastornos de tejidos de la piel y subcutáneos</b>				
Prurito	28	0	8	0
Erupción §	24	0,6	8	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	22	0,3	20	2,3
Diarrea	20	0,8	20	2,3
Dolor abdominal	13	1,7	8	1,2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos	18	0	16	0
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	14	0,6	10	1,2

\* Reacciones adversas que se produjeron con la misma incidencia o con una mayor incidencia que en el grupo de quimioterapia

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

†† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

§ Incluye erupción, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (43%), náuseas (22%), disminución del apetito (20%), vómitos (13%) y neuropatía periférica (1,7%).

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas\* que empeoraron desde el basal ocurridas en  $\geq 20\%$  de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados †† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	49	6	44	6
Hipoalbuminemia	37	1,9	33	0,6
Hiponatremia	37	7	24	3,8
Hipertrigliceridemia	33	0	32	0,9
Incremento de fosfatasa alcalina	26	3,1	18	1,9
Incremento de ASAT	24	2,2	16	0,6
Disminución de bicarbonato	22	0,4	13	0

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

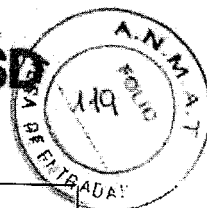
Alejandro Balonas  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2017-34382326-AR-DEMA#ANMAT  
Página 12 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO -  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



Hipocalcemia	21	0,3	18	1,9
Incremento de ALAT	21	1,8	16	0,6

\* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de quimioterapia

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones de la basal y al menos una medición de laboratorio efectuada en el estudio: KEYTRUDA (320 a 325 pacientes) y quimioterapia (rango: 154 a 161 pacientes); hipotrigliceridemia: KEYTRUDA n=247 y quimioterapia n=116; disminución de bicarbonato: KEYTRUDA n=263 y quimioterapia n=123.

†† Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades que se produjeron en  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA se incluyen los siguientes: anemia (44% todos los grados; 10% Grados 3-4) y linfopenia (40% todos los grados; 9% Grados 3-4).

**NSCLC**

NSCLC previamente tratado

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado de manera activa, en pacientes con NSCLC avanzado que tuvieron una progresión de la enfermedad documentada después del tratamiento con quimioterapia basada en platino, y, si eran positivos a las anormalidades genéticas EGFR o ALK, una terapia adecuada para estas anormalidades. Un total de 991 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=339) o 10 mg/kg (n=343) cada 3 semanas o docetaxel (n=309) en una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos.

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,4 meses) y a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango 1 día a 20,8 meses). Los datos que se presentan a continuación reflejan la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA en el 31% de pacientes expuestos a KEYTRUDA durante  $\geq 6$  meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 34% de pacientes estuvo expuesto a KEYTRUDA durante  $\geq 6$  meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 63 años (rango: 20 a 88 años), 42% de 65 años o más; 61% de sexo masculino, 72% de raza blanca y 21% de raza asiática, 8% con enfermedad localmente avanzada, 91% con enfermedad metastásica y 15% con antecedentes de metástasis cerebral. El 29% recibió 2 o más tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada o metastásica.

En el KEYNOTE-010, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=682). El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. El evento adverso más común que provocó la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,8%). Reacciones adversas causando la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron diarrea (1%), fatiga (1,3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1,2%), disminución del apetito (1,3%) y neumonitis (1%).

La Tabla 5 presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 10% de pacientes tratados con KEYTRUDA.

**Tabla 5: Reacciones adversas seleccionadas\* que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010**

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas N=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas N=309	
	Todos los grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	25	1,5	23	2,6

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

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



**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**Tabla 2: Anormalidades de laboratorio seleccionadas\* que empeoraron respecto a la línea basal en  $\geq 20\%$  de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006**

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los Grados †† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiper glucemia	45	4,2	45	3,8
Hipertrigliceridemia	43	2,6	31	1,1
Hiponatremia	28	4,6	26	7
Incremento de ASAT	27	2,6	25	2,5
Hipercolesterolemia	20	1,2	13	0
<b>Hematología</b>				
Anemia	35	3,8	33	4,0
Linfopenia	33	7	25	6

\* Anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de ipilimumab  
 † La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones de la basal y al menos una medición de laboratorio efectuada en el estudio: KEYTRUDA (520 a 546 pacientes) e ipilimumab (237 a 247 pacientes); hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n=429 e ipilimumab n=183; hipercolesterolemia: KEYTRUDA n=484 e ipilimumab n=205.  
 †† Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.0.

Otras anormalidades en los resultados de laboratorio que se produjeron en  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron: hipoalbuminemia aumentada (27% todos los Grados; 2,4% Grados 3-4); incremento de ALT (23% todos los grados; 3,1% Grados 3-4) e incremento de fosfatasa alcalina (21% todos los Grados; 2,0% Grados 3-4).

Melanoma refractario a Ipilimumab

La seguridad de KEYTRUDA en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que presentaron una progresión de la enfermedad después de la administración de ipilimumab y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF, se evaluó en el KEYNOTE-002. El KEYNOTE-002 fue un estudio multicéntrico, parcialmente cegado (dosis de KEYTRUDA), aleatorizado (1:1:1), comparativo, en el cual 528 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=178) o 10 mg/kg (n=179) cada 3 semanas o una quimioterapia a elección del investigador (n=171), consistente en dacarbazina (26%), temozolomida (25%), paclitaxel y carboplatino (25%), paclitaxel (16%) o carboplatino (8%) (Ver Estudios Clínicos). Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmune, toxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario relacionada con ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de Grado 3 o de Grado 4 que requiriera un tratamiento con corticosteroides (mayor que 10 mg/kg de prednisona o una dosis equivalente) durante más de 12 semanas; afecciones que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o una infección activa que requiriera terapia, especialmente VIH o hepatitis B o C.

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,7 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) y para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 4,8 meses (rango: 1 día a 16,8 meses). Los datos que se presentan a continuación reflejan la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA en el 36% de los pacientes expuestos a KEYTRUDA durante  $\geq 6$  meses y en el 4% de los pacientes expuestos durante  $\geq 12$  meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 41% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante  $\geq 6$  meses y el 6% de pacientes fueron expuestos a KEYTRUDA durante  $\geq 12$  meses.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 15 a 89 años), 61% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 41% presentaba un valor basal elevado de lactato deshidrogenasa (LDH), 83% en estadio M1c, el 73% había sido tratado previamente con dos o más terapias para la enfermedad avanzada o metastásica (el 100% recibió ipilimumab y el 25% un inhibidor de BRAF), y el 15% tenía antecedentes de metástasis cerebral. En el KEYNOTE-002, el perfil de reacciones adversas fue similar para la dosis de 2 mg/kg y la dosis de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=357) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 12% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron: el deterioro general de la salud física (1%),

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

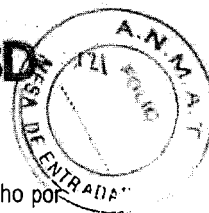
**C Confidencial**

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

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue 8 meses (rango: 1 día a 16 meses). Sesenta y ocho por ciento de los pacientes en la rama de KEYTRUDA fueron expuestos a 200 mg por  $\geq$  de 6 meses. Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 37 a 80), 48% de 65 años o mayores, 39% hombres, 87% blancos y 8% asiáticos. 97% con enfermedad metastásica, y 12% con metástasis cerebral.

Diez por ciento de los pacientes discontinuaron KEYTRUDA por reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que resultó en discontinuación ( $\geq$  2%) fue la lesión renal aguda (3,4%). En el 39% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento con KEYTRUDA: Las más comunes ( $\geq$  2%) fueron fatiga (8%), disminución del recuento de neutrófilos (8%), anemia (5%), disnea (3,4%) y neumonitis (3,4%).

En la Tabla 7 se resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. El Estudio KEYNOTE-021 no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para pembrolizumab justo con quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, para cualquier reacción adversa especificada en la Tabla 7.

**Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq$ 20% de los pacientes en el KEYNOTE-021**

Reacción adversa	KEYTRUDA Pemetrexed Carboplatino n=59		Pemetrexed Carboplatino n=62	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga	71	3.4	50	0
Edema periférico	22	0	18	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	68	1.7	56	0
Constipación	51	0	37	1.6
Vómitos	39	1.7	27	0
Diarrea	37	1.7	23	1.6
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción†	42	1.7	21	1.6
Prurito	24	0	4.8	0
Alopecia	20	0	3.2	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Disnea	39	3.4	21	0
Tos	24	0	18	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Disminución del apetito	31	0	23	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	31	0	16	1.6
Mareos	24	0	16	0
Disgeusia	20	0	11	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	24	0	15	0
<b>Infestaciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior	20	0	3.2	0
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	15	0	24	1.6

\* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye erupción, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, y erupción prurítica.

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

**C Confidencial**

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

Página 15 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT

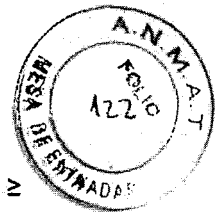


Tabla8: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en  $\geq$  20% de los pacientes en el KEYNOTE-21

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA Pemetrexed Carboplatino		Pemetrexed Carboplatino	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	74	9	61	5
Disminución de los linfocitos	53	23	60	28
Aumento de la Aspartato aminotransferasa	51	3,5	46	1,7
Hipertrigliceridemia	50	0	43	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	40	3,5	32	1,7
Aumento de la creatinina	34	3,4	19	1,7
Hiponatremia	33	5	35	3,5
Hipoalbuminemia	32	0	31	0
Hipocalcemia	30	5	19	1,7
Hipokalemia	29	5	22	1,7
Hipofosfatemia	29	5	24	11
Aumento de fosfatasa alcalina	28	0	9	0
<b>Hematología</b>				
Disminución de hemoglobina a	83	17	84	19
Disminución de neutrófilos	47	14	43	8
Disminución de plaquetas	24	9	36	10

\* La incidencia de cada ensayo está basado en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medida basal y una medida adicional: KEYTRUDA/pemetrexed/carboplatino (rango: 56 a 58 pacientes) y pemetrexed/carboplatino (rango: 55 a 61 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

#### HNSCC

Entre los 192 pacientes con HNSCC inscritos en el KEYNOTE-012, la duración mediana de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,3 meses (rango: 1 día a 27,9 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión no fueron admitidos para el KEYNOTE-012. La edad mediana de los pacientes fue de 60 años (rango: 20 a 84); el 35% tenía 65 años o más; el 83% era de sexo masculino; el 77% era de raza blanca, el 15% de raza asiática y el 5% de raza negra. El 61% de pacientes tenía dos o más líneas de terapia previas, y el 95% había recibido una radioterapia previa. Los ECOG PS basales fueron 0 (30%) o 1 (70%) y el 86% tenía enfermedad M1.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 17% de pacientes. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 45% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes que se reportaron al menos en el 2% de pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural e insuficiencia respiratoria. La incidencia de reacciones adversas, especialmente las reacciones adversas serias, fue similar entre los regímenes de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas); estos datos se combinaron. Las reacciones adversas más comunes (que se presentaron en  $\geq$  20% de pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con HNSCC, por lo general, fueron similares a las que se observaron en pacientes con melanoma o NSCLC, con excepción del incremento en las incidencias de edema facial (10% todos los grados; 2,1% Grados 3-4) e hipotiroidismo de nueva aparición o empeorado (Ver Advertencias y Precauciones).

#### cHL

Entre los 210 pacientes con cHL inscritos en el KEYNOTE-087 (Ver Información Clínica Completa), la duración media de la exposición a KEYTRUDA fue de 8,4 meses (rango: 1 día a 15,2 meses). KEYTRUDA fue discontinuado en 5% de los pacientes debido a reacciones adversas, y el tratamiento fue suspendido en 26% de los pacientes debido a reacciones adversas. Quince (15%) de los pacientes tuvieron alguna reacción adversa que requirió terapia sistémica de corticoides. Dieciséis por ciento de los pacientes tuvieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq$  1%) incluyeron: neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y herpes zoster.

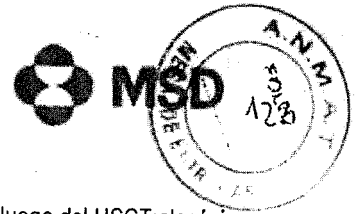
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Alejandro Baldas  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2017-34382326-APN-DEBM#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



Dos pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por GVHD luego del HSCT alogénico subsecuente; otro por shock séptico.

La Tabla 9 presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 10% de pacientes tratados con KEYTRUDA.

**Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con cHL en KEYNOTE-087**

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=210	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Fatiga†	26	1.0
Pirexia	24	1.0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos‡	24	0.5
Disnea§	11	1.0
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido</b>		
Dolor musculoesquelético ¶	21	1.0
Artralgia	10	0.5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea#	20	1.4
Vómitos	15	0
Náusea	13	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>p</sup>	20	0.5
Prurito	11	0
<b>Trastornos endócrinos</b>		
Hipotiroidismo	14	0.5
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección del tracto urinario superior	13	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	11	0.5
Neuropatía periférica <sup>β</sup>	10	0

\* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye tos, tos productiva

§ Incluye disnea, de esfuerzo, sibilancias

¶ Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético de pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello

# Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

<sup>p</sup> Incluye erupción, erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasisiforme

<sup>β</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en menos del 10% los pacientes en el KEYNOTE-087 incluyeron reacciones a la infusión (9%), hipertiroidismo (3%), neumonitis (3%), uveítis y miositis (1% cada una), mielitis y miocarditis (0,5% cada una).

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

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

Página 17 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT

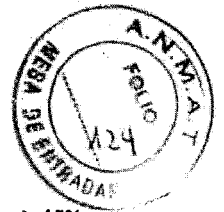


Tabla 10: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en  $\geq 15\%$  de los pacientes con cHL que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>		
Hipertransaminasemia‡	34%	2%
Aumento de fosfatasa alcalina	17%	0%
Aumento de Creatinemia	15%	0.5%
<b>Hematología</b>		
Anemia	30%	6%
Trombocitopenia	27%	4%
Neutropenia	24%	7%

\* La incidencia de cada ensayo está basado en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medida basal y una medida adicional: KEYTRUDA (rango: 208 a 209 pacientes)  
† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0  
‡ Incluye elevación de AST o ALT

Se observó hiperbilirubinemia en menos del 15% de los pacientes en el KEYNOTE-087 (10% Todos los grados, 2.4% Grado 3-4).

#### *Carcinoma urotelial*

##### Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino

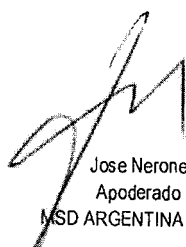

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-052, de una sola rama que enroló 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que no eran aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino.

Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión clínica o radiográfica de la enfermedad. La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 2,8 meses (rango: 1 día a 15,8 meses).

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) fueron: fatiga, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, constipación, erupción cutánea y diarrea. KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de pacientes. Dieciocho (5%) pacientes murieron por causas distintas a la progresión. Cinco (1,4%) pacientes que fueron tratados con KEYTRUDA experimentaron sepsis que condujo a la muerte, y 3 (0,8%) pacientes experimentaron neumonía que condujo a la muerte. En el 22% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron: aumento de enzimas hepáticas, diarrea, infección del tracto urinario, daño renal agudo, fatiga, dolor articular y neumonía. En el 42% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: infección del tracto urinario, hematuria, daño renal agudo, neumonía y urosepsis.

En el 8% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas de mecanismo inmunológico que requirieron glucocorticoides sistémicos, en el 8% de los pacientes se requirió el uso de suplementación hormonal debido a reacciones adversas de mecanismo inmunológico, y 5% de los pacientes requirió al menos una dosis equivalente a  $\geq 40$  mg de prednisona oral.

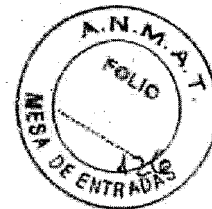
La Tabla 11 resume la incidencia de reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.  


**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
Página 18 de 34



**Carcinoma urotelial previamente tratado**

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado en el estudio KEYNOTE-045. KEYNOTE-045 fue un estudio controlado, aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto en el cual 266 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o la quimioterapia seleccionada por el investigador (n=255), que consistió en paclitaxel (n=84), docetaxel (n=84) o vinflunina (n=87) (Ver "Estudios Clínicos"). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos. La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 3,5 meses (rango: 1 día a 20 meses) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y de 1,5 meses (rango: 1 día a 14 meses) en pacientes que recibieron quimioterapia.

En el 8% de los pacientes KEYTRUDA fue discontinuado debido a reacciones adversas. La reacción adversa más común que condujeron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,9%). En el 20% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron: infección del tracto urinario (1,1%), diarrea (1,5%) y colitis (1,1%). Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA) fueron: fatiga, dolor musculoesquelético, prurito, disminución del apetito, náuseas y erupción cutánea. En el 39% de los pacientes tratados con KEYTRUDA ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron: infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis.

La Tabla 12 resume la incidencia de reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, la Tabla 13 resume la incidencia de anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

**Tabla 12: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045**

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=266)		Quimioterapia* (n=255)	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	21	1.1	29	1.6
Constipación	19	1.1	32	3.1
Diarrea‡	18	2.3	19	1.6
Vómitos	15	0.4	13	0.4
Dolor abdominal	13	1.1	13	2.7
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>				
Fatiga§	38	4.5	56	11
Pirexia	14	0.8	13	1.2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección del tracto urinario	15	4.9	14	4.3
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	21	3.8	21	1.2
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético¶	32	3.0	27	2.0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria*	12	2.3	8	1.6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>p</sup>	15	0.4	9	0
Disnea <sup>q</sup>	14	1.9	12	1.2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito	23	0	6	0.4

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

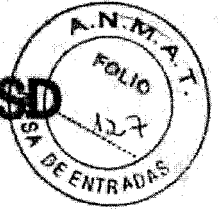
Alejandro Balonias  
G6-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2017-34382326-APN-DEPM#ANMAT  
Página 20 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



Erupción <sup>a</sup>	20	0.4	13	0.4
-----------------------	----	-----	----	-----

- <sup>a</sup> Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel, o vinflunina
- <sup>b</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.0
- <sup>c</sup> Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis
- <sup>d</sup> Incluye astenia, fatiga, malestar, letargo
- <sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello
- <sup>f</sup> Incluye presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia
- <sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva
- <sup>h</sup> Incluye disnea, disnea de ejercicio, sibilancias
- <sup>i</sup> Incluye erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítico, erupción pustular, eritema, erupción medicamentosa, eczema, eczema astático, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, Queratosis seborreica, queratosis liquenoide

**Tabla 13: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en  $\geq 20\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045**

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de glucosa	52	8	60	7
Disminución de hemoglobina	52	13	68	18
Disminución de linfocitos	45	15	53	25
Disminución de albúmina	43	1.7	50	3.8
Disminución del sodio	37	9	47	13
Aumento de fosfatasa alcalina	37	7	33	4.9
Aumento de creatinina	35	4.4	28	2.9
Disminución del fósforo	29	8	34	14
Aumento de aspartato aminotransferasa	28	4.1	20	2.5
Aumento de potasio	28	0.8	27	6
Disminución de calcio	26	1.6	34	2.1

\* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que se disponía el nivel basal y al menos una medida de laboratorio disponible en el estudio: KEYTRUDA (rango: 240 a 248 pacientes) y quimioterapia (rango: 238 a 244 pacientes); Disminución del fósforo: KEYTRUDA n = 232 y quimioterapia n = 222.

<sup>1</sup> Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

**Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. Debido a que los niveles de pembrolizumab interfieren con los resultados del ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), se llevó a cabo un análisis de subgrupos en los pacientes con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de anticuerpos antiproducido. En los estudios clínicos efectuados en pacientes tratados con pembrolizumab en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 26 (2,0%) de 1289 pacientes evaluables obtuvieron una prueba positiva para los anticuerpos antipembrolizumab emergentes del tratamiento. Entre los 26 pacientes que presentaron una prueba positiva para anticuerpos antipembrolizumab emergentes del tratamiento, solo 4 pacientes se sometieron a pruebas de anticuerpos neutralizantes y uno de ellos fue positivo. No hubo evidencias de un perfil farmacocinético alterado o incremento de las reacciones a la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti- pembrolizumab.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciada por diversos factores, entre ellos la metodología del ensayo, manipulación de muestras, cronograma de obtención de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de incidencia de anticuerpos a KEYTRUDA con incidencias de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

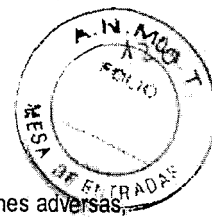
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

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

Página 21 de 34

IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



#### **SOBREEDOSIS:**

No existe información acerca de la sobredosis con KEYTRUDA.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitorizados de cerca para signos y síntomas de reacciones adversas, donde eventualmente se aplicará 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.

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

#### **PRESENTACIONES:**

Estuche conteniendo 1 vial de 4 ml de 100 mg/ml (25 mg/ml) de solución inyectable.

#### **INFORMACION CLÍNICA COMPLETA**

##### **Eficacia y seguridad clínica**

##### **Melanoma**

##### *Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab*

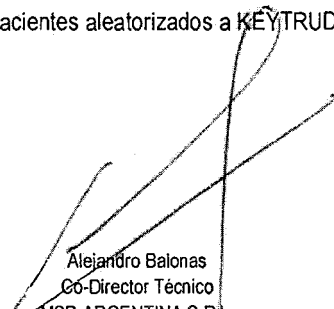
Se evaluó la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-006, un estudio aleatorizado (1:1:1), abierto, multicéntrico, controlado de manera activa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas en infusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en infusión intravenosa por 4 semanas a menos que se discontinuara en forma anticipada debido a progresión de la enfermedad o a toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente o se produjera con un empeoramiento en el estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas. La aleatorización fue estratificada por línea de terapia (ninguna frente a una), ECOG PS (0 frente a 1) y expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$  de células tumorales [positivo]), frente a  $< 1\%$  de células tumorales [negativo] de acuerdo con una prueba de uso solo en investigación. Los criterios clave de elegibilidad fueron melanoma irreseccable o metastásico; sin tratamiento previo con ipilimumab; y no más de un tratamiento sistémico previo para melanoma metastásico. No se requirió que los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF V600E hubieran recibido una terapia previa con un inhibidor de BRAF. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriese inmunosupresión; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; e infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C, no fueron admitidos. La evaluación del estado del tumor se efectuó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la Semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. Los principales criterios de eficacia fueron la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS; evaluada mediante una revisión cegada central independiente (BIRC) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Los criterios de eficacia adicionales fueron: la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta.

Se aleatorizó a un total de 834 pacientes: 277 pacientes al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 279 al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 278 al grupo de ipilimumab. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 18 a 89 años), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 66% sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica, 69% con ECOG PS de 0, 80% con PD-L1 positivo, 18% con melanoma negativo a PD-L1 y 2% con estado de PD-L1 desconocido utilizando el ensayo IJO, 65% con enfermedad con estadio M1c, 68% con LDH normal, 36% con melanoma positivo para la mutación BRAF reportada y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Entre los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con ipilimumab (Tabla 14 y Figura 1).

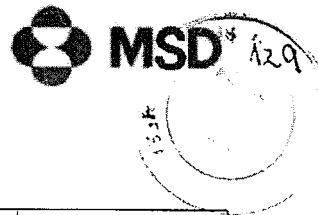
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2017-34382326 APN DERM#ANMAT  
Página 22 de 34



**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



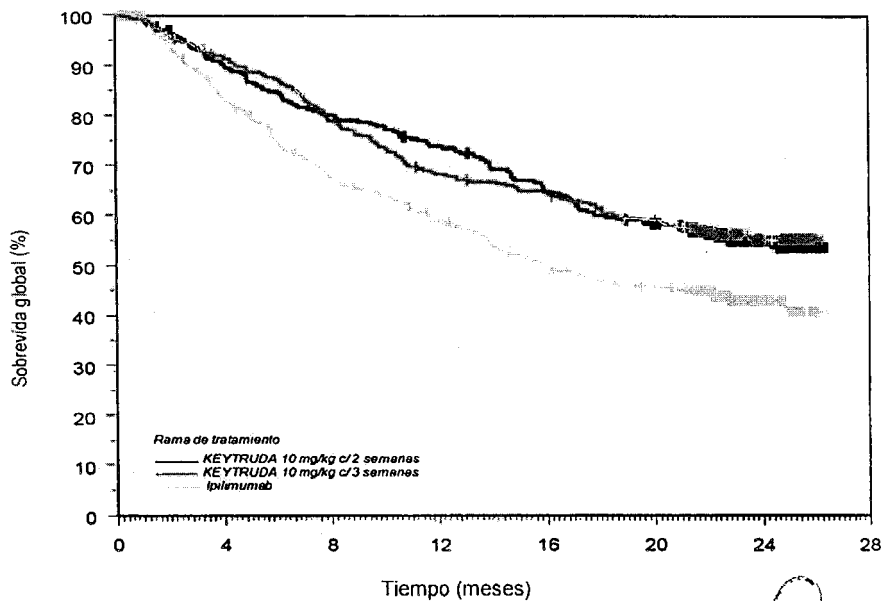
**Tabla 14: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-006**

Criterios de valoración	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas N=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas N=279	IPILIMUMAB 3 mg/kg cada 3 semanas N=278
<b>OS</b>			
Muertes (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Índice de riesgos* (IC 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,004	<0,001	---
<b>PFS por BICR</b>			
Eventos (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Mediana en meses (IC 95%)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
Índice de riesgos* (IC 95%)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
<b>Mejor respuesta global por BICR</b>			
ORR (IC 95%)	33% (27, 39)	34% (28,40)	12% (8, 16)
Tasa de respuesta completa	6%	5%	1%
Tasa de respuesta parcial	27%	29%	10%

\* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

Entre los 91 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas con una respuesta objetiva, las duraciones de las respuestas fluctuaban entre 1,4+ y 8,1+ meses. Entre los 94 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,4+ y 8,2 meses.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el KEYNOTE-006\***



Numero en riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/kg c/ 2 semanas	279	249	221	202	176	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/kg c/ 3 semanas:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

\*basado en el análisis final con un seguimiento adicional de los 9 meses (total de 383 muertes como se especifica previamente en el protocolo)

*[Signature]*  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

*[Signature]*  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Melanoma refractario a ipilimumab**

Se evaluó la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-002, un ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 2 dosis de KEYTRUDA de manera cegada o una quimioterapia a elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en 2 mg/kg de KEYTRUDA o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, a elección del investigador: 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina por vía intravenosa cada 3 semanas (26%), 200 mg/m<sup>2</sup> de temozolomida por vía oral una vez al día durante 5 días cada 28 días (25%), carboplatino AUC 6 más 225 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego carboplatino AUC 5 más 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (16%) o carboplatino AUC 5 o 6 por vía intravenosa cada 3 semanas (8%). La aleatorización fue estratificada por el estado general de ECOG (0 vs. a 1), los niveles de LDH (normales vs. elevados  $\geq 110\%$  LSN) y el estado de la mutación BRAF V600 (de tipo silvestre [WT] o V600E). El ensayo incluyó a pacientes con melanoma irsecable o metastásico con progresión de la enfermedad; refractario a dos o más dosis de ipilimumab (3 mg/kg o mayor) y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK; y progresión de la enfermedad dentro de las 24 semanas siguientes a la última dosis de ipilimumab. Se excluyeron del estudio a los pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta tener una toxicidad inaceptable; progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente, se produjera con una disminución en el estado general o se confirmara al cabo de 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes; retirase el consentimiento; o el médico decidiera interrumpir la terapia al paciente. La evaluación del estado del tumor se efectuó 12 semanas después de la aleatorización y, posteriormente, cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. A los pacientes con quimioterapia que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció KEYTRUDA. Los criterios primarios de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1 y la supervivencia global (OS). Los Criterios de resultados de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta global confirmada (ORR) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1 y la duración de la respuesta.

Los grupos de tratamiento consistían: en 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=180) o 10 mg/kg (n=181) cada 3 semanas o la quimioterapia de elección del investigador (n=179). Entre los 540 pacientes aleatorizados, la edad mediana fue 62 años (rango: 15 a 89 años), con 43% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y el estado de desempeño de ECOG fue 0 (55%) y 1 (45%). El 23% de los pacientes fueron positivos a la mutación BRAF V600; el 40% tenían LDH basal elevado, el 82% tenía enfermedad estadio M1c y el 73% había recibido 2 o más terapias previas para la enfermedad avanzada o metastásica.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el grupo de control (Tabla 15). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de OS en el cual el 55% de los pacientes que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia fueron cruzados para recibir KEYTRUDA.

**Tabla 15: Resultados de eficacia en KEYNOTE-002**

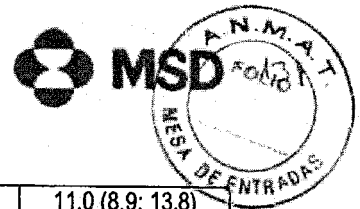
Criterios de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
<b>Sobrevida libre de progresión</b>			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
<b>Sobrevida Global †</b>			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Índice de riesgos* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,117	0,011‡	---

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

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
Página 24 de 34

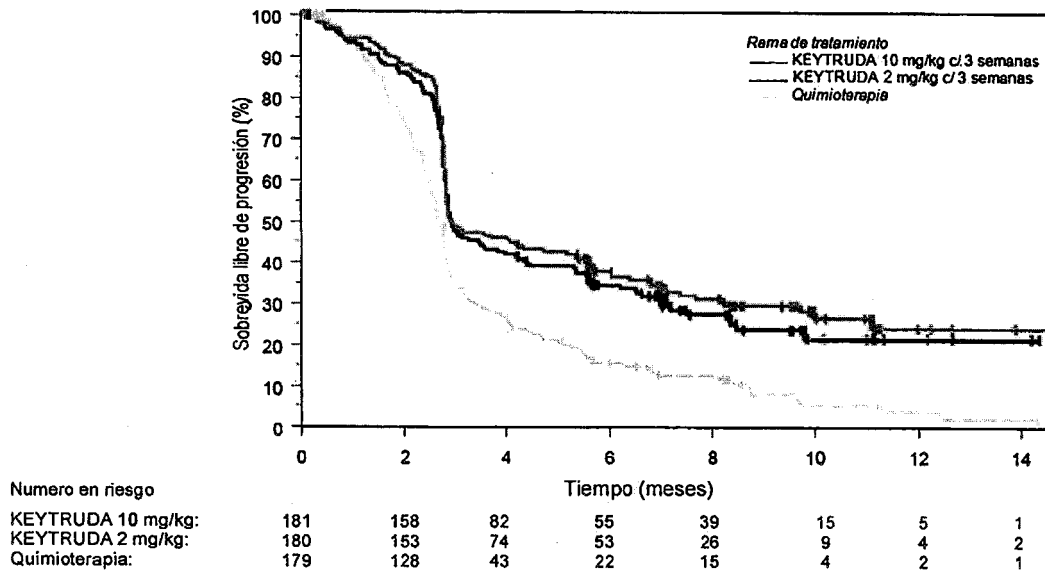
**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



Mediana en meses (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>			
ORR (IC 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Tasa de respuesta completa	2%	3%	0%
Tasa de respuesta parcial	19%	23%	4%

\* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con quimioterapia) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado  
 † Con un seguimiento adicional de 18 meses después del análisis de PFS  
 ‡ No estadísticamente significativo en comparación con el nivel de significancia ajustado de multiplicidad de 0,01

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en KEYNOTE-002**



Entre los 38 pacientes aleatorizados a 2 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuestas fluctuó entre 1,3 y 11,5+ meses. Entre los 46 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,1+ y 11,1 meses.

**Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)**

*Tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico como agente único*

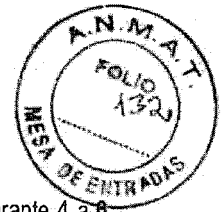
El KEYNOTE-024 fue un ensayo comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores tenían una alta expresión de PD-L1 [porcentaje expresión tumoral (TPS) del 50% o mayor] mediante una prueba inmunohistoquímica validada que utilizó el kit pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 quienes no hubieran recibido un tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. Los pacientes con anomalías tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requiriera una terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas a la iniciación del estudio no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por estado de desempeño de ECOG (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa) y región geográfica (Asia Oriental frente a no-Asia Oriental). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia que contuviera platino:

- 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino AUC (5 a 6 mg/ml/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;

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

**C Confidencial**

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



- 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed cada 3 semanas y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 1250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en los días 1 y 8 y 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 1250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en los días 1 y 8 y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/ml/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 200 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas y carboplatino AUC (5 a 6 mg/ml/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de mantenimiento opcional con pemetrexed (para histologías no escamosas).

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que tuviera lugar una progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, determinada por un comité radiológico independiente, una toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses. El tratamiento podría continuar más allá de la progresión de la enfermedad, si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico del mismo. A los pacientes aleatorizados a la quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

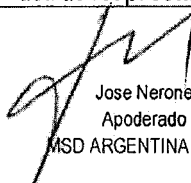

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. El principal criterio de eficacia fue la PFS, evaluada mediante una revisión central cegada de radiólogos independientes (BICR) de acuerdo con RECIST 1.1. Criterios adicionales de resultados de eficacia fueron la OS y la ORR; evaluados por el BICR, de acuerdo con RECIST 1.1.

Se aleatorizó un total de 305 pacientes: 154 pacientes al grupo de KEYTRUDA y 151 al grupo de quimioterapia. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 65 años (rango: 33 a 90), 54% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 82% de raza blanca y 15% de raza asiática; 65% con estado de desempeño de ECOG de 1; 18% con histología escamosa y 82% con histología no escamosa y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Un total de 66 pacientes en el grupo de quimioterapia recibió KEYTRUDA en el momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en el PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. Adicionalmente, un análisis de la OS provisional especificado previamente en 108 eventos (64% de los eventos necesarios para el análisis final) también demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La Tabla 16 presenta un resumen de los criterios de eficacia para el KEYNOTE-024

**Tabla 16: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024**

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
<b>PFS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,3 (6,7, NR)	6,0 (4,2, 6,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	
<b>OS</b>		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Mediana, en meses (IC 95%)	NR (NR, NR)	NR (9,4, NR)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,60 (0,41, 0,89)	
Valor p (estratificado por logrank)	0,005 †	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  


**C Confidencial**

  
 Alejandro Balonas  
 Co Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2017-34382326-APN-DEPM#ANMAT  
 Página 26 de 34

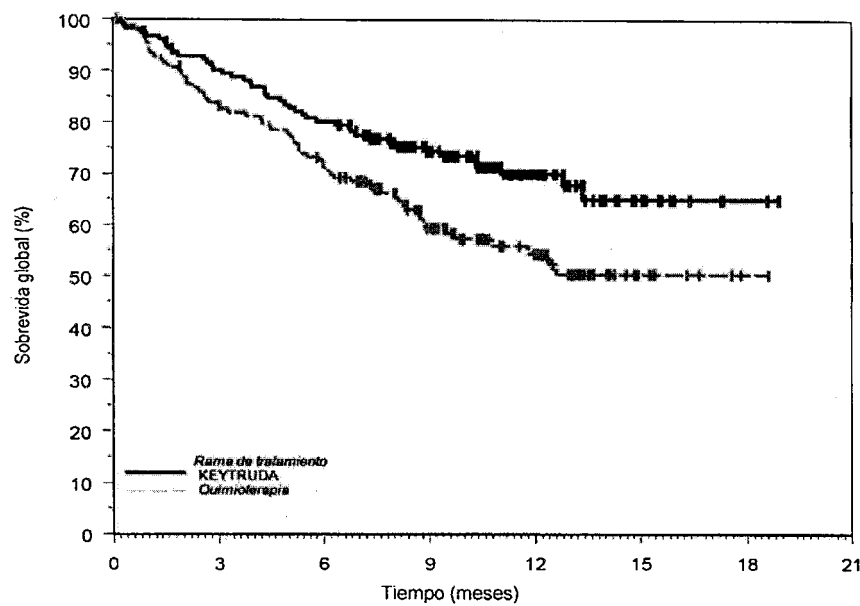
**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



ORR % (IC 95%)	45% (37, 53)	28% (21,36)
Tasa de Respuesta completa	4%	1%
Tasa de Respuesta parcial	41%	27%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0,001	
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)

\* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado  
 † El valor p se compara con 0,0118 del valor alfa asignado para este análisis provisional.  
 NR = No se alcanzó.

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en KEYNOTE-024**



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	154	136	121	82	39	11	2	0
Quimioterapia:	151	123	106	64	34	7	1	0

**Tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso metastásico en combinación con pemetrexed y carboplatino**

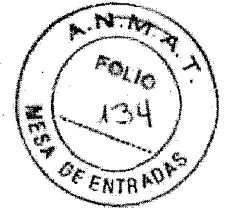
Se evaluó la eficacia de KEYTRUDA en pacientes enrolados en un estudio abierto, multicéntrico, multicohorte (KEYNOTE-021); la información de eficacia se limita a pacientes con NSCLC no escamoso metastásico dentro de una única cohorte (Cohorte G1). Los principales criterios de elegibilidad para este cohorte fueron: NSCLC no escamoso localmente avanzado o metastásico, independientemente del estatus de expresión de PD-L1, y sin tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. No fueron elegibles los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento, una condición médica que requiriera inmunosupresión o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores. La aleatorización se estratificó mediante la expresión tumoral de PD-L1 (TPS <1% vs. TPS ≥1%). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a alguno de los siguientes tratamientos:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 mg/ml/min intravenoso en el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos seguido de KEYTRUDA 200 mg intravenoso cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró de forma previa a la quimioterapia en el Día 1.

Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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



- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 mg/ml/min intravenoso en el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 ciclos.

A discreción del investigador, se permitió el mantenimiento de pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en ambos brazos de tratamiento.

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta progresión de la enfermedad determinada por criterios RECIST 1.1, determinado por revisión central independiente cegada (BRIC), toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses.

Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST 1.1, si el paciente estaba clínicamente estable y se obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

Al momento de la progresión de la enfermedad, a los pacientes en quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la semana 18 y después cada 9 semanas. El criterio de valoración de eficacia principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por BICR utilizando criterios RECIST 1.1. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por BICR utilizando criterios RECIST 1.1, la duración de la respuesta y supervivencia global (OS).

Un total de 123 pacientes fueron aleatorizados: 60 pacientes a la rama de KEYTRUDA y quimioterapia y 63 a la rama de quimioterapia. Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 37 a 80); 48% 65 años o más; 39% hombres; 87% blancos y 8% asiáticos; Estado de desempeño de ECOG de 0 (41%) y 1 (56%); 97% tenían enfermedad metastásica y el 12% tenían metástasis cerebrales. Treinta y seis por ciento tenían expresión tumoral de PD-L1 TPS <1%; No hubo pacientes con alteraciones moleculares EGFR o ALK. Un total de 20 (32%) pacientes en la rama de quimioterapia recibió KEYTRUDA en el momento de la progresión de la enfermedad y 12 (19%) pacientes adicionales recibieron un inhibidor de punto de control como terapia subsiguiente.

En la cohorte G1 de KEYNOTE-021, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la ORR en los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y carboplatino en comparación con pemetrexed y carboplatino solo (Ver la Tabla 17)

Tabla 17: Resultados de eficacia en la Cohorte G1 de KEYNOTE-021

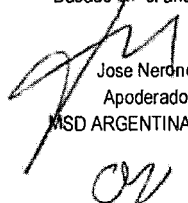
Criterio de valoración	KEYTRUDA Pemetrexed Carboplatino n=60	Pemetrexed Carboplatino n=63
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa de respuesta global	55%	29%
(IC 95%)	(42,68)	(18,41)
Respuesta Completa	0%	0%
Respuesta Parcial	55%	29%
Valor p*	0.0032	
<b>Duración de la respuesta</b>		
% con duración ≥ 6 meses†	93%	81%
Rango (meses)	1,4+ a 13,0+	1,4+ a 15,2+
<b>PFS</b>		
Número de eventos (%)	23 (38%)	33 (52%)
Enfermedad progresiva	15 (25%)	27 (43%)
Muerte	8 (13%)	6 (10%)
Mediana en meses (IC 95%)	13,0 (8,3, NE)	8,9 (4,4, 10,3)
Índice de riesgo‡ (IC 95%)	0.53 (0.31, 0.91)	
Valor p§	0.0205	

\* Basado en el método estratificado de Miettinen-Nurminen por estatus PD-L1 (TPS <1% vs. TPS ≥1%).

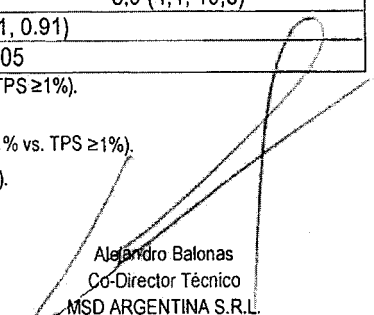
† Basado en la estimación de Kaplan-Meier

‡ Basado en el modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox por estatus PD-L1 (TPS <1% vs. TPS ≥1%).

§ Basado en el análisis estratificado por Log-rank por estatus PD-L1 (TPS <1% vs. TPS ≥1%).

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN<sub>2</sub>DERM#ANMAT  
Página 28 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**MSD**



**Tabla 11: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron KEYTRDA en KEYNOTE-052**

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4 (%)
Todas	96	49
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>		
Anemia	17	7
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Constipación	21	1.1
Diarrea†	20	2.4
Nauseas	18	1.1
Dolor abdominal ‡	18	2.7
Aumento de las LFTs §	13	3.5
Vómitos	12	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Fatiga¶	38	6
Pirexia	11	0.5
Disminución de peso	10	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto urinario	19	9
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Disminución del apetito	22	1.6
Hiponatremia	10	4.1
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>		
Dolor Musculoesquelético #	24	4.9
Artralgia	10	1.1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Aumento de Creatinemia	11	1.1
Hematuria	13	3.0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	14	0
Disnea	11	0.5
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>¶</sup>	21	0.5
Prurito	19	0.3
Edema periférico	14	1.1

Grados asignados según NCI CTCAE v4.0  
 † Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, evacuaciones intestinales frecuentes  
 ‡ Incluye dolor abdominal, dolor pélvico, dolor lateral, dolor abdominal bajo, dolor tumoral, dolor de vejiga, dolor hepático, dolor suprapúbico, malestar abdominal, dolor abdominal superior  
 § Incluye hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis tóxica, daño hepático, aumento de transaminasas, hiperbilirubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de alanintransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de los Test de Función Hepática (LFTs).  
 ¶ Incluye fatiga, astenia  
 # Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, Dolor en extremidades, dolor espinal  
<sup>¶</sup> Incluye dermatitis, bullosa, eczema, eritema, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción pustular, reacción cutánea, dermatitis acnéiforme, dermatitis seborreica, síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar, erupción generalizada

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

**C** Confidencial

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

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



NE=no estimable

Los análisis exploratorios para ORR se realizaron en subgrupos definidos por la variable de estratificación, la expresión tumoral de PD-L1 (TPS <1% y TPS ≥1%). En el subgrupo TPS < 1%, la ORR fue 57% en la rama de KEYTRUDA y 13.0% en la rama de quimioterapia. En el subgrupo TPS ≥1%, la ORR fue 54% en la rama de KEYTRUDA y 38% en la rama de quimioterapia

**NSCLC con tratamiento previo**

Se estudió la eficacia de KEYTRUDA en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo (KEYNOTE-010), en pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contenía platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles tuvieron un TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, mediante un ensayo inmunohistoquímico validado utilizando el kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (expresión de PD-L1 TPS ≥ 50% frente a TPS = 1-49%), estado de desempeño ECOG (0 frente a 1) y región geográfica (Asia Oriental vs. Asia no Oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir 2 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel por vía intravenosa hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA se les permitió continuar hasta que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución en el estado general o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes hasta por 24 meses sin progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y la PFS, evaluadas por el BIRC de acuerdo con RECIST 1.1 en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50% y la población global con TPS ≥ 1%. Criterios de eficacia adicionales fueron la ORR y la duración de la respuesta en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50% y la población global con TPS ≥ 1%.

Se aleatorizó a un total de 1033 pacientes: 344 al grupo de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 346 pacientes al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA y 343 pacientes al grupo de docetaxel. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 63 años (rango: 20 a 88), 42% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 72% de raza blanca y 21% de raza asiática; 66% con estado de desempeño ECOG 1; 43% con expresión tumoral de PD-L1 alta; 21% con histología escamosa, 70% con histología no escamosa y 8% con histología mixta, de otro tipo o desconocida; 91% con enfermedad metastásica (M1); 15% con antecedentes de metástasis cerebrales; y 8% y 1% con anomalías genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada con platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

Las Tablas 18 y 19 presentan un resumen de los criterios clave de eficacia en el subgrupo con la población que presentaba TPS ≥ 50% y en todos los pacientes, respectivamente. La curva de Kaplan-Meier para OS (TPS ≥ 1%) se presenta en la Figura 4.

**Tabla 18: Resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS ≥50% en KEYNOTE-010**

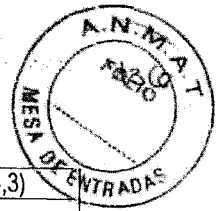
Criterios de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=151	DOCETAXEL 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=152
<b>OS</b>			
Muertes (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Mediana, en meses (IC 95%)	14,9 (10,4, NR)	17,3 (11,8, NR)	8,2 (6,4, 10,7)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,54 (0,38, 0,77)	0,50 (0,36, 0,70)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
<b>PFS</b>			
Eventos (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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





Mediana, en meses (IC 95%)	5,2 (4,0, 6,5)	5,2 (4,1, 8,1)	4,1 (3,6, 4,3)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,58 (0,43, 0,77)	0,59 (0,45, 0,78)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>			
ORR † (IC 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+, 16,8+)	NR (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)

\* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado  
 † Todas las respuestas fueron respuestas parciales NR = No se alcanzó.

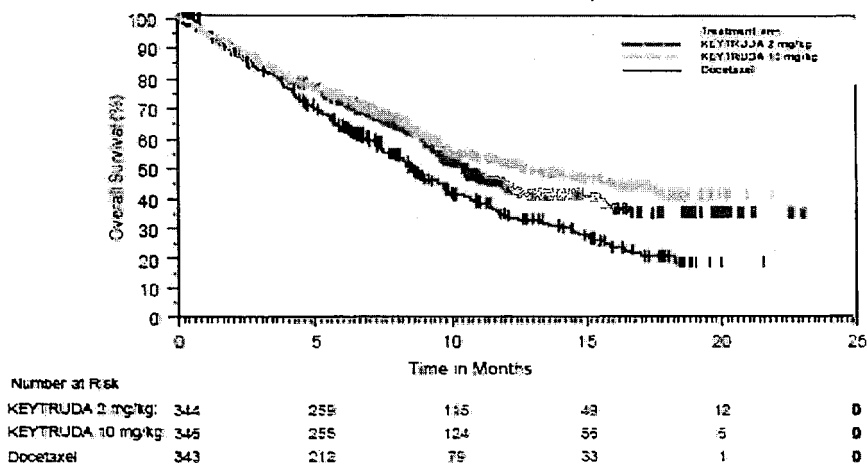
**Tabla 19: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥ 1%) en KEYNOTE-010**

Criterios de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=346	DOCETAXEL 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=343
<b>OS</b>			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,4 (9,4, 11,9)	12,7 (10,0, 17,3)	8,5 (7,5, 9,8)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,71 (0,58, 0,88)	0,61 (0,49, 0,75)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
<b>PFS</b>			
Eventos (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Mediana, en meses (IC 95%)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,6, 4,3)	4,0 (3,1, 4,2)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,88 (0,73, 1,04)	0,79 (0,66, 0,94)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,068	0,005	---
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>			
ORR † (IC 95%)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+, 20,1+)	NR (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+, 8,8+)

\* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado  
 † Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida global en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%)**



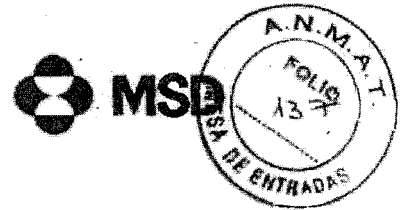
Jose Nefone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
*cn*

**C Confidencial**

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

IE-2017-34382326-ARN-DERM#ANMAT  
 Página 30 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



**Cáncer de Cabeza y Cuello**

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el Estudio KEYNOTE-012, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples en el que se enrolaron a 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia que contuviera platino administrada para el HNSCC recurrente o metastásico o después de una quimioterapia que contuviera platino administrada como parte de una terapia de inducción concurrente o adyuvante. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección que requiriera inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o ECOG PS  $\geq 2$  no fueron admitidos.

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución del estado general o se confirmara al menos después de 4 semanas con imágenes repetidas. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad se trataron hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión de la enfermedad posterior y administrarse hasta durante 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 8 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado mediante una revisión central independiente cegada y la duración de la respuesta.

Entre los 174 pacientes, las características basales fueron las siguientes: edad mediana 60 años (32% de 65 años o más); 82% de sexo masculino; 75% de raza blanca, 16% de raza asiática y 6% de raza negra; el 87% tenía enfermedad estadio M1; el 33% tenía tumores positivos para HPV; el 63% había recibido cetuximab previamente; el 29% tenía un estado de desempeño ECOG de 0 y el 71% de 1; la mediana para líneas de terapia previas administradas para tratar el HNSCC fue 2.

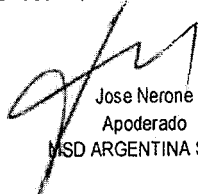
La ORR fue del 16% (IC 95%: 11, 22) con una tasa de respuesta completa del 5%. El tiempo mediano de seguimiento fue de 8,9 meses. Entre los 28 pacientes que respondieron, la duración mediana de la respuesta no se había alcanzado (rango 2,4+ a 27,7 meses); 23 pacientes tuvieron respuestas de 6 meses o más. La ORR y la duración de la respuesta fueron similares, independientemente del régimen de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas) o el estado de HPV.

**Linfoma Hodgkin Clásico**

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 210 pacientes con cHL recidivante o refractario, enrolados en un estudio multicéntrico, no aleatorio, abierto (KEYNOTE-087). Los pacientes con neumonitis activa no infecciosa, un HSCT alogénico en los últimos 5 años (o más de 5 años pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o una infección activa que requiriera terapia sistémica no fueron elegibles para el Estudio. Los pacientes recibieron KEYTRUDA en una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión documentada de la enfermedad, o hasta 24 meses en pacientes que no hubieran progresado. La evaluación de la enfermedad se realizó cada 12 semanas. Los criterios de eficacia primarios (ORR, CRR y duración de la respuesta) se evaluaron mediante una revisión central independiente cegada de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) de 2007.

Entre los 210 pacientes, las características basales fueron: edad mediana de 35 años (rango: 18 a 76), 9% 65 años o más; 54% masculinos; 88% blanco; El 49% tenía un estado de desempeño ECOG de 0 y el 51% de 1. La mediana del número de tratamientos previos administrados para tratar el cHL fue de 4 (rango 1 a 12). Cincuenta y ocho por ciento eran refractarios a la última terapia anterior, incluyendo 35% con enfermedad refractaria primaria y 14% cuya enfermedad era refractaria a todos los regímenes anteriores. El sesenta y uno por ciento de los pacientes habían sido sometidos a auto-HSCT previo, el 83% habían recibido previamente brentuximab vedotin y el 36% de los pacientes tenían radioterapia previa.

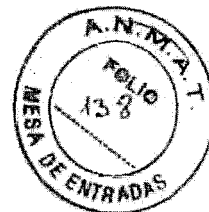
Los resultados de eficacia para el Estudio 6 se resumen en la Tabla 20.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 31 de 34  
IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



**Tabla 20: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-087**

Criterio de valoración	Estudio 6*
Tasa de respuesta objetiva	N=210
ORR %, (95% IC)	69% (62,75)
Remisión Completa	22%
Remisión Parcial	47%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	11.1 (0.0+, 11.1)†

\* Tiempo de seguimiento medio de 9.4 meses

† Basado en pacientes (n=145) con respuesta según revisión independiente

### Carcinoma urotelial

*Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino*

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-052, un estudio multicéntrico, abierto, de una única rama en 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que no fueron aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino. El Estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra afección que requiera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron EYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta que la toxicidad se hizo inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial pudieron recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión haya sido sintomática, de fuera rápidamente progresiva o requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad pudieron ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado mediante una revisión central independiente cegada y la duración de la respuesta.

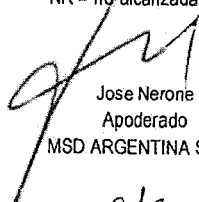
En este estudio, la mediana de edad fue 74 años, 77% fueron hombres y 89% fueron blancos. Ochenta y siete por ciento presentaba enfermedad en estadio M1c, y el 13% M0. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba un tumor primario en el tracto bajo, y 19% presentaba un tumor primario en el tracto alto. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba metástasis viscerales, incluyendo 21% de metástasis hepática. Las razones por las que no fueron aptos para recibir cisplatino incluyeron: 50% con un aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min, 32% con ECOG de 2, 9%, con ECOG 2 y un aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min y 9% con otras causas (insuficiencia cardíaca Clase III, Neuropatía periférica de grado 2 o superior y pérdida auditiva de grado 2 o superior). El 90% de los pacientes no recibieron tratamiento previo, y el 10% recibieron quimioterapia previa con adyuvante o neoadyuvante basada de platino.

El tiempo mediano de seguimiento para los 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 7,8 meses (rango de 0,1 a 20 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 21.

**Tabla 21: Resultados de eficacia en KEYNOTE-052**

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=370
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (95% IC)	29% (24, 34)
Tasa de respuesta completa	7%
Tasa de respuesta parcial	22%
Duración de respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1.4+, 17.8+)

+ Indica en curso  
NR = no alcanzada

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

IF-2017-34382326-APN-DEMA#ANMAT

Página 32 de 34

**PROYECTO DE PROSPECTO –  
INFORMACION PARA EL  
PRESCRIPTOR**



*Carcinoma urotelial previamente tratado*

Se evaluó la eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-045, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con progresión con o luego de quimioterapia basada en platino. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la quimioterapia de elección del investigador, todas administradas con el régimen cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), o vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad

Los pacientes con progresión radiográfica inicial pudieron recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión haya sido sintomática, de fuera rápidamente progresiva o requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad pudieron ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y PFS evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST 1.1. Criterios de eficacia adicionales fueron ORR evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST 1.1. y la duración de la respuesta.

Entre los 542 pacientes aleatorizados, las características de la población del estudio fueron: edad mediana 66 años (rango: 26 a 88), 58% edad 65 o más; 74% hombres; 72% blancos y 23% asiáticos; 42% con ECOG de 0 y 56% con ECOG de 1; y 96% con estadio de enfermedad M1 y 4% con estadio de enfermedad M0. Ochenta y siete por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo el 34% con metástasis hepáticas. Ochenta y seis por ciento presentaba un tumor primario en el tracto inferior y el 14% presentaba un tumor primario en el tracto superior. El quince por ciento de los pacientes presentaba progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa conteniendo platino. Veinte y uno por ciento habían recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Setenta y seis por ciento de los pacientes recibieron cisplatino previamente, 23% recibieron carboplatino previamente, y 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

La tabla 22 y la Figura 5 resumen los criterios de eficacia claves para KEYNOTE-045. El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y quimioterapia en lo que respecta a PFS. El tiempo mediano de seguimiento en este estudio fue de 9.0 meses (rango de 0,2 a 20,8 meses).

**Tabla 22: Resultados de eficacia en KEYNOTE-045**

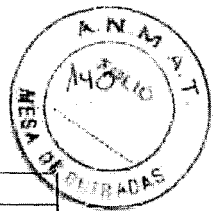
	<b>KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270</b>	<b>Quimioterapia n=272</b>
<b>OS</b>		
Muertes (%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses (95% IC)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Índice de riesgo* (95% IC)	0.73 (0.59, 0.91)	
Valor p (estratificado por log-rank)	0.004	
<b>PFS por BICR</b>		
Eventos (%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana e n meses (95% IC)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Índice de riesgo* (95% IC)	0.98 (0.81, 1.19)	
Valor p (estratificado por log-rank)	0.833	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
ORR (95% IC)	21% (16, 27)	11% (8, 16)

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

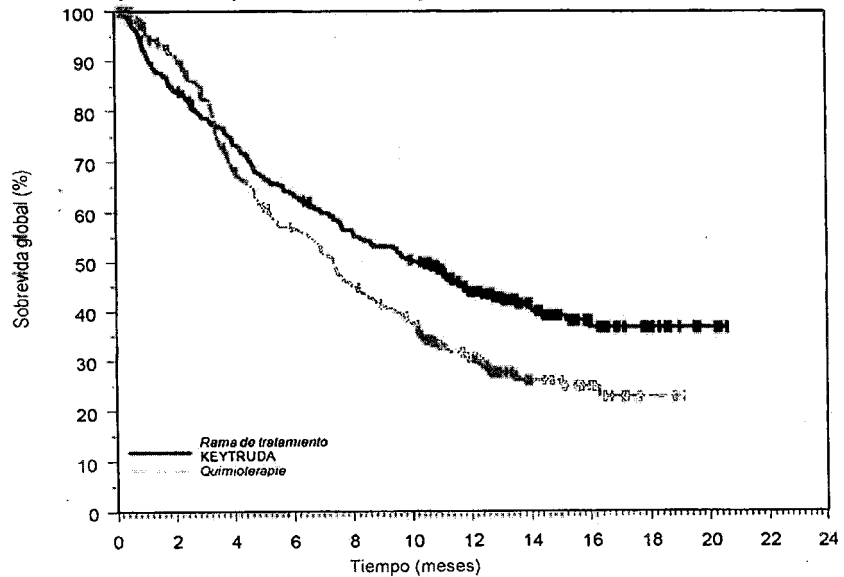
Página 33 de 34  
IE-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT



Tasa de respuesta completa	7%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	8%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0.002	
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

\* Índice de riesgo (KEYT RUDA comparado a quimioterapia) basado en el modelo de estratificación de riesgo de Cox  
 + Indica en curso  
 NR = not alcanzado

Figure 5: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida global KEYNOTE-045



Numero en riesgo													
KEYTRUDA:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapy:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

**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.**

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](http://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:   /  /  

*[Signature]*  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
*[Signature]*

**C** Confidencial

MK3475-ARG-2017-015205  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT  
 página 34 de 34



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-34382326-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 22 de Diciembre de 2017

**Referencia:** prospectos 16434-17-5 certif 57850

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.12.22 10:33:24 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.22 10:33:25 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACION  
PARA EL PACIENTE**



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

Sírvase leer esta información con detenimiento antes de comenzar a recibir 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 sugiera a ninguna otra persona

**1. CUAL ES LA INFORMACION MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE KEYTRUDA?**

KEYTRUDA es un medicamento para tratar ciertos tipos de cáncer, que trabaja sobre su sistema inmune.

KEYTRUDA puede causar que su sistema inmune ataque órganos y tejidos normales en muchas partes de su organismo, algunas veces simultáneamente, y puede afectar el modo en el cual trabajan. Estos problemas pueden, en algunos casos, volverse serios o amenazantes para la vida y pueden conducir a la muerte.

**Contacte a su médico inmediatamente si Usted desarrolla alguno de los siguientes problemas o si los mismos empeoran:**

**Problemas en el pulmón (neumonitis).** Los síntomas de neumonitis pueden incluir:

- Dificultad para respirar
- Dolor de pecho
- Comienzo o empeoramiento de tos

**Problemas intestinales (colitis) que pueden provocar desgarros o perforaciones en el intestino.** Los signos y síntomas de colitis pueden incluir:

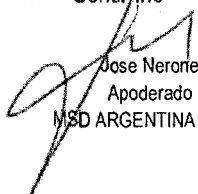
- diarrea o mayor número de evacuaciones intestinales de lo normal
- Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o moco
- Dolor o sensibilidad severa en el área del estómago (abdomen)

**Problemas en el hígado (hepatitis).** Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir:

- Coloración amarillenta de la piel o de la zona blanco de los ojos
- Náuseas o vómitos
- Dolor en la parte alta de su abdomen del lado derecho (área del estómago)
- Orina más oscura (puede parecer amarillo oscuro o naranja)
- Sentirse con menos apetito de lo habitual
- Mas propensión al sangrado o moretones de lo normal

**Problemas en glándulas hormonales (especialmente de glándula tiroides, hipófisis, suprarrenal, y páncreas).** Los signos y síntomas de que sus glándulas hormonales no están funcionando adecuadamente pueden incluir:

- Latidos rápidos (taquicardia)
- Pérdida o aumento de peso
- Aumento de la sudoración
- Sentir más apetito o sed
- Orinar con mayor frecuencia de lo habitual
- Pérdida de cabello
- Sentir frío

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

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

Página 1 de 5

IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE



- Estreñimiento
- Voz se hace más profunda (disfonía)
- Dolores musculares
- Mareos o desmayos
- Dolores de cabeza que no desaparecen o dolor de cabeza inusual

**Problemas en el riñón, incluyendo nefritis e insuficiencia renal.** Los signos de problemas renales pueden incluir:

- Cambios en la cantidad o el color de la orina (puede parecer amarillo oscuro o naranja).

**Problemas en otros órganos.** Los signos de estos problemas pueden incluir:

- Sarpullido
- Alteraciones en la visión
- Dolores severos o persistentes en músculos o articulaciones
- Debilidad muscular severa
- Disminución del número de rojos bajos (anemia)
- Dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, sensación de cansancio o dolor en el pecho (miocarditis)

**Reacciones a la infusión intravenosa (IV) que a veces pueden ser severas y amenazantes para la vida.** Los signos y síntomas de reacciones a la infusión pueden incluir:

- Escalofríos o temblores
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Picazón o sarpullido
- Sofocos
- Mareos
- Fiebre
- Sensación de desmayo

**Complicaciones del trasplante de células madre que utiliza células madre donantes (alógenas) después del tratamiento con KEYTRUDA.** Estas complicaciones pueden ser graves y pueden conducir a la muerte. Su médico le monitorizará los signos de complicaciones si es un receptor de trasplante de células madre alógeno.

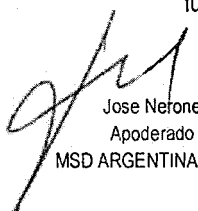
**Obtener tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se vuelvan graves.**

Su médico le examinará estos problemas durante el tratamiento con KEYTRUDA. Su médico puede tratarlo con corticosteroides o medicamentos de reemplazo hormonal. Es posible que su médico también tenga que demorar o suspender definitivamente el tratamiento con KEYTRUDA, si tiene efectos secundarios graves

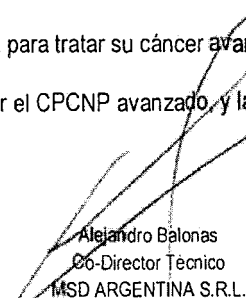
## 2. QUE ES KEYTRUDA?

KEYTRUDA es una medicación usada para tratar:

- Un tipo de cáncer de piel llamado melanoma. KEYTRUDA puede ser usado cuando su melanoma se ha diseminado o no puede eliminarse por cirugía (melanoma avanzado).
- Un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). KEYTRUDA puede usarse solo cuando su cáncer de pulmón:
  - Se ha diseminado (CPCNP avanzado) y,
  - El ensayo de "PD-L1" dio positivo y,
    - Como primer tratamiento si usted no ha recibido quimioterapia para tratar su cáncer avanzado y su tumor no tiene un gen "EGFR" o "ALK" anormal, o
    - Usted ha recibido quimioterapia conteniendo platino para tratar el CPCNP avanzado, y la misma no funciona o ya no está funcionando, y

  
Jose Nefone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 2 de 5

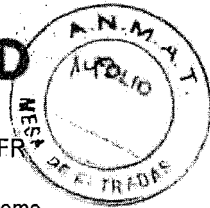
IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT



## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE



MSD



- Si su tumor tiene el gen "EGFR" r "ALK" anormal, Usted también ha recibido un inhibidor de EGFR o ALK y el mismo no funcionó o ya no está funcionando.
- KEYTRUDA puede usarse junto con productos quimioterápicos como pemetrexed y carboplatino como primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
  - Se ha diseminado (CPCNP avanzado) y
  - Es un tipo de cáncer de pulmón llamado "no escamoso"
- Un tipo de cáncer llamado cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECyC). KEYTRUDA puede ser usado cuando su CECyC:
  - Ha reaparecido o diseminado (CECyC avanzado) y
  - Usted ha recibido quimioterapia conteniendo platino para tratar su CECyC avanzado y la misma no funcionó o ya no está funcionando.
- Un tipo de cáncer llamado Linfoma Hodgkin clásico (LHc). KEYTRUDA puede ser usado para LHc en adultos y pediátricos cuando:
  - Usted haya recibido un tratamiento y el mismo no funcionó o
  - El LHc ha reaparecido luego de recibir 3 o más tipos de tratamiento.
- Un tipo de cáncer de vejiga y del tracto urinario llamado carcinoma urotelial. KEYTRUDA puede ser usado cuando su cáncer de vejiga o tracto urinario:
  - Se ha diseminado o no puede eliminarse por cirugía (cáncer urotelial avanzado) y,
  - Usted no puede recibir quimioterapia que contenga un medicamento llamado cisplatino, o
  - Usted ha recibido quimioterapia que contenga platino, y no funcionó o ya no está funcionando.

### 3. Que debo comunicarle a mi médico antes de recibir KEYTRUDA?

Antes de recibir KEYTRUDA, comuníquese a su médico si Usted:

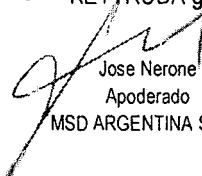
- Padece algún trastorno del sistema inmunológico como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus sistémico
- Tuvo un trasplante de órgano
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios
- Tiene cualquier problema de hígado
- Tiene otros problemas médicos
- Está embarazada o planea quedar embarazada
  - KEYTRUDA puede dañar a su bebé en gestación.
  - Las mujeres que puedan quedar embarazadas deberán utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante y al menos por 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA. Hable con su médico acerca de métodos anticonceptivos que pueda usar durante este tiempo.
  - Informe de inmediato a su médico si llega a quedar embarazada durante el tratamiento con KEYTRUDA.
- Está amamantando o planea amamantar.
  - No se sabe si KEYTRUDA pasa a su leche materna.
  - No amamante durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA

Comuníquese a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluyendo los de venta con receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos con hierbas.

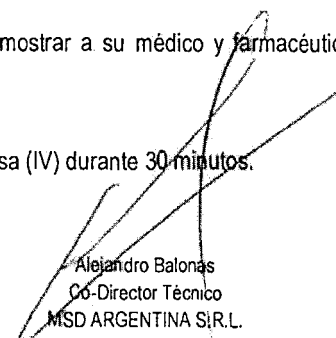
Tenga presente los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo

### 4. Como voy a recibir KEYTRUDA?

- Su médico le dará KEYTRUDA en su vena a través de una guía intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- KEYTRUDA generalmente se administra cada 3 semanas.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 3 de 5

IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE



- Su médico decidirá cuántas aplicaciones necesita.
- Su médico le solicitará análisis de sangre para verificar si tiene efectos secundarios.
- Si olvida alguna cita, llame a su médico tan pronto como sea posible para reprogramarla.

### 5. Cuáles son los posibles efectos secundarios de KEYTRUDA?

**KEYTRUDA puede causar efectos secundarios serios. Consulte la sección "CUAL ES LA INFORMACION MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE KEYTRUDA?"**

Los efectos secundarios comunes de KEYTRUDA cuando se utiliza solo incluyen: Sensación de cansancio, picazón, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, fiebre, tos, dificultad para respirar, dolor muscular, de huesos o articulaciones, estreñimiento y náuseas.

En pediátricos: sensación de cansancio, vómitos y dolor en el área del estómago (abdominal), aumento de los niveles de enzimas hepáticas y disminución de los niveles de sal (sodio) en sangre son más comunes en adultos.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de KEYTRUDA. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Dígale a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

### 6. Cuáles son los ingredientes de KEYTRUDA?

**Ingrediente activo:** pembrolizumab

**Ingredientes inactivos:** L-histidina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

### 7. COMO DEBO CONSERVAR KEYTRUDA?

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

### 8. COMO PUEDO APRENDER MAS SOBRE KEYTRUDA Y MI CONDICION?

Usted puede obtener más información de 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.

### CUANTO DURARÁ MI MEDICAMENTO?

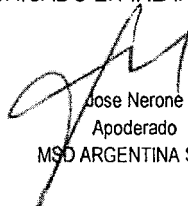
No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

### CUANDO SE REVISÓ ESTE PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ?

Este prospecto se revise por última vez en:    /   /   

*"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.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

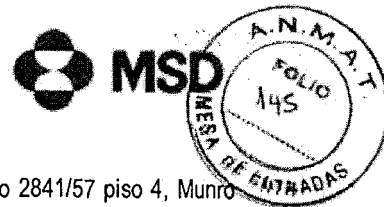
**C** Confidencial

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

Página 4 de 5

IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE INFORMACION  
PARA EL PACIENTE**



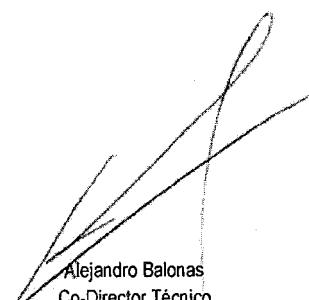
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.850  
Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro  
(B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
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)*

**MK3475-ARG-2017-015205**

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

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

Página 5 de 5

IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-34408490-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 22 de Diciembre de 2017

**Referencia:** inf para el paciente 16434-17-5 certif 57850.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.12.22 11:49:59 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.22 11:49:59 -03'00'