



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

DISPOSICIÓN N° 0269

BUENOS AIRES, 15 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-1753-15-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), las Disposiciones ANMAT N° 7075/11, 7729/11 y 4622/12, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD Argentina S.R.L., en representación de Merck Sharp & Dohme Corp., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial KEYTRUDA ingrediente farmacéutico activo Pembrolizumab, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación



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

DISPOSICIÓN N° 0269

en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.” (Artículo 9º).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las



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

DISPOSICIÓN N° 0269

solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 779/803 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Farmacovigilancia) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Que a fs. 787/796 se encuentra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sobre la base de las Disposiciones ANMAT N° 7075/11 y 7729/11.

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos in-vitro e in-vivo, de



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

DISPOSICIÓN N°

0 2 6 9

seguridad farmacológica, farmacocinéticos y toxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto cumpliendo satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, KEYTRUDA/pembrolizumab fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en julio del 2015 y por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2014.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que por lo expuesto, y teniendo en cuenta las características epidemiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos mediante informe obrante a fs. 810/812 sugiere que



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

DISPOSICIÓN N° 0 2 6 9

la especialidad medicinal en estudio sea inscripta Bajo Condiciones Especiales en los términos de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA PEMBROLIZUMAB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto KEYTRUDA.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de emisión del Certificado autorizante.

Que asimismo a los fines de establecer un seguimiento del beneficio-riesgo, el laboratorio ha presentado el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), el que contiene la forma en que se recolectarán los datos sobre eficacia y efectividad terapéutica, la metodología de recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento KEYTRUDA/pembrolizumab, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el modelo de Consentimiento informado.



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

DISPOSICIÓN N°

0 2 6 9

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre KEYTRUDA, la que será importada a la República Argentina por MSD ARGENTINA S.R.L., representante de Merck Sharp & Dohme Corp., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s,



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

DISPOSICIÓN N°

0 2 6 9

Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM de la especialidad medicinal KEYTRUDA/PEMBROLIZUMAB, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia y Efectividad y Seguridad y toda otra documentación solicitada por la Comisión de Asignación y Evaluación de los Medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. Deberá presentar la información correspondiente a cada paciente tratado y su seguimiento durante el año de vigencia del registro.



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

DISPOSICIÓN N° 0269

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma MSD Argentina S.R.L., en representación de Merck Sharp & Dohme Corp, deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad presentando los resultados a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,




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

DISPOSICIÓN N° 0269

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-000-001753-15-1

DISPOSICIÓN N°: 0269


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 0269

Nombre comercial: KEYTRUDA

Nombre/s genérico/s: PEMBROLIZUMAB

Nombre o razón social: MSD Argentina S.R.L., en representación de Merck Sharp & Dohme Corp. Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

Domicilio Legal: Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4º (B1605AZE), Munro. Provincia de Buenos Aires.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores

Planta elaboradora del ingrediente farmacéutico activo (IFA): MedImmune, LLC / Frederick Manufacturing Center (FMC) 633 Research Court /Frederick, MD, 21703 Estados Unidos.

Las plantas involucrados en la elaboración y empaque del producto terminado

a) Elaboración : MSD International GmbH T /A MSD Ireland (Carlow), Dublin Rd, Carlow, County Carlow, Irlanda.

b) Empaque secundario (etiquetado): Merck Sharp & Dohme Corp. 4633 Merck Road, Wilson, North Carolina, 27893, E.E.U.U.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MSD Argentina S.R.L. Ruta 8, Km. 60, calle 9 s/nº. Parque Industrial, Pilar Provincia de Buenos Aires.

Origen del producto: Irlanda.



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

País de procedencia: E.E.U.U

País de consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Nombre comercial: KEYTRUDA

Clasificación ATC: N/A

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Concentración/es: Pembrolizumab 100 mg/vial.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ingrediente Farmacéutico Activo: Pembrolizumab 100 mg.

Excipientes: L-histidina 6,2 mg, Sacarosa 280 mg, Polisorbato80 0,8 mg, Agua para inyectables c.s.p. 4 ml.

Origen del producto: Biológico/biotecnológico.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Envase/s Primario/s: estuche conteniendo un vial de solución inyectable.

Presentación: caja conteniendo 1 vial.

Contenido por unidad de venta: caja conteniendo 1 vial.



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


Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Proteger de la luz. No agitar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.



EXPEDIENTE N° 1-0047-001753-15-1

DISPOSICIÓN N°: **0 2 6 9**



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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulos de envase primario y secundario fs. 631 y 628

Prospecto fs. 555- 576

Información para pacientes fs.621-625

Plan Monitoreo de Eficacia , Efectividad y Seguridad fs. 632-641 y 734-760

0 2 6 9

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-47-000-001753-15-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **0269** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por MSD ARGENTINA S.R.L., representante de Merck Sharp & Dohme Corp., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KEYTRUDA

Nombre/s genérico/s: PEMBROLIZUMAB

Nombre o razón social: MSD ARGENTINA S.R.L., representante de Merck Sharp & Dohme Corp.

Domicilio Legal: Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4º, Munro. (B1605AZE)
Provincia de Buenos Aires.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores

Planta elaboradora del ingrediente farmacéutico activo (IFA): MedImmune, LLC /Frederick Manufacturing Center (FMC) 633 Research Court /Frederick, MD, 21703. Estados Unidos.

Las plantas involucrados en la elaboración y empaque del producto terminado



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

a) Elaboración: MSD International GmbH T /A MSD Ireland (Carlow), Dublin Rd, Carlow, County Carlow, Irlanda.

b) Empaque secundario (etiquetado): Merck Sharp & Dohme Corp. 4633 Merck Road, Wilson, North Carolina, 27893, E.E.U.U.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MSD Argentina S.R.L. Ruta 8, Km. 60, calle 9 s/nº. Parque Industrial, Pilar, Provincia de Buenos Aires.

Origen del producto: Irlanda

País de procedencia: E.E.U.U.

País de consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Solución para Infusión.

Nombre comercial: KEYTRUDA

Clasificación ATC: N/A

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Concentración/es: Pembrolizumab 100 mg/vial.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ingrediente Farmacéutico Activo: Pembrolizumab 100 mg.



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

Excipientes: L-histidina 6,2 mg, Sacarosa 280 mg, Polisorbato 80 0,8 mg, Agua para inyectables c.s.p. 4 ml.

Origen del producto: Biológico/Biotecnológico.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Envase/s Primario/s: estuche conteniendo un vial de solución inyectable.

Presentación: 1 vial inyectable.

Contenido por unidad de venta: 1 vial inyectable.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.


Proteger de la luz. No agitar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Se extiende a MSD ARGENTINA S.R.L., representante de Merck Sharp & Dhome Corp. el Certificado N° **57850**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **15 ENE. 2016** de _____, siendo su vigencia por el plazo de un (1) año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

DISPOSICIÓN N°: **0 2 6 9**


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



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

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO - TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Indicación: melanoma irreseccable o metastásico

Epidemiología: El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos de la cresta neural. Un 95 % se origina en la piel y un 5 % en los ojos y mucosas. Provoca neoformación pigmentada que produce metástasis linfáticas y hematógenas que llevan tempranamente a la muerte, aunque las cifras de mortalidad han disminuido en virtud de detecciones tempranas y mejoría en las modalidades terapéuticas. La prevalencia en el mundo es de 2,2/100.000 en el mundo y 1,9 /100.000 en la Argentina y su incidencia es de 2,9/100.000.

Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal de alta afinidad por el receptor PD-1, que ejerce el bloqueo dual de los ligandos PK-L1 y PD-L2, en las células presentadoras de antígeno o tumorales. Al inhibir al receptor PD-1 de la unión de ligandos, reactiva los linfocitos citotóxicos tumor-específicos en el microambiente del tumor y reactiva la inmunidad anti-tumoral.

Posología y Forma de Administración:

Solo se podrá dispensar con receta médica (archivada) y el tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia.

Se presenta en forma de polvo para solución para perfusión-goteo endovenoso. Se recomiendan dosis de 2mg/kg durante 30 min cada 3 semanas.



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

Estudios Clínicos que avalan el beneficio clínico. Parámetros de eficacia.

La eficacia se evaluó en dos estudios clínicos principales, fase I y fase II. En un primer estudio con 540 pacientes previamente tratados con ipilimumab. Los resultados demostraron que 6 meses después del inicio del tratamiento, la enfermedad no había emporado en el 34 % de los pacientes tratados con KEYTRUDA en comparación el 16 % de los pacientes que recibieron quimioterapia.

Un segundo estudio incluyó a 834 pacientes, la mitad tratado con ipilimumab y la otra mitad con pembrolizumab. Los pacientes tratados con KEYTRUDA/pembrolizumab vivieron hasta 5, 5 meses sin empeoramiento y los tratados con ipilimumab hasta 2, 8 meses. Se observó también que la supervivencia global a los 12 como mínimo se produjo en el 75% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y en el 58% de los pacientes que recibieron ipilimumab.

Riesgos y perfil de seguridad: las reacciones adversas más frecuentes son las relacionadas con el sistema inmunitario. Un 15% de los pacientes presentaron diarrea, 12% náuseas, 25 % prurito, 25% erupción cutánea, 13 % artralgia y 33% fatiga. Fueron de intensidad Grado 1 o 2. También se describieron las reacciones adversas graves asociadas a la perfusión.

El Plan de Monitoreo de Eficacia y Efectividad y Seguridad (PEEMS) ha sido presentado y aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

El PMEE, contempla el seguimiento de los pacientes tratados con el medicamento, su evolución así como el consentimiento informado. El titular del Registro deberá



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

presentar ante la Dirección de Evaluación y Registro de medicamentos mediante
informes periódicos anuales los registros obtenidos en el marco del PMEES.

EXPEDIENTE Nº 1-47-000-001753-15-1

DISPOSICIÓN Nº: **0 2 6 9**

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



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

15 ENE. 2016

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.
Código ATC: L01XC18

DESCRIPCIÓN:

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

INDICACIONES:

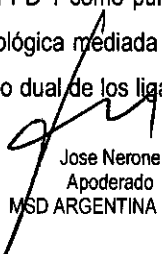
KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado en Pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción:

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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



PD-1 de la unión a ligandos, KEYTRUDA reactiva los linfocitos citotóxicos tumor-específicos en el microambiente del tumor y reactiva la inmunidad anti-tumoral.

En la sangre periférica del paciente que recibe KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas o 3 semanas, se observa un aumento porcentual de células T CD+4 y CD+8 activadas (por ejemplo, HLADR+) luego de todas las dosis sin aumento del número de linfocitos T circulantes.

Farmacocinética

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

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es ~0.2 L/día (CV: 37%) y la vida media terminal ($t_{1/2}$) es ~27 días (CV: 38%). La exposición a pembrolizumab expresada como la concentración máxima (C_{max}) o el área bajo la curva (AUC) aumentó proporcionalmente a la dosis dentro del rango de dosis eficaz.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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



Poblaciones especiales

Se evaluó el efecto de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab. El aclaramiento de pembrolizumab aumentó con el aumento del peso; como resultado estas diferencias en la exposición son adecuadamente abordadas con la administración en mg/Kg de peso. Los siguientes factores no tienen efecto clínico relevante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango 15-94 años), género, etnia, insuficiencia renal leve a moderada, insuficiencia hepática leve, carga tumoral.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis farmacocinética poblacional en pacientes con insuficiencia renal leve (GFR <90 y ≥ 60 mL/min/1.73 m²; n=937) o moderada (GFR <60 y ≥ 30 mL/min/1.73 m²; n=201) comparado con pacientes función renal normal (GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; n=1027). No se observaron diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR <30 and ≥ 15 mL/min/1.73 m²) (Ver: Posología y forma de administración)

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis farmacocinético poblacional en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (TB) 1.0 to 1.5 x ULN o AST $>ULN$, según el criterio definido por el Instituto Nacional de Cáncer de disfunción hepática; n=269) comparado con pacientes con función hepática normal (TB and AST $\leq ULN$; n=1871). No se observaron diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1.5 to 3 x ULN y cualquier AST) o severa (TB >3 x ULN y cualquier AST) (Ver: Posología y forma de administración).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

2.1 General

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 2 mg/kg administrado por vía intravenosa por 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad se haga inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ejemplo: aumento transitorio inicial del tamaño del tumor, o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses de tratamiento, seguido de reducción del tumor). Los pacientes que se encuentren estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deben permanecer en el tratamiento hasta que la progresión se encuentre confirmada.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

Modificación de dosis

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

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

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

Discontinuar KEYTRUDA permanentemente (Ver "Advertencias y precauciones):

- Si la dosis de corticoesteroide no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no resuelve a grado 0-1 dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de KEYTRUDA
- Si ocurre otro evento de toxicidad severa
- Por reacciones adversas incluyendo:
 - ✓ Toxicidad con riesgo para la vida excepto por endocrinopatías que mejoren a grado 2 o menor y estén controladas con reemplazo hormonal (Grado 4)
 - ✓ Neumonitis mediada por sistema inmune - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4), o moderada recurrente (Grado 2)
 - ✓ Nefritis mediada por sistema inmune - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4)
 - ✓ Hepatitis mediada por sistema inmune asociada con:
 - AST o ALT >5 veces ULN o bilirrubina total >3 veces ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan el tratamiento con moderada (Grado 2) elevación de AST o ALT, si AST o ALT aumentan $\geq 50\%$ en relación al basal y duran ≥ 1 semana
 - ✓ Reacciones relacionadas con la infusión - severa o amenazante para la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

**0 2 6 9**

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

Pacientes pediátricos

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

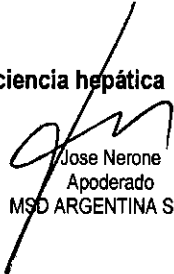
Pacientes geriátricos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**


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



0269

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

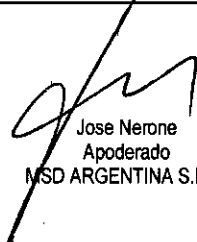
Han ocurrido reacciones adversas de mecanismo inmunológico en pacientes que recibieron KEYTRUDA. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones de mecanismo inmunológico fueron reversibles y se controlaron con la interrupción de KEYTRUDA, la administración de corticoides y/o atención de apoyo.

Si se sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología y excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y administrar corticoides (ver más abajo). Tras la mejora a grado 1 o menor, iniciar la disminución del corticoide y continuar la disminución por al menos 1 mes. Basándose en la información limitada proveniente de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no pudieran ser controladas con el uso de corticoides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si el evento adverso se mantiene como Grado 1 o menor. Si ocurre otro episodio de evento adverso severo, discontinuar KEYTRUDA permanentemente (Ver: "Posología y administración" y "Eventos Adversos")

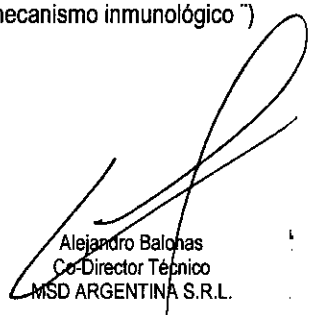
Neumonitis de mecanismo inmunológico

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

Colitis de mecanismo inmunológico


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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

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

Hepatitis de mecanismo inmunológico

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

Nefritis de mecanismo inmunológico

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

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

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

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

Otros eventos adversos de mecanismo inmunológico

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión severas en 3 (0,1%) de los 2117 pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006. Por reacciones severas relacionadas con la infusión, detener la infusión y discontinuar KEYTRUDA permanentemente. (Ver: "Posología y administración"). Los pacientes con reacciones leves a moderadas relacionadas con la infusión deben continuar recibiendo KEYTRUDA con una estrecha vigilancia; se debe considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo – Categoría D:

Embarazo

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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



edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y por al menos 4 meses luego de la última dosis de KEYTRUDA.

Madres lactantes

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Toxicidad crónica

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio a dosis repetida a 1 mes y a 6 meses en monos *Cynomolgus*, a los que se les administraron dosis IV de 6, 40 o 200 mg/kg una vez por semana en el estudio de 1 mes, y una vez cada 2 semanas en el estudio a 6 meses, seguido de un período de 4 meses libres de tratamiento. No se observaron hallazgos de significancia toxicológica y el nivel de no observación de efectos adversos (NOAEL) en ambos estudios fue ≥ 200 mg/kg, lo que es 19 veces la exposición en humanos a la mayor dosis clínica evaluada (10 mg/Kg) y 94 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada (2 mg/Kg).

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

No se evaluó el potencial genotóxico de pembrolizumab.

Reproducción

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

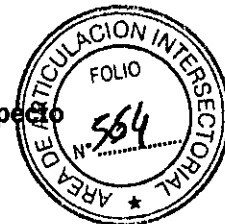
Desarrollo

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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



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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en estudios clínicos

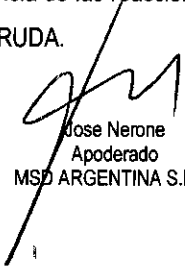
Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en dos estudios abiertos controlados y abiertos (KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006) para el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable y en un estudio clínico abierto sin control (KEYNOTE-001) para el tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se trataron 1567 pacientes con melanoma (699 tratados previamente con ipilimumab y 868 sin tratamiento previo con ipilimumab) y 550 pacientes con NSCLC. La seguridad se describió en una población combinada de 2117 pacientes (estudiados a través de 3 dosis; 2 mg/Kg cada 3 semanas y 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas). La duración promedio del tratamiento fue 4,6 meses (rango 1 día a 28,3 meses) incluyendo 906 pacientes tratados por un período igual o mayor a 6 meses y 203 pacientes tratados por un período igual o mayor a 1 año.

Se discontinuó KEYTRUDA por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en 4% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento (SAEs) reportadas hasta los 90 días de la administración de la última dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de cinco pacientes (de 2117) fueron: neumonitis (n=24), colitis (n=19), diarrea (n=16), pirexia (n=8), insuficiencia adrenal (n=6), y hepatitis autoinmune (n=6).

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

Las reacciones adversas de mecanismo inmunológico se presentan basadas en los 2117 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. En la Tabla 4 se presenta la incidencia de las reacciones adversas de mecanismo inmunológico por grado, que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**


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



Tabla 4: Reacciones adversas de mecanismo inmunológico

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	7.8	5.9	0.1	0	0
Hipertiroidismo	2.9	0.6	0.1	0	0
Neumonitis	2.4*	0.9	0.6	0.1	<0.1
Colitis	1.7	0.4	1.0	0.1	0
Hepatitis	0.8	0.1	0.5	0.1	0
Hipofisitis	0.7	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus tipo I	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0

Endocrinopatías: El tiempo medio de aparición de hipofisitis fue de 3,5 meses (rango 1 día a 7,2 meses). La duración media fue 2,0 meses (rango 0,4 a 12,7 meses). La hipofisitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,2%) de los pacientes. La hipofisitis resolvió en 7 pacientes. El tiempo medio de aparición del hipertiroidismo fue 1,4 meses (rango 1 día a 21,9 meses). La duración media fue 1,8 meses (rango 1 día a 12,8 meses). El hipertiroidismo llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 2 (0,1%) de los pacientes. El hipertiroidismo resolvió en 42 pacientes. El tiempo medio de aparición del hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango de 0,7 semanas a 18,9 meses). La duración media fue de 5,5 meses (rango 0,9 a 24,3 meses). Ningún paciente discontinuó KEYTRUDA debido al hipotiroidismo.

Neumonitis: El tiempo medio de aparición de neumonitis fue de 3,1 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La duración media fue de 1,6 meses (rango 0,3 a 15,1 meses). La Neumonitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 21 (1,3%) de los pacientes. La neumonitis resolvió en 32 pacientes.

Colitis. El tiempo medio de aparición de colitis fue de 3,0 meses (rango 1,3 semanas a 9,7 meses). La duración media fue de 1,2 meses (rango 1 día a 7,2 meses). Colitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,7%) de los pacientes. La colitis resolvió en 31 pacientes.

Hepatitis: El tiempo medio de aparición de hepatitis fue de 0,8 meses (rango 1,1 semanas a 21,4 meses). La duración media fue de 1,2 meses (rango 1,1 semanas a 4,7 meses). La hepatitis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,3%) de los pacientes. La hepatitis resolvió en 14 pacientes.

Nefritis: El tiempo medio de aparición de nefritis fue de 5,1 meses (rango 1,7 semanas a 12,8 meses). La duración media fue de 1,1 meses (rango 0,4 semanas a 3,3 meses). La nefritis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 2 (0,1%) de los pacientes. La Nefritis resolvió en 4 pacientes.

Otros eventos adversos

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**

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



La tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue artralgia y tos.

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

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

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

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con KEYTRUDA a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 6: reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA y en una mayor incidencia que en la rama de Quimioterapia (diferencia $\geq 5\%$ entre las ramas [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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



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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar a 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 solución inyectable.

INFORMACION COMPLETA DE ESTUDIOS CLINICOS

Eficacia y seguridad clínica

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


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



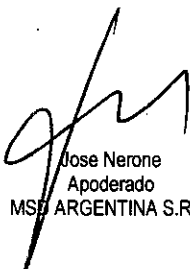
VIH, hepatitis B o hepatitis C. No se requirió que los pacientes con mutación de BRAF V600E tuvieran una terapia previa con inhibidores de BRAF.

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

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

El criterio de evaluación primario fue la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) y la Sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), evaluada por radiología integrada y evaluación oncológica (IRO) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Los criterios de evaluación secundarios fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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

0269



Tabla 1: Respuesta a KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo en KEYNOTE-006

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

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

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

‡ Basado en el ensayo de rango inicial estratificado

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

N/A No disponible

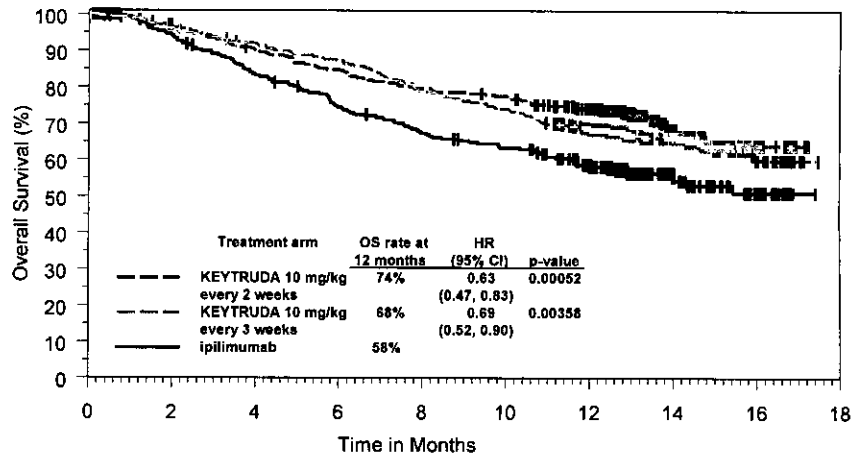
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

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

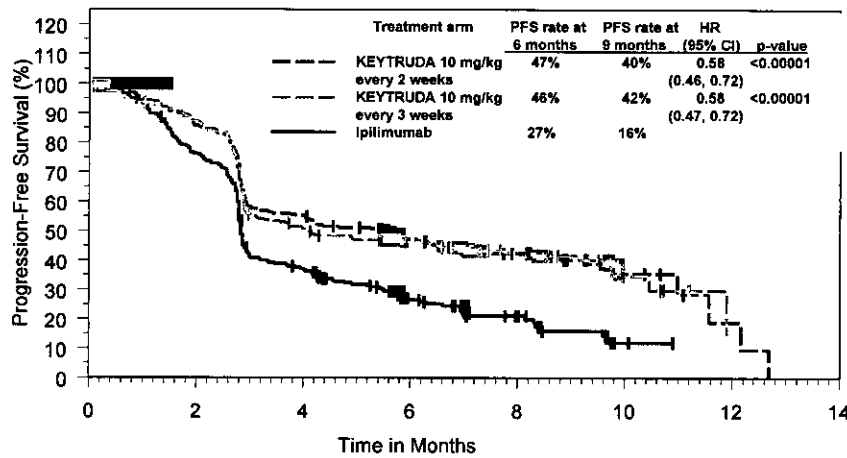


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global por rama de tratamiento en KEYNOTE-006



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

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



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

Análisis de Sub-grupo por mutación BRAF

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



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



Se realizó un análisis por subgrupo del KEYNOTE-006 en pacientes con el tipo salvaje de BRAF, pacientes con BRAF mutado con tratamiento previo y pacientes con BRAF mutado sin tratamiento previo. Los Hazard ratios (HRs) de PFS (agrupados KEYTRUDA [10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas] Vs. Ipilimumab) fueron 0,57 (95% IC: 0,45, 0,73) para el tipo salvaje de BRAF, 0,50 (95% IC: 0,32, 0,77) para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo y 0,73 (95% IC: 0,48, 1,11) para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo. Los HRs de OS para el agrupado de KEYTRUDA vs. Ipilimumab fueron 0,61 (0,46, 0,82) para el tipo salvaje de BRAF, 0,69 (0,33, 1,45) para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo, y 0,75 (0,45, 1,26) para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo. ORR para el agrupado de KEYTRUDA vs. Ipilimumab fue 34% vs. 13% para el tipo salvaje de BRAF, 41% vs. 13% para el tipo mutante de BRAF sin tratamiento previo, y 21% vs. 6% para el tipo mutante de BRAF con tratamiento previo.

Análisis de Sub-grupo por estado de PD-L1

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

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

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

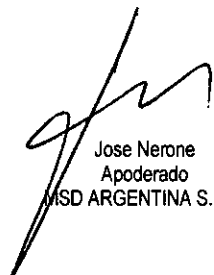
 **Confidencial**


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



De los 540 pacientes en KEYNOTE-002, 61% fueron hombres, 43% fueron ≥ 65 años de edad (la mediana fue 62 años [rango 15-89]) y 98% fueron blancos. 82% de los pacientes estaban en el estadio M1c, 73% tuvieron al menos 2 tratamientos previos, y el 32% tuvieron 3 o más tratamientos previos para melanoma avanzado. 45% tuvo un performance status de ECOG de 1, 40% tuvo la LDH aumentada y 23% tuvo mutación de BRAF. Las características basales estuvieron bien distribuidas en las distintas ramas del estudio.


El criterio de evaluación primario fue la Sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), evaluada por radiología integrada y evaluación oncológica (IRO) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) y la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). Los criterios de evaluación secundarios evaluados por el investigador utilizando los criterios RECIST 1.1 fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta. La Tabla 2 resume las medidas de eficacia clave en pacientes previamente tratados con ipilimumab, y la Figura 3 muestra la curva de Kaplan-Meier para la PFS. Los datos de OS no estaban completos al momento del análisis de la PFS. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis preliminar de OS, que no fue ajustado por el efecto de confusión del cruce de ramas. De los pacientes aleatorizados a la rama de quimioterapia, el 48% fueron cruzados y recibieron subsecuentemente el tratamiento con KEYTRUDA.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



C Confidencial



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



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

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

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

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

‡ Basado en el ensayo de rango inicial estratificado

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

¶ INV = Evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

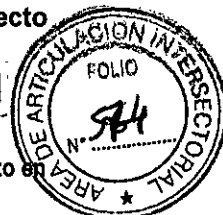
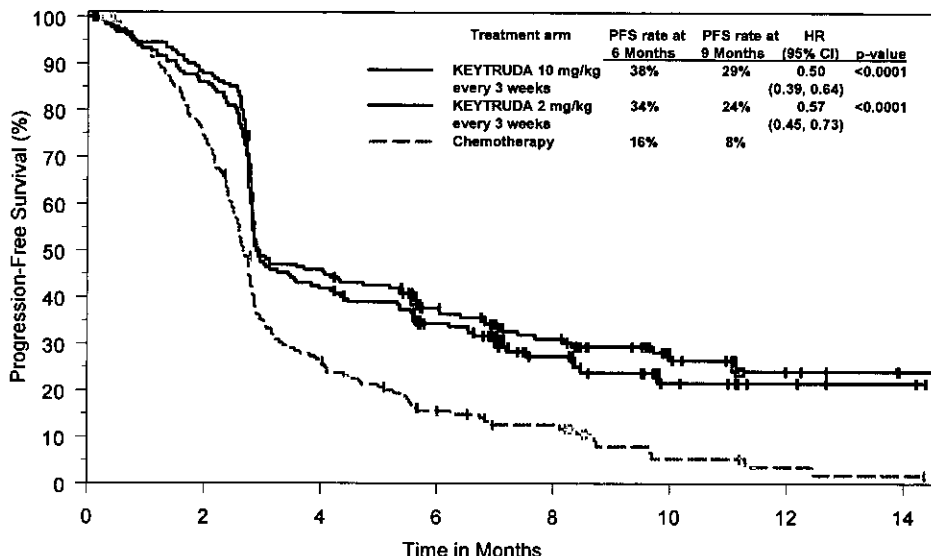


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (basada en IRO) por rama de tratamiento en KEYNOTE-002



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

KEYNOTE-001: Estudio abierto en pacientes con melanoma

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

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

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/Kg de KEYTRUDA que no habían recibido ipilimumab, 63% eran hombres, 35% eran ≥65 años de edad con una mediana de 60 años (rango 35-80). Todos excepto 1 eran blancos. 63% de los pacientes

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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



cursaban en el estadio M1c y 2% tenía historial de metástasis cerebral. 45% de los pacientes no recibió terapias previas para melanoma. Se reportaron mutaciones BRAF en el 39% de la población de estudio.

El criterio primario de eficacia fue la Tasa de Respuesta Global (ORR, por sus siglas en inglés), según la evaluación por Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). El criterio secundario de eficacia fue la tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés) incluyendo la respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable, la duración de la respuesta, PFS y la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). La respuesta tumoral se evaluó a intervalos de 12 semanas. En la tabla 3 se muestra un resumen de las medidas de eficacia claves en pacientes, con y sin tratamiento previo con ipilimumab, recibiendo KEYTRUDA a la dosis recomendada.

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

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

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

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

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos en 1819 pacientes tratados con pembrolizumab a una dosis de 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas, uno (0.3%) de los 392 pacientes evaluables resultó positivo a los anticuerpos contra

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



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



pembrolizumab durante el tratamiento con KEYTRUDA. En este único caso, se encontró a los anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab sin aparentes secuelas clínicas.

En el subgrupo de pacientes tratados con el régimen de dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, ninguno de los 225 pacientes evaluables resultó positivo a anticuerpos contra pembrolizumab durante el tratamiento con KEYTRUDA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

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

FABRICADO EN IRLANDA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

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

Última revisión ANMAT: ...

S-CCDS-MK3475-IV-082015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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

Keytruda (Pembrolizumab)

Texto propuesto para el rótulo



0 2 6 9

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

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA:

Cada ml de solución para infusión contiene: Principio Activo: Pembrolizumab 25 mg; Excipientes: L-histidina, Sacarosa, Polisorbato 80, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar a 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver el prospecto adjunto

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 vial de solución inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°...

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

FABRICADO EN IRLANDA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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

0269



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

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar a 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

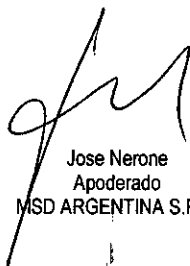
Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver el Prospecto adjunto

E.M.A.M.S. Certificado N°...

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.**


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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



0269

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
KEYTRUDA®**

Pembrolizumab 100 mg (25 mg/mL)
Solución inyectable – Vía intravenosa
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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

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

1. PORQUE MI MEDICO ME INDICÓ KEYTRUDA?

KEYTRUDA se utiliza para tratar

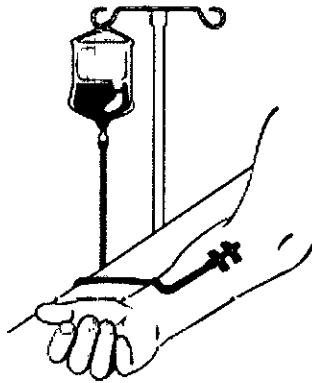
- un tipo de cáncer de piel llamado melanoma

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

KEYTRUDA trabaja ayudando al sistema inmune a combatir el cáncer.

2. COMO SE ADMINISTRA KEYTRUDA?

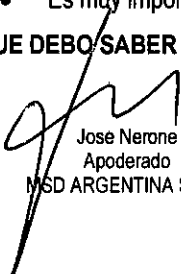
- Su médico le administrará KEYTRUDA por vía intravenosa por alrededor de 30 minutos.
- A la mayoría de la gente se administra KEYTRUDA cada 3 semanas.
- Su médico decidirá cuantos tratamientos necesita.



2.1 Que pasa si pierdo una dosis de KEYTRUDA?

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

3. QUE DEBO SABER ANTES O MIENTRAS RECIBA KEYTRUDA?


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


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

0 2 6 9



3.1 Quien no debe recibir KEYTRUDA?

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

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

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

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

3.3 Embarazo

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

3.4 Lactancia

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

3.5 Niños

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

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

Consulte con su médico

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

4. QUE EFECTOS ADVERSOS PUEDE CAUSAR KEYTRUDA?

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

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

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


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



- Dolor en el pecho
- Tos

- **Signos y síntomas de problemas intestinales**

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

- **Signos y síntomas de problemas hepáticos**

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

- **Signos y síntomas de problemas renales**

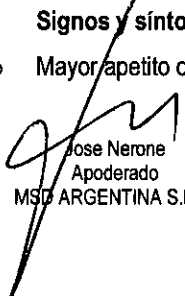
- Cambios en la cantidad o el color de la orina

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

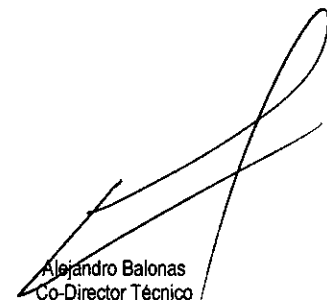
- Latidos rápidos
- Pérdida de peso
- Aumento de la sudoración
- Ganancia de peso
- Pérdida de cabello
- Sensación de frío
- constipación
- la voz se vuelve más profunda
- Dolores musculares
- Mareos o desmayos
- Cefaleas que no desaparecen o dolor de cabeza inusual

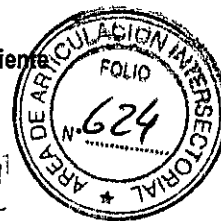
- **Signos y síntomas de problemas con el azúcar en la sangre**

- Mayor apetito o sed


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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



0 2 6 9

- Necesidad mas frecuente de orinar
- Pérdida de peso

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

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

Los eventos adversos más comunes incluyeron:

- Cansancio
- Picazón
- Disminución del apetito
- Falta de aire
- Tos

Pueden ocurrir eventos adversos menos comunes.

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

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

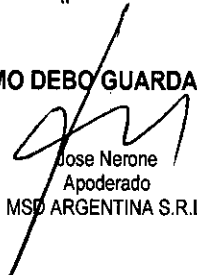
Si Usted tiene algún otro evento adverso que le molesta o no desaparece, consulte con su médico.

5. QUE ES KEYTRUDA?

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

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

6. COMO DEBO GUARDAR KEYTRUDA?


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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

0269



Almacenar a 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

7. COMO PUEDO APRENDER MAS SOBRE KEYTRUDA?

Para más información consulte con su médico.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

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.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez el: / /

“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.

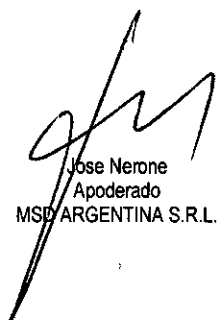
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

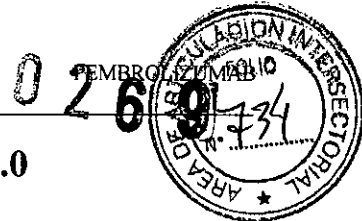
KEYTRUDA se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

S-CCPPI-MK3475-IV-082015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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




Actualización correspondiente a PGR versión 2.0

1-PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

1.1 Prácticas de farmacovigilancia de rutina

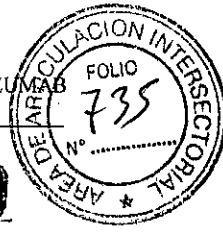
MSD Argentina SRL mantiene sistemas y prácticas estándar para las actividades sistemáticas de farmacovigilancia de rutina con el propósito de recopilar informes de reacciones adversas sospechadas (entre ellas, informes espontáneos, informes de estudios clínicos, informes de exposición en embarazo/lactancia, sobredosis y errores de medicación); preparar informes para las autoridades reguladoras (p. ej., informes de seguridad de casos individuales, PSUR [*Periodic Safety Update Reports* (informes periódicos de actualización de seguridad)], etc.); y mantener el monitoreo continuo del perfil de seguridad de los productos aprobados (incluida la detección de señales, evaluación de problemas, actualización del etiquetado y vinculación con las autoridades reguladoras). La cantidad de pacientes expuestos a pembrolizumab hasta agosto de 2014 en los protocolos 001, 002, 006, 010, 012, 013, 025, 028 (pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab) es 3251 para los siguientes tipos de tumores: melanoma, pulmón, cáncer hematológico y varios tipos de tumores sólidos. Además, 1787 pacientes estuvieron expuestos a pembrolizumab en el Programa de Acceso Extendido (*Expanded Access Program*, EAP 030) de melanoma. Por lo tanto, la exposición general al pembrolizumab hasta agosto de 2014, incluidos todos los estudios y el EAP, es de 5038 pacientes. Todos estos ensayos clínicos en curso y planificados aportarán datos valiosos y ayudarán a informar a MSD sobre inquietudes de seguridad actuales y a identificar futuras señales de seguridad a través de la farmacovigilancia de rutina.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
ApoDERado



Confidencial



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



1.2 Resumen de problemas de seguridad y acciones de farmacovigilancia planificadas

Tabla 1 Resumen de problemas de seguridad y acciones de farmacovigilancia planificadas

Problema de seguridad	Acción(es) planificada(s)
Riesgos importantes identificados <ul style="list-style-type: none">• Hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria)• Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo)• Uveítis• Colitis• Hepatitis• Diabetes mellitus tipo 1• Miositis• Nefritis• Neumonitis• Reacciones relacionadas con la infusión	Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso
Riesgos importantes posibles <ul style="list-style-type: none">• Reacciones graves en la piel	Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso
Información faltante <ul style="list-style-type: none">• Seguridad en pacientes con deterioro hepático moderado o grave• Seguridad en pacientes con deterioro renal grave• Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa• Seguridad en pacientes con VIH, o hepatitis B o C• Seguridad en pacientes pediátricos• Datos sobre reproducción y lactancia• Seguridad a largo plazo• Seguridad en pacientes de diferentes grupos étnicos• Interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos	Farmacovigilancia sistemática


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aprobado



Confidencial


MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

1.3 Plan de acción detallado para problemas de seguridad específicos

Tabla 2 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria)

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria)
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none">• Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso• Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar informes de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) en pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la ocurrencia de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria), MSD propone monitorear y evaluar los informes recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

 **Confidencial**


MSD ARGENTINA SR.
Farm. Alejandro H. Balona
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Tabla 3 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para trastornos de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo)

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo)
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de los trastornos de la tiroides, entre ellos, hipotiroidismo e hipertiroidismo, de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo, MSD propone monitorear y evaluar los informes de hipotiroidismo e hipertiroidismo recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 4 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para uveítis

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Uveítis
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de uveítis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de uveítis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de uveítis recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

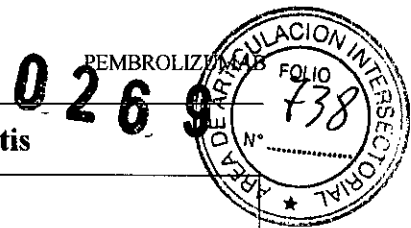



Tabla 5 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para colitis

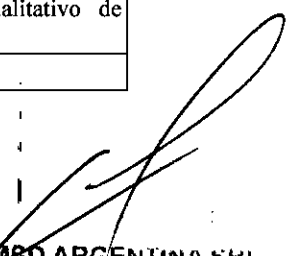
Problema de seguridad	Riesgo importante identificado
Colitis	
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de colitis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de colitis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de colitis recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

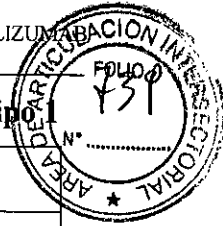
Tabla 6 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para hepatitis

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado
Hepatitis	
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de hepatitis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de hepatitis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de hepatitis recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

C Confidencial


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Batonas
 - CO-DIRECTOR TÉCNICO



0269

Tabla 7 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para diabetes mellitus tipo 1

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Diabetes mellitus tipo 1
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar los informes de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la ocurrencia de la diabetes mellitus tipo 1, MSD propone monitorear y evaluar los informes de diabetes mellitus tipo 1 recibidos en el entorno clínico y de postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 8 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para miositis

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Miositis
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de miositis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la ocurrencia de miositis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de miositis recibidos en el entorno clínico y de postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado



Confidencial

MSD ARGENTINA S.R.L.
 Farm. Alejandro H. Batonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

0269

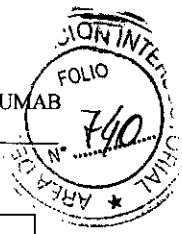



Tabla 9 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para nefritis

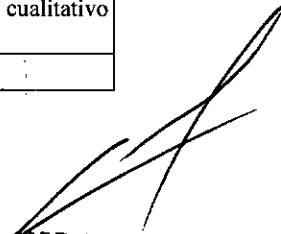
Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Nefritis
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de nefritis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de nefritis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de nefritis recibidos en el entorno clínico y postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

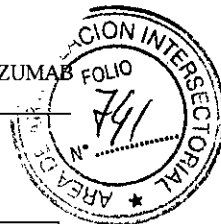
Tabla 10 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para neumonitis

Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Neumonitis
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso • Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de neumonitis de pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la incidencia de neumonitis, MSD propone monitorear y evaluar los informes de neumonitis recibidos en el entorno clínico y de postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Aprobado




 MSD ARGENTINA SKL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



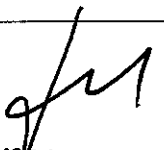
0269

Tabla 11 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para reacciones relacionadas con la infusión

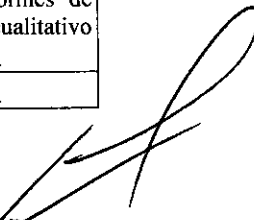
Problema de seguridad	Riesgo importante identificado Reacciones relacionadas con la infusión
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones relacionadas con la infusión posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar los informes de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la ocurrencia de reacciones relacionadas con la infusión, MSD propone monitorear y evaluar los informes de reacciones relacionadas con la infusión recibidos en el entorno clínico y de postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 12 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para reacciones graves en la piel

Problema de seguridad	Riesgo potencial importante Reacciones graves en la piel
Acción(es) propuesta(s)	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso Cuestionario específico del evento para informes espontáneos de reacciones inmunológicas posteriores a la comercialización
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar los informes de reacciones graves en la piel en pacientes tratados con pembrolizumab.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Con el propósito de monitorear y caracterizar mejor la ocurrencia de reacciones graves en la piel, MSD propone monitorear y evaluar los informes de reacciones graves en la piel recibidos en el entorno clínico y de postcomercialización.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Aoderado

C Confidencial


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 - CO-DIRECTOR TÉCNICO

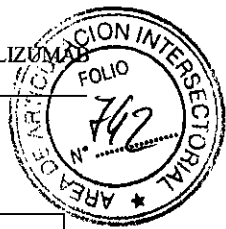


Tabla 13 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes con deterioro hepático moderado o grave


Problema de seguridad	Información faltante Seguridad en pacientes con deterioro hepático moderado o grave
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes con deterioro hepático moderado o grave.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en pacientes con deterioro hepático grave. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes potenciales de pacientes con deterioro hepático grave y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde.

Tabla 14 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes con deterioro renal moderado o grave

Problema de seguridad	Información faltante Seguridad en pacientes con deterioro renal grave
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes con deterioro renal grave.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en pacientes con deterioro renal grave. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de pacientes con deterioro renal grave y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado

C Confidencial


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

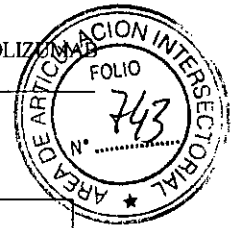
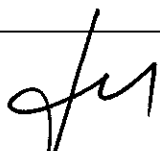


Tabla 15 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa

Problema de seguridad	Información faltante Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 16 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes con VIH, o hepatitis B o C

Problema de seguridad	Información faltante Seguridad en pacientes con VIH, o hepatitis B o C
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes con VIH, o hepatitis B o C.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en pacientes con VIH, o hepatitis B o C. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes potenciales de pacientes con VIH o con hepatitis B o C, y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante 2 años adicionales. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Aboderado



Confidencial


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

0269

PEMBROLIZUMAB
 TABLICO



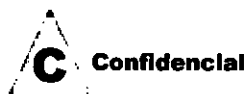
Tabla 17 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes pediátricos

Problema de seguridad	Información faltante Seguridad en pacientes pediátricos
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes pediátricos.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en pacientes pediátricos. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de pacientes pediátricos y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 18 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para los datos sobre reproducción y lactancia

Problema de seguridad	Información faltante Datos sobre reproducción y lactancia
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de mujeres embarazadas y en período de lactancia.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de mujeres embarazadas y en período de lactancia y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en esta población.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



Tabla 19 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para los datos de seguridad a largo plazo

Problema de seguridad	Información faltante Seguridad a largo plazo
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes que usen pembrolizumab a largo plazo.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso a largo plazo (> 2 años). Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de uso a largo plazo y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en el uso a largo plazo.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde

Tabla 20 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para la seguridad en pacientes de diferentes grupos étnicos

Problema de seguridad	Información importante faltante Seguridad en pacientes de diferentes grupos étnicos
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina, incluidos estudios clínicos en curso
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar los informes de pacientes en diversos grupos étnicos.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Existe el potencial de uso de pembrolizumab en diversos grupos étnicos. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes en diversos grupos étnicos y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab en estas poblaciones.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


 MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado

C Confidencial


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

0269

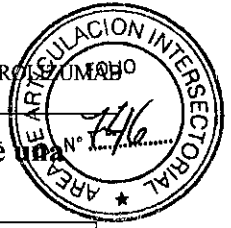


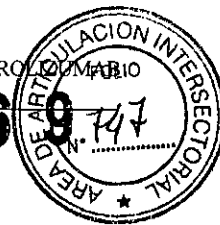
Tabla 21 Plan de acción de farmacovigilancia detallado para el potencial de una interacción farmacodinámica con inmunosupresores sistémicos

Problema de seguridad	Información importante faltante Interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia sistemática
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Monitorear, identificar y evaluar informes de una interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Puede existir el potencial de una interacción farmacodinámica de pembrolizumab con inmunosupresores sistémicos. Las acciones propuestas habilitarán a MSD a monitorear los informes de cualquier interacción farmacodinámica con inmunosupresores sistémicos y a comprender mejor el perfil de seguridad de pembrolizumab durante el uso concomitante con inmunosupresores sistémicos.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Luego de la revisión de los datos, se tomarán las medidas correspondientes si se obtiene información nueva que altere el perfil de riesgos-beneficios de pembrolizumab (p. ej., la información del producto).
Datos clave para la evaluación y la presentación de informes, que incluye la justificación de las opciones de los datos clave	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorear las señales de seguridad.
Títulos de protocolos	No corresponde


MSD Argentina S.R.L.
José Ferrone
ApoDERado

 **Confidencial**


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



2.1 Descripción general de los protocolos del estudio para el plan de farmacovigilancia

Tabla 22 Descripción general de los protocolos del estudio para el plan de farmacovigilancia

Estudio	Versión del protocolo	Estado del protocolo	Fecha planificada para la presentación de los datos finales
Estudio de fase I, de agente único MK-3475, en pacientes con carcinoma progresivo localmente avanzado o metastásico, melanoma y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (P001)	P001-009	En curso	Informe final del estudio dic-2016
Estudio de fase II, aleatorizado, de MK-3475 en comparación con quimioterapia, en pacientes con melanoma avanzado (P002)	P002-02	En curso	Informe final del estudio jun-2016
Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de tres grupos para evaluar la seguridad y la eficacia de dos calendarios de administración de dosis de MK-3475 en comparación con IPI, en pacientes con melanoma avanzado (P006)	P006-03	En curso	Informe final del estudio jul-2016

2.2 Actualizaciones del plan de gestión de riesgos

El PGR se actualizó para incorporar una ampliación del conjunto de datos clínicos para incluir la población de pacientes con melanoma en P001 (B1, B2, B3 y D) con una fecha de corte del 18-abr-2014 y la población de pacientes con melanoma en P002 con un corte de la base de datos el 12-may-2014. Estos dos conjuntos de datos se combinaron y se utilizaron como el conjunto de datos principal para los riesgos que se presentan en este PGR. Además, se realizaron actualizaciones al perfil de riesgo, Inquietudes de seguridad recientemente identificadas.

2.3 Resumen de acciones destacadas, incluidos los datos claves

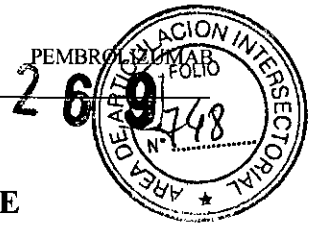
Tabla 23 Resumen de acciones destacadas, incluidos los datos claves

Acciones	Datos claves/exposición	Datos claves/tiempo calendario	Estado del estudio
No corresponde			

[Signature]
 MSD Argentina S.R.L.
 José Morone
 Apoderado

C Confidencial

[Signature]
 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO




3 EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD PARA LAS ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Resumen de acciones planificadas para problemas de seguridad importantes

Tabla 24 Resumen de acciones planificadas para problemas de seguridad identificados

Problema de seguridad	¿Son suficientes las actividades de minimización de riesgos habituales?	En caso afirmativo, proporcione la descripción de la actividad sistemática y la justificación.
Riesgos importantes identificados		
Hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria)	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria) en este momento. Las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para abordar el riesgo de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria).
Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo)	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de trastornos de la tiroides en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de trastornos de la tiroides.
Uveítis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de uveítis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de uveítis.
Colitis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de colitis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de colitis.
Hepatitis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de hepatitis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de hepatitis.
Diabetes mellitus Tipo 1	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de diabetes mellitus tipo 1.
Miositis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de miositis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de miositis.
Nefritis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

C Confidencial


 MSD ARGENTINA SKL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

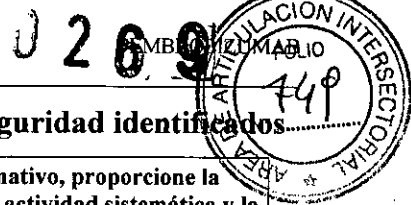


Tabla 25 Resumen de acciones planificadas para problemas de seguridad identificados

Problema de seguridad	¿Son suficientes las actividades de minimización de riesgos habituales?	En caso afirmativo, proporcione la descripción de la actividad sistemática y la justificación.
		incluya el riesgo de nefritis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de nefritis.
Neumonitis	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de neumonitis en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de neumonitis.
Reacciones relacionadas con la infusión	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.
Riesgos importantes posibles		
Reacciones graves en la piel	Sí	Según la evaluación de riesgos y beneficios, se considera adecuado que el prospecto del producto incluya el riesgo de reacciones graves en la piel en este momento. Se recomienda que las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia incluyan el riesgo de reacciones graves en la piel.
Información faltante		
Seguridad en pacientes con deterioro hepático moderado o grave	Sí	Información del producto
Seguridad en pacientes con deterioro renal moderado	Sí	Información del producto
Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa	Sí	Información del producto
Seguridad en pacientes con VIH, o hepatitis B o C	No se propone minimización de riesgos	No corresponde
Seguridad en pacientes pediátricos	Sí	Información del producto
Datos sobre reproducción y lactancia	Sí	Información del producto
Seguridad a largo plazo	No se propone minimización de riesgos	No corresponde
Seguridad en diferentes grupos étnicos	No se propone minimización de riesgos	No corresponde
Interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos	Sí	Información del producto

3.1 Potencial de errores de medicación

Durante los estudios clínicos, ocurrieron dos errores de medicación capturados en los formularios de informe de caso electrónicos del tratamiento del estudio y en documentación fuente asociada, sin eventos adversos asociados. Estos errores se debieron a que dos pacientes

MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

C Confidencial

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



que fueron asignados al grupo de tratamiento de 2 mg/kg Q3W recibieron por error la dosis de 10 mg/kg Q3W. No hubo sobredosis intencional.

Medidas de prevención para el producto final comercializado

Se proporcionarán indicaciones de uso claras, que incluyen la posología y la forma de administración, en la información del producto para minimizar el riesgo de errores de medicación.

4 PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

El perfil de seguridad de pembrolizumab se ha evaluado de forma adecuada en la experiencia clínica en estudios, y se han caracterizado los problemas de seguridad importantes. Según los datos disponibles para este producto, la minimización de riesgos habituales se realizará fundamentalmente a través de la actualización de la información de prescripción.

La información para la prescripción consta de los siguientes documentos:

- Prospecto para el prescriptor, incluye:

Guía de uso del producto (cuándo iniciar, suspender, reiniciar o discontinuar Keytruda; cómo preparar y administrar el producto)

- Información para el paciente, incluye:

Leyenda de aprobación bajo condiciones especiales

Leyenda de inclusión dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales).


Adicionalmente se realizarán:

- Charlas para profesionales con fines educativos con el objeto de capacitar en la identificación de eventos inmuno-mediados, su manejo y notificación.
- Uso de cuestionarios específicos para seguimiento de eventos adversos:

Relacionados con mecanismos inmunológicos y,


Reacciones relacionadas con la infusión

- Presentación semestral de IPAS según legislación vigente.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aboderado



Confidencial


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



5 RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Tabla 26 Resumen del plan de gestión de riesgos

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas	Actividades de minimización de riesgos propuestas
Riesgos importantes identificados		
Hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria)	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia adrenal)	Minimización de riesgos habituales Información del producto. Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo)	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de trastornos de la tiroides (hipotiroidismo e hipertiroidismo)	Minimización de riesgos habituales Información del producto. Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Uveítis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de uveítis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Colitis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de colitis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Hepatitis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de hepatitis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Diabetes mellitus tipo 1	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de diabetes mellitus tipo 1	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Miositis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de miositis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Nefritis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de nefritis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por mecanismo inmune
Neumonitis	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de neumonitis	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario específico de seguimiento para eventos por

[Signature]
 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado



[Signature]
 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 † CO-DIRECTOR TÉCNICO

0269

MK-3475
PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS, VERSIÓN 2.0

PEMBRO



		mecanismo inmune
Reacciones relacionadas con la infusión	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de reacciones relacionadas con la infusión	Minimización de riesgos habituales Información del producto Uso de cuestionario de seguimiento específico para reacciones relacionadas con la infusión
Riesgos importantes posibles		
Reacciones graves en la piel	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de reacciones graves en la piel	Minimización de riesgos habituales Información del producto


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado



Confidencial


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO




Tabla 27 Resumen del plan de gestión de riesgos

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas	Actividades de minimización de riesgos propuestas
Información faltante		
Seguridad en pacientes con deterioro hepático moderado o grave	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos en pacientes con deterioro hepático moderado o grave	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Seguridad en pacientes con deterioro renal grave	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos en pacientes con deterioro renal grave	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica activa	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Seguridad en pacientes con VIH, o hepatitis B o C	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos en pacientes con VIH o hepatitis B o C	Minimización de riesgos habituales Ninguna
Seguridad en pacientes pediátricos	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos en pacientes pediátricos	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Datos sobre reproducción y lactancia	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los datos de reproducción y lactancia	Minimización de riesgos habituales Información del producto
Seguridad a largo plazo	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos con el uso a largo plazo	Minimización de riesgos habituales Ninguna
Seguridad en diferentes grupos étnicos	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos con diversos grupos étnicos	Minimización de riesgos habituales Ninguna
Interacción farmacodinámica potencial con inmunosupresores sistémicos	Farmacovigilancia sistemática Vigilancia en curso de los informes de eventos adversos de interacciones con inmunosupresores sistémicos	Minimización de riesgos habituales Información del producto

6 PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE PGR

Dr Héctor M. Casado
Responsable de Farmacovigilancia
TE (011) 60907200
Celular (011) 15 5809 1831
Pharmacovigilance.Argentina@merck.com
Cazadores de Coquimbo 2841/57, Munro, Buenos Aires
Argentina


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado




MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
- CO-DIRECTOR TÉCNICO



[Fecha de la carta]

Nombre
Dirección
Ciudad, provincia, código postal, país

MARRS N°:

Estimado/a :

Recibimos la notificación de un informe relacionado con un evento posterior a la exposición a Keytruda™ (pembrolizumab).

Nombre del paciente/Iniciales	
Edad	
Género	
Producto (todos los productos sospechados de MSD)	
Evento(s) – Todos los eventos	

Se adjunta un formulario que MSD le sugiere completar y devolver lo más pronto que le sea posible. El objetivo es obtener información adicional para comprender mejor la experiencia que informó con Keytruda, lo cual puede mejorar la seguridad del paciente. Valoramos enormemente su ayuda en este asunto.

Asimismo, queremos informarle que toda la información personal proporcionada por usted será tratada bajo las estrictas normas de privacidad de MSD y según lo requerido en la Ley 25.326 sobre protección de datos personales.

Atentamente,

Farmacovigilancia
MSD Argentina SRL

[Signature]
MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

[Signature]
MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



[Fecha de la carta]

Nombre
Dirección
Ciudad, provincia, código postal, país

MARRS N°:

Estimado/a :

Recibimos la notificación de un informe relacionado con un evento posterior a la exposición a Keytruda™ (pembrolizumab).

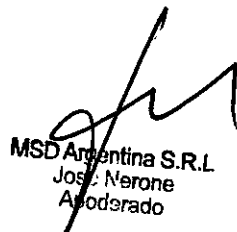
Nombre del paciente/Iniciales	
Edad	
Género	
Producto (todos los productos sospechados de MSD)	
Evento(s) – Todos los eventos	

Se adjunta un formulario que MSD le sugiere completar y devolver lo más pronto que le sea posible. El objetivo es obtener información adicional para comprender mejor la experiencia que informó con Keytruda, lo cual puede mejorar la seguridad del paciente. Valoramos enormemente su ayuda en este asunto.

Asimismo, queremos informarle que toda la información personal proporcionada por usted será tratada bajo las estrictas normas de privacidad de MSD y según lo requerido en la Ley 25.326 sobre protección de datos personales.

Atentamente,

Farmacovigilancia
MSD Argentina SRL


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Abogado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



MARRS N°: _____

DATOS DEL INFORMANTE:

Nombre y título: _____

Dirección: _____

Número de teléfono _____ E-mail _____

Firma y fecha: _____

DATOS DEL PACIENTE:

Edad: _____ Fecha de nacimiento: (DD/MMM/AAAA) _____ Sexo: _____

Nombre del paciente/Iniciales _____

DATOS DEL TRATAMIENTO:

Dosis de Keytruda: _____ Frecuencia: _____ Fecha de inicio: _____ Fecha de finalización: _____

¿Durante qué ciclo de Keytruda se produjo el evento inmunológico? _____

¿Se interrumpió o discontinuó la administración de Keytruda debido a los eventos? En caso afirmativo, ¿cuándo? _____

¿Se reinició la terapia con Keytruda? En caso afirmativo, ¿cuándo? _____

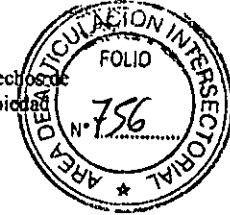
Detalles del evento: _____

1. Indique (a) la fecha de los eventos, (b) la naturaleza, (c) la duración de los eventos y todos los signos/síntomas que experimentó el paciente. Agregue los diagnósticos clínicos finales que correspondan al evento inmunológico, si estuvieran disponibles. Incluya el desenlace de los eventos, con las fechas de resolución, si corresponde.

2. ¿El paciente recibió tratamiento con corticosteroides debido al evento con Keytruda? Si No En caso afirmativo, indique el nombre, la dosis y las fechas del tratamiento. En caso afirmativo, ¿el paciente mejoró con el tratamiento con corticosteroides? Si No

3. ¿Hubo causas alternativas (no inmunológicas) para el evento informado que se hayan evaluado y excluido (incluida la progresión de la enfermedad)? Por favor, describa.

Table with 2 columns: Antecedentes médicos, Información adicional/Explicación



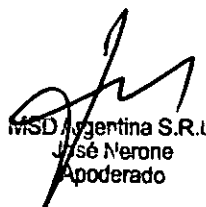
MARRS N°: _____

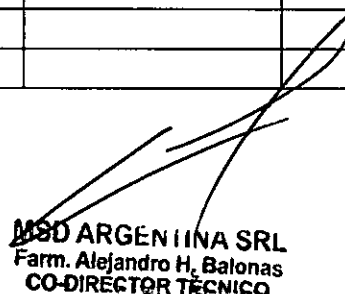
2.	¿El paciente recibía medicación concomitante al momento del evento con Keytruda? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	En caso afirmativo, enumere los nombres de las terapias, las fechas y las indicaciones.

Tratamiento/Antecedente de cáncer	Información/Explicación adicional
1. Ubicación del tumor primario: _____ ¿metástasis? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Indique donde: _____	Describa los antecedentes de cáncer del paciente (es decir, tumores malignos previos, indicación de uso de Keytruda, fecha de inicio del diagnóstico actual de cáncer)
2. ¿Tratamiento previo con ipilimumab? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	En caso afirmativo, proporcione las fechas de inicio/finalización y la dosis:
3. <i>Para los pacientes con tratamiento previo con ipilimumab:</i> ¿El paciente experimentó eventos adversos mientras recibía ipilimumab?	En caso afirmativo, proporcione detalles (es decir, fechas de inicio, tratamiento, desenlace).
4. Enumere otros tratamientos contra el cáncer (es decir, radiación, quimioterapia) e incluya las fechas de la terapia, los lugares y las dosis según corresponda.	

Datos de laboratorio: Indique los resultados de laboratorio pertinentes.

LABORATORIO o ANÁLISIS	FECHA(S)	RESULTADOS	INTERVALO NORMAL	Valores iniciales (si se conocen)


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado


 MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO




MARRS N°: _____

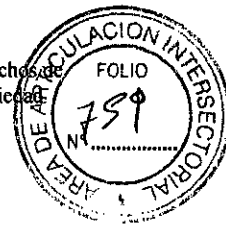
Pruebas de diagnóstico: Indique los resultados de las pruebas de diagnóstico pertinentes (p. ej., ecografía, TC, IRM, biopsias, etc.) del evento informado.

PRUEBAS	FECHAS	RESULTADOS

** UTILICE EL REVERSO DE ESTA PÁGINA SI NECESITA MÁS ESPACIO O ADJUNTE LOS ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO/LABORATORIO, EL RESUMEN DEL HOSPITAL O EL INFORME DE AUTOPSIA.


MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



MARRS
N°: _____

COMPLETE TODAS LAS PÁGINAS de este cuestionario.

DATOS DEL INFORMANTE:

Nombre y título: _____

Dirección: _____

Número de teléfono: _____ E-mail: _____

Firma y fecha: _____

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre del paciente/Iniciales: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: (DD/MMM/AAAA) _____ Sexo: _____

DATOS DEL TRATAMIENTO:

Dosis de Keytruda: _____ Frecuencia: _____ Fecha de inicio: _____ Fecha de finalización: _____

Ciclo de Keytruda: _____

Momento del evento después del inicio de la infusión: _____

Detalles del evento:

Describa la reacción en detalle, las fechas y la cronología de los eventos, y proporcione puntos temporales absolutos. Confirme que el paciente experimentó una reacción sistémica y enumere los síntomas cardiovasculares - si se conocen, incluya la presión arterial, frecuencia cardíaca o gasometría arterial (inicial y progresión durante la reacción), síntomas gastrointestinales y respiratorios, síntomas en la piel, otros síntomas, y posibles factores que contribuyeron:

¿Cómo se trató al paciente? Marque todas las opciones que correspondan.

- Tasa de infusión reducida
- Fluidos intravenosos
- Vasopresores
- Oxígeno
- Broncodilatadores
- Antihistamínicos
- Acetaminofeno

Otro _____

¿El paciente se recuperó de los eventos?

- Sí
- No

[Signature]
MSD Argentina S.R.L.
José Merone
Apoderado

¿Se reinició el tratamiento con Keytruda?

- Sí

En caso afirmativo, especifique las fechas y si se tomaron precauciones adicionales y cómo respondió el paciente a Keytruda

[Signature]
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN DE PEMBROLIZUMAB

0269
Pr



MARRS

Nº: _____

<input type="checkbox"/> No	
-----------------------------	--

Tratamiento/Antecedente de cáncer	Información adicional /Explicación
Ubicación del tumor primario: _____ ¿metástasis? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Indique donde: _____	Describa los antecedentes de cáncer del paciente (es decir, tumores malignos previos, indicación de Keytruda, fecha de inicio del diagnóstico actual de cáncer)
Enumere otros tratamientos contra el cáncer (es decir, radiación, quimioterapia) e incluya las fechas de la terapia, los lugares y las dosis según corresponda.	

DATOS DE DIAGNÓSTICO/LABORATORIO: *Proporcione los valores iniciales, los valores máximos, los últimos valores con el fármaco y los valores más recientes.*

PRUEBA(S)	FECHA(S)	RESULTADOS
¿Qué evaluaciones adicionales se realizaron? <i>Si estuviera disponible, proporcione parámetros tales como parámetros sanguíneos (p. ej., hemograma completo, triptasa, proteína C reactiva), parámetros hepáticos (p. ej., GOT, GPT, GGT), parámetros renales (p. ej., creatinina, metilhistamina) y otras pruebas específicas (p. ej., análisis inmunológico complejo, análisis de complemento).</i>		

ANTECEDENTES MÉDICOS:	
¿El paciente tiene antecedentes de reacciones relacionadas con la infusión de un anticuerpo monoclonal u otros medicamentos? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	En caso afirmativo, especifique el medicamento, el inicio, el tipo de reacción y el resultado.

MSD Argentina S.R.L.
 José Narone
 Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Atejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Se realizará la evaluación de la evolución clínica cada 3 (tres) meses de pacientes que inician tratamiento con Keytruda (Pembrolizumab) para la indicación aprobada en Argentina por la ANMAT. Se evaluará por parte del médico tratante estado de respuesta del paciente medido por criterios RECIST 1.1:

- RC: respuesta completa
- RP: respuesta parcial
- SD: enfermedad estable
- EP: enfermedad progresiva
- Óbito

Se comunicará a la ANMAT los siguientes datos evaluables al cabo de un año, al momento de la renovación del registro otorgado al producto Keytruda (Pembrolizumab):

- Número de pacientes tratados.
- Dosis aplicadas.
- Performance status.
- Evaluación de respuestas.
- Mortalidad.

Material para el médico tratante:

- Prospecto para el medico prescriptor.
- Guía para el manejo del medicamento.
- Prospecto para el paciente.
- Formularios de inicio y seguimiento de pacientes.
- Formulario de consentimiento informado de acuerdo con la Ley de Derechos del Paciente (Ley N.º 26.529).



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Fárm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Formulario de Inicio del paciente

- a. **Nombre del Médico tratante:**
- b. **Matrícula:** MN.....
- c. **# Paciente:**
- d. **Fecha de Nacimiento:** Dia / Mes / Año
- e. **Sexo** Masc Fem
- f. **PS** (performance status): 0 1 2 >2
- g. **Fecha de inicio:**/...../.....
- h. **Diagnóstico:**
- i. **Estadío:** III irresecable M1a M1b M1c
- j. **Firma de consentimiento informado:** SI NO


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Reporte de Evaluación de la Respuesta (cada 3 meses)

- a. **Nombre del Médico tratante:**
- b. **Matrícula:** MN.....
- c. **# Paciente:**
- d. **PS** (performance status): 0 1 2 >2
- e. **Fecha 1° Dosis:**/...../..... Dosis Total Aplicada:.....mg
- f. **Fecha 2° Dosis:**/...../..... Dosis Total Aplicada:.....mg
- g. **Fecha 3° Dosis:**/...../..... Dosis Total Aplicada:.....mg
- h. **Evaluación de la respuesta por el oncólogo:** RC RP SD EP
- i. **Fecha de evaluación de respuesta:**/...../.....
- j. **Continúa en tratamiento:** Sí No
- k. **Vive:** Si No
- l. **Fecha Fallecimiento:**/...../.....
- m. **Causa de Fallecimiento:**


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Consentimiento Informado para Keytruda (Pembrolizumab)

Lea detenidamente cada uno de los siguientes puntos, y firme el consentimiento informado si ha entendido completamente todos los puntos y acepta seguir las instrucciones de su médico.

No firme el consentimiento informado ni comience el tratamiento con Keytruda (Pembrolizumab) si hay algo que no entiende sobre la información que ha recibido acerca del uso de este medicamento.

Información y Advertencias importantes:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado en Pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Su médico le ha recomendado someterse al tratamiento con Keytruda (pembrolizumab) debido al estado actual de su melanoma metastásico.

El melanoma maligno es la neoplasia de los melanocitos que se extiende en la epidermis, compromete capas más profundas y adquiere la capacidad de realizar metástasis. Se han descrito 5 subtipos histológicos de melanoma: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginosoacral, melanoma lentiginoso maligno y melanoma lentiginoso mucoso.

El diagnóstico de la enfermedad inicia a partir de la identificación de una lesión pigmentada la cual debe ser sometida a biopsia. El reporte de la biopsia debe a su vez cumplir con ciertas especificaciones para realizar una adecuada estadificación de la enfermedad.

El método utilizado para realizar la estadificación del melanoma (TNM) se basa en 3 características: extensión de la lesión (T), compromiso de ganglios linfáticos (N) y compromiso de otros órganos (metástasis; M). De acuerdo a cada una de estas características se clasifica al paciente en uno de los 4 estadios posibles. Los estadios I y II representan estadios tempranos de la enfermedad, el estadio III presenta compromiso ganglionar y a partir del estadio IV se evidencian metástasis, considerado un grado avanzado de la patología.

El melanoma irreseccable o metastásico es una enfermedad seria con riesgo de muerte y/o invalidez grave, con algunas de las siguientes características:

- Enfermedades crónicas, debilitantes para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
- Enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
- La aparición durante el tratamiento de una enfermedad de una resistencia ampliada (refratariedad) a los tratamientos con los agentes actualmente disponibles.
- La aparición de una nueva enfermedad que posea efectos severos o riesgo de muerte y para la cual no existan tratamientos disponibles selectivos o que sean de alguna manera inadecuados.

Los medicamentos destinados a estas enfermedades se los conoce como medicamentos huérfanos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 2 mg/kg administrado por vía intravenosa por 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la



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

El medicamento huérfano Keytruda (Pembrolizumab) está aprobado por la autoridad sanitaria y tiene una relación beneficio/riesgo favorable para todos los pacientes para los cuales está indicado, pero por estar dirigido a una enfermedad seria con riesgo de muerte y/o invalidez grave se requiere generar más datos de seguridad y eficacia. Para ello el laboratorio debe implementar un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad del medicamento durante su comercialización para continuar evaluando de la relación beneficio/riesgo del tratamiento.

Para ello mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza compartir su información médica obtenida por su médico, con MSD Argentina SRL y la ANMAT. El manejo de la información médica obtenida se realizara de acuerdo a la Legislación Argentina sobre protección de Datos Personales (Ley 25326) y conforme a lo establecido en la Ley de Derechos del paciente¹ historia clínica y consentimiento informado (Ley 265291 artículo 2).

Los riesgos, molestias y efectos adversos previsibles (Ley 25629) y las acciones de prevención de los riesgos (controles rutinarios, prevención de embarazo, protección de la luz solar, etc.):

¿Qué efectos secundarios puede causar el pembrolizumab?

Los efectos secundarios muy frecuentes observados en >20% de los pacientes tratados con pembrolizumab/KEYTRUDA incluyen los siguientes:

- Picação en la piel
- Sensación de cansancio, falta de energía
- Falta de apetito
- Falta de aire
- Tos

Los efectos secundarios muy frecuentes, observados en \geq 10% al 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab/KEYTRUDA incluyen los siguientes:

- Dolor en las articulaciones
- Fiebre
- Hinchazón de piernas o pies
- Debilidad
- Dolor de espalda
- Bajo nivel de sal en la sangre que puede causar que usted se sienta cansado, confundido, tenga dolor de cabeza, calambres musculares o sienta molestias en el estómago.
- Dolor de estómago
- Sensación de náuseas
- Heces blandas o líquidas
- Heces duras o poco frecuentes
- Vómitos
- Disminución de la cantidad de las células sanguíneas que transportan oxígeno, lo que puede causar que usted se sienta cansado o que le falte el aire.
- Pérdida de color de la piel

Los efectos secundarios serios comúnmente observados en el 1 % al 4 % de los pacientes tratados con pembrolizumab/KEYTRUDA incluyen los siguientes:

- Falta de aire
- Sensación de cansancio, falta de energía
- Bajo nivel de sal en la sangre que puede causar que usted se sienta cansado, confundido, con dolor de cabeza, calambres musculares o sienta molestias en el estómago.
- Dolor de estómago
- Disminución de la cantidad de las células sanguíneas que transportan oxígeno, lo que puede causar que usted se sienta cansado o que le falte el aire.
- Inflamación de los pulmones por lo que puede sentir que le falta el aire y tos. En raras ocasiones, esto puede llevar a la muerte.
- Dolor de espalda
- Dolor en las articulaciones
- Debilidad
- Inflamación de los intestinos que puede causar dolor de estómago con heces blandas o líquidas, o heces de color negro, alquitranadas, pegajosas o que contengan sangre o moco.
- Falta de apetito
- Heces blandas o líquidas
- Sensación de náuseas
- Vómitos
- Fiebre

Los efectos secundarios graves inmunológicos observados en el 1 % o menos de los pacientes tratados con pembrolizumab/KEYTRUDA incluyen los siguientes:

- Inflamación de la piel al punto que puede producirse la descamación generalizada de la piel, picazón y enrojecimiento
- Inflamación de los intestinos por lo que puede sentir dolor de estómago con heces blandas o líquidas, o heces de color negro, alquitranadas, pegajosas o que contengan sangre o moco.
- Inflamación de los pulmones que puede producirle la sensación de falta de aire y tos. En raras ocasiones, esto puede producir la muerte
- Inflamación del hígado que puede causar disminución del apetito, sensación de cansancio, fiebre leve, molestia muscular o de las articulaciones, molestias en el estómago y vómitos, sangrado o hematomas que se produzcan con más facilidad que lo normal, dolor de estómago, ojos y piel amarillentos y orina oscura
- Inflamación de la glándula pituitaria (una glándula que se encuentra en la cabeza) que puede provocarle dolores de cabeza, molestias en el estómago, cambios en el

comportamiento, visión doble, ciclos menstruales reducidos o nulos, debilidad, vómitos y mareos o desmayos. Esta inflamación de la glándula pituitaria puede causar que las glándulas suprarrenales (que se encuentran arriba de los riñones) no produzcan suficiente hormona causando cansancio, pérdida de peso, debilidad muscular, sensación de desmayo, dolor articular, muscular y abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, necesidad de consumir sal, frecuencia cardíaca acelerada y en algunas ocasiones, oscurecimiento de la piel similar a un bronceado.

- Exceso de hormona tiroidea, lo que puede hacer que sienta ansiedad, ira, insomnio, debilidad, temblores, sudoración aumentada, pérdida de peso, caída del cabello, cansancio, o que tenga diarrea
- Escasez de hormona tiroidea, lo que puede hacer que sienta cansancio o frío, que aumente de peso, que su voz se vuelva más grave, caída del cabello o que presente evacuaciones duras o poco frecuentes
- Inflamación de los riñones, lo que puede reducir el volumen de orina, producir orina turbia o con sangre, hinchazón y dolor en la parte baja de la espalda
- Inflamación de los músculos que puede producirle debilidad o dolor muscular
- Inflamación del páncreas (una glándula en su abdomen que controla los niveles de azúcar) que puede producirle dolor intenso en la parte superior del abdomen, que puede trasladarse hacia la espalda, náuseas y vómitos que empeoran cuando come
- Inflamación del páncreas (diabetes), lo que puede generar un exceso de azúcar en la sangre, que sienta la necesidad de orinar más frecuentemente, pierda peso, se sienta sediento y pueda necesitar inyecciones periódicas de insulina.
- Inflamación de los ojos que puede producirle enrojecimiento de los ojos, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor en los ojos, visión de manchas en el aire o dolor de cabeza
- Mareos o desmayo (baja presión arterial), sofocos, sarpullido, fiebre, falta de aire o molestias en el estómago al momento de recibir la infusión (IV) o inmediatamente después, o dolor en el lugar de la infusión.
- Inflamación de los nervios que puede causar dolor, debilidad u hormigueo en las manos y pies, que puede extenderse a las piernas, brazos y parte superior del cuerpo, llevando a debilidad muscular severa.

¿Existen riesgos para el embarazo?

Se desconoce si el pembrolizumab puede afectar a un bebé en gestación o lactante. Las mujeres que estén embarazadas, intentando quedar embarazadas o amamantando no deben recibir

pembrolizumab en el EAP/NPP. El médico realizará una prueba de embarazo en sangre u orina antes del inicio del tratamiento, en el caso de las mujeres que puedan quedar embarazadas.

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar dos métodos anticonceptivos mientras reciben pembrolizumab en el EAP/NPP y durante un período de 120 días después de la última dosis de pembrolizumab. Las mujeres deben ser menopáusicas o usar 2 métodos de barrera, o 1 método de barrera y 1 método hormonal, o la abstinencia desde la Visita 1 hasta 120 días después de la última dosis de pembrolizumab. Se permiten los siguientes métodos anticonceptivos mientras recibe pembrolizumab en el EAP/NPP:

- Métodos de barrera:
 - Dispositivo intrauterino (DIU) de cobre
 - Diafragma con espermicida
 - Capuchón cervical con espermicida
 - Condón masculino o femenino con espermicida
 - Esponja

- Método hormonal:
 - Anticonceptivos hormonales (como las píldoras anticonceptivas).
 - Abstinencia (no mantener relaciones sexuales).
 - Postmenopausia (mujeres mayores de 45 años que no hayan tenido un ciclo menstrual durante más de 2 años).

Puede haber riesgos si usted es hombre y su pareja está embarazada o intentando quedar embarazada. Si usted es hombre y su pareja puede quedar embarazada, usted y su pareja deben usar dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante un período de 120 días después de la última dosis del medicamento. Los 2 métodos anticonceptivos incluyen 2 métodos de barrera, 1 método de barrera y 1 método hormonal o la abstinencia.

Si usted o su pareja queda embarazada durante o dentro de los 120 días después de finalizar el tratamiento con pembrolizumab en el EAP/NPP, debe informar al médico de inmediato. Si está recibiendo pembrolizumab en el marco del EAP/NPP, el tratamiento se interrumpirá. El médico del estudio le solicitará información sobre el desenlace del embarazo.

Le comunicarán de manera oportuna toda información nueva que pueda afectar su decisión de permanecer en el EAP/NPP.



A completar y firmar

El abajo firmante, Sr./Sra
..... DNI/LE/LC Nro de
..... años de edad, dice que:

1. Acepta su participación voluntaria en el Plan Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad de Keytruda (Pembrolizumab) que tiene por finalidad permitir la utilización, en condiciones seguras, de dicho medicamento.
2. El presente Plan ha sido autorizado por la ANMAT por Disposición Nro.....
3. Ha leído y comprendido la información sobre Keytruda (Pembrolizumab) explicada en este consentimiento informado y ha tenido la oportunidad de efectuar preguntas y las mismas han sido respondidas.
4. Entiende que deberá acudir a la consulta médica según se le indique. El médico o el personal le explicarán cuándo y qué días debe dirigirse a la clínica. Keytruda (Pembrolizumab) se administrará como infusión de 30 minutos en una vena cada 3 semanas.
5. Ha sido informado que el Dr se constituye en responsable de las obligaciones que dentro del programa le competen a partir de la fecha de inicio del tratamiento.
6. Comprende que al firmar este consentimiento informado autoriza a sus médicos tratantes a brindar información sanitaria vinculada a su salud a MSD Argentina SRL y a las autoridades regulatorias locales (ANMAT).
7. Comprende que la información sanitaria vinculada a su salud se refiere a la información sobre su estado de salud, los estudios y tratamientos que fueren menester realizarle y la previsible evolución, riesgos, complicaciones o secuelas de los mismos; y que dicha información se guardará en sistema de archivo manual y computarizado, aunque no lo identificara por su nombre.
8. Autoriza a que sus datos de salud (sin identificación filiatoria alguna) sean recolectados y procesados (de acuerdo a la Ley 25632 y la Ley 25629) con fines de cumplimentar el Plan Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad requerido por la ANMAT
9. Se ha notificado que la firma del presente consentimiento resulta indispensable para cumplimentar los requisitos exigidos por la normativa aplicable.
10. Ha sido informado que su participación en el presente Plan es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento sin que ello le genere perjuicio o penalidad alguna y sin que ello implique un cambio en la calidad de atención.

Se firma el presente en..... a los
..... días del mes de de

0269



PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL	TESTIGO	MEDICO
FIRMA	FIRMA	FIRMA
ACLARACION	ACLARACION	ACLARACION
DOCUMENTO	DOCUMENTO	DOCUMENTO