



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-66520575-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-66520575-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION, PEMBROLIZUMAB 100 mg/4 ml (25 mg/ml); el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario IF-2019-57204456-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario IF-2019-57203161-APN-DERM#ANMAT; el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-57204690-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-57205588-APN-DERM#ANMAT; con sus nuevas indicaciones, además de las aprobadas anteriormente, como se detallan a continuación: KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por sus siglas en inglés) no escamoso metastásico, sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK. KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) escamoso metastásico. KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 [(CPS(Puntaje Combinado Positivo, por sus siglas en inglés) ≥ 1)] determinado por un ensayo validado, que progresaran luego de dos o más líneas de tratamiento previas incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platino, y de corresponder, una terapia dirigida contra HER2/neu. KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que han sido tratados previamente con sorafenib.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.850 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-66520575-APN-DGA#ANMAT

KEYTRUDA[®]
Pembrolizumab 100 mg (25 mg/mL)
Solución para infusión – Vía intravenosa

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° 57.850

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

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**




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

IF-2019-49798834-APN/DERM#ANMAT
Página 1 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-66520575- MSD - Rotulo secundario - Certificado N57.850.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 13:50:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 13:50:26 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR
KEYTRUDA®

Pembrolizumab 100 mg/4 ml (25 mg/ml)

Solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

DESCRIPCIÓN:

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

INDICACIONES:

Melanoma

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

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso metastásico, sin las anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK (Ver Estudios Clínicos).

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) escamoso metastásico (Ver Estudios Clínicos).

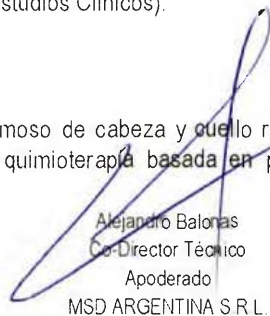
KEYTRUDA está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC (por sus siglas en inglés) metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS≥50%) determinado por un ensayo validado, sin las anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK (Ver Estudios Clínicos).

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

Cáncer de cabeza y cuello

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




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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Linfoma Hodgkin Clásico

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

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma B mediastínico primario de células grandes primarias refractario (PMBCL, por sus siglas en inglés), o que haya recaído después de 2 o más líneas previas de tratamiento (ver Estudios clínicos).

Limitación de uso: No se recomienda el uso de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con PMBCL que requieran terapia citorreductora urgente.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino cuyo tumor exprese PD-L1 [CPS (Puntaje Combinado Positivo, por sus siglas en inglés) ≥ 10] determinado por un ensayo validado, o en pacientes no aptos para recibir quimioterapia basada en ningún tipo de platino, independientemente del estado PD-L1 (Ver "Estudios Clínicos").

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

Cánceres ligados a Inestabilidad microsatelital

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con los siguientes cánceres irresecables o metastásicos ligados a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiente reparación del ADN:

- tumores sólidos que hayan progresado después de un tratamiento previo y que no tuvieran opciones de tratamiento alternativas satisfactorias, o
- cáncer colorrectal que haya progresado después del tratamiento con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán (ver Estudios clínicos)

Limitación de uso: No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con MSI-H.

Cáncer gástrico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 [(CPS(Puntaje Combinado Positivo, por sus siglas en inglés) ≥ 1)] determinado por un ensayo validado, que progresaran luego de dos o más líneas de tratamiento previas incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platino, y de corresponder, una terapia dirigida contra HER2/neu (Ver "Estudios Clínicos).

Cáncer cervical

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥ 1) determinado por un ensayo validado (ver Estudios clínicos).

Carcinoma hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que han sido tratados previamente con sorafenib (Ver "Estudios Clínicos).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

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

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

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó utilizando una población de 2993 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas. La depuración de pembrolizumab (CL) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 ml/día (40%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [252 ml/día (37%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es 6,0 l (20%) y para la vida media terminal ($t_{1/2}$) es de 22 días (32%).

Las concentraciones en estado estacionario de pembrolizumab se alcanzaron a las 16 semanas de la administración de dosis repetidas con un régimen de cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,1 veces. La concentración máxima (C_{max}), concentración mínima (C_{min}) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estacionario (AUC_{SS}) de pembrolizumab aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones específicas: Los siguientes factores no tuvieron efectos de importancia clínica sobre el CL de pembrolizumab: edad (rango de 15 a 94 años), género, raza (89% de raza blanca), insuficiencia renal (eGFR mayor o igual que 15 ml/min/1,73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual que el límite superior normal (LSN) y ASAT mayor que LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces ULN y cualquier ASAT) o carga tumoral. No se cuenta con información suficiente para determinar si existen diferencias clínicamente importantes en el CL de pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Selección de pacientes para el tratamiento de NSCLC, carcinoma urotelial, cáncer gástrico o cáncer cervical

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 en:

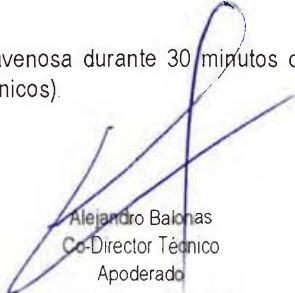
- NSCLC metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- Carcinoma urotelial metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- Cáncer gástrico metastásico (ver Estudios clínicos). Si la expresión de PD-L1 no se detecta en una muestra de cáncer gástrico de archivo, evalúe la factibilidad de obtener una nueva biopsia tumoral para la prueba de PD-L1.
- Cáncer cervical recurrente o metastásico (ver Estudios clínicos)

Dosis recomendada para melanoma

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

Dosis recomendada para NSCLC




Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

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

Cuando se administra KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, KEYTRUDA debe administrarse antes de la quimioterapia, si se administra el mismo día (Ver Estudios Clínicos).
Ver también la Información para prescripción de los agentes quimioterápicos administrados con KEYTRUDA, según corresponda.

Dosis recomendada para HNSCC

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

Dosis recomendada para cHL

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

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

Dosis recomendada para PMBCL

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

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

Dosis recomendada para Carcinoma Urotelial

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

Dosis recomendada para los cánceres ligados a MSI-H

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

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

Dosis recomendada para Cáncer Gástrico

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

Dosis recomendada para el cáncer cervical




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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

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

Dosis recomendada para el carcinoma hepatocelular

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

Modificación de dosis

No se recomienda la reducción de dosis de KEYTRUDA. Suspenda o discontinúe KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas (ver Advertencias y precauciones de uso)

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de dosis para KEYTRUDA
Neumonitis de mecanismo inmunológico	Grado 2	Suspender†
	Grados 3 o 4 o Grado 2 recurrente	Suspender permanentemente
Colitis de mecanismo inmunológico	Grados 2 o 3	Suspender †
	Grado 4	Suspender permanentemente
Hepatitis de mecanismo inmunológico en pacientes con HCC	Aspartato aminotransferasa (ASAT) o alanina aminotransferasa (ALAT) mayor o igual a 5 veces el límite superior normal (LSN) si el nivel basal es 2 veces menor a LSN; ASAT o ALAT mayor a 3 veces el nivel basal, si el nivel basal es igual o menor a 2 veces la LSN Bilirrubina total mayor a 2.0 mg/dl si el nivel basal es menor a 1.5 mg/dl o Bilirrubina total mayor a 3.0 mg/dl, independientemente del nivel basal	Suspender †
	ALAT o ASAT 10 veces mayor al LSN; o Puntaje de Child-Pugh mayor o igual a 9 puntos; Hemorragia gastrointestinal sugestiva de hipertensión portal; o Aparición de ascitis nueva clínicamente detectable; o encefalopatía	Suspender permanentemente
Hepatitis de mecanismo inmunológico en pacientes sin HCC	ASAT o ALAT mayor a 3 pero no mayor a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor que 1.5 pero no mayor a 3 veces el LSN	Suspender †
	En pacientes sin metástasis hepáticas. ASAT o ALAT mayores de 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN	Suspender permanentemente
	En pacientes con metástasis hepáticas y ASAT o ALAT Grado 2 al nivel basal, con un aumento de ASAT o ALAT de 50% o más relativo al nivel basal que persiste por al menos 1 semana	



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

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico	Grados 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable
Nefritis de mecanismo inmunológico	Grado 2	Suspender †
	Grados 3 o 4	Suspender permanentemente
Reacciones adversas cutáneas de mecanismo inmunológico	Grado 3 o sospecha de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o de necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Suspender
	SJS o TEN Grado 4 confirmado	Suspender permanentemente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Suspender hasta resolución a Grados 0 o 1
Otras reacciones de mecanismo inmunológico	Grados 2 o 3 basado en la severidad y tipo de la reacción	Suspender †
	Grado 3 basado en la severidad y tipo de la reacción o Grado 4	Suspender permanentemente
Reacciones de mecanismo inmunológico recurrentes	Neumonitis Grado 2 recurrente	Suspender permanentemente
	Grados 3 o 4 recurrente	
Imposibilidad de descender gradualmente el corticoide	Requerimiento de 10 mg o más al día de prednisona o equivalente por más de 12 semanas luego de la última dosis de KEYTRUDA	Suspender permanentemente
Reacción adversa Grado 2 o 3 persistente (excluyendo endocrinopatías)	Reacciones adversas Grados 2 o 3 de 12 o más semanas de duración luego de la última dosis de KEYTRUDA	Suspender permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grados 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grados 3 o 4	Suspender permanentemente

* La toxicidad se clasificó según los criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos. Versión 4.0 (NCI CTCAE v4)

† Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grados 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides.

‡ Reanudar en pacientes con CHC cuando ASAT o ALAT y la bilirrubina total se recuperan a los grados 0-1 o al nivel basal.

Preparación y administración

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

Almacenamiento de la solución diluida

El producto no contiene conservantes.

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

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

Administración

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una guía de administración parenteral que contenga un filtro en línea o adicional, de 0,2 a 5 micrones, con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía de infusión

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Neumonitis de mecanismo inmunológico

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

Se reportó neumonitis en 94 (3,4%) de 2799 pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo neumonitis de Grado 1 (0,8%), Grado 2 (1,3%), Grado 3 (0,9%), Grado 4 (0,3%) y Grado 5 (0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 2 días a 19,3 meses) y la duración mediana fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 17,2+ meses). Sesenta y tres (67%) de los 94 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 50 de los 63 recibieron corticosteroides en dosis altas durante una duración mediana de 8 días (rango: 1 día a 10,1 meses), seguidos de una disminución progresiva de los corticosteroides. La neumonitis se produjo de una manera más frecuente en los pacientes con antecedentes de irradiación torácica previa (6,9%) que en los pacientes que no recibieron irradiación torácica previa (2,9%). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 (59%) de los 94 pacientes.

Colitis de mecanismo inmunológico

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

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

Hepatitis de mecanismo inmunológico

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

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Hipofisitis

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

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

Desórdenes tiroideos

KEYTRUDA puede causar trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis.

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

Se reportó hipertiroidismo en 96 (3,4%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipertiroidismo de Grado 2 (0,8%) y de Grado 3 (0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 21,9 meses) y la duración mediana fue de 2,1 meses (rango: 3 días a 15,0+ meses). El hipertiroidismo dio lugar a la suspensión de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 (74%) de los 96 pacientes.

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

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

Diabetes mellitus tipo 1

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

Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

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

La nefritis ocurrió en el 1,7% de los 405 pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y platino en el estudio KEYNOTE-189, incluyendo nefritis de grado 3 (1%) y grado 4 (0,5%). El tiempo mediano para el inicio fue de 3,2 meses (rango: 16 días a 11,1 meses) y la duración varió de 1,6 a 16,8+ meses. Seis (86%) de los 7 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y los 6 recibieron dosis altas de corticosteroides durante una duración mediana de 3 días (rango: 1 a 17 días) seguidos de una disminución gradual de los corticosteroides.

La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 5 (1,2%) pacientes. La nefritis se resolvió en 2 (29%) de los 7 pacientes.

Reacciones adversas cutáneas de mecanismo inmunológico

Pueden ocurrir erupciones, incluyendo SJS, NET (algunos casos con desenlace fatal), dermatitis exfoliativa y penfigoide bulloso, de mecanismo inmunológico. Monitorizar a los pacientes por sospecha de reacciones graves de la piel y descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides. Para los signos o síntomas de SJS o NET, suspender KEYTRUDA y derivar al paciente para atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o NET, discontinuar permanentemente KEYTRUDA (consulte Posología y forma de administración).

Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede producir reacciones adversas de mecanismo inmunológico en cualquier órgano o tejido, las cuales pueden ser severas o fatales. Si bien las reacciones adversas ocurren generalmente durante el tratamiento con anticuerpos PD-1/PD-L1, las mismas también pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

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

Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los 2799 pacientes tratados con KEYTRUDA: artritis (1,5%), uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, vasculitis, pancreatitis, anemia hemolítica, sarcoidosis y encefalitis. Adicionalmente, se han reportado en otros estudios clínicos, incluyendo cHL, y en el uso post-comercialización, mielitis y miocarditis.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de rechazo de trasplante de órganos sólidos en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo del trasplante de órgano sólido en el receptor. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al posible riesgo de rechazo en estos pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, las cuales se reportaron en 6 (0,2%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo rigidez,



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

escalofríos, respiración sibilante, prurito, rubefacción, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. En caso de producirse reacciones relacionadas con la infusión grave (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4), detener la infusión y suspender en forma permanente el uso de KEYTRUDA (Ver Posología y Forma de Administración).

Complicaciones de HSCT alogénico

HSCT alogénico después del tratamiento con KEYTRUDA

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

HSCT alogénico antes del tratamiento con KEYTRUDA

En pacientes con antecedentes de HSCT alogénico, se ha informado de una GVHD aguda, incluida la GVHD fatal, después del tratamiento con KEYTRUDA. Los pacientes que experimentaron GVHD luego del trasplante pueden tener un mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se administró en asociación con un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueantes de PD-1 o PD-L1, dió como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Toxicidad embriofetal

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

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

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

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

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



Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Datos

Datos en animales

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

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

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

Uso pediátrico

Existe poca experiencia con KEYTRUDA en pacientes pediátricos. En un estudio, 40 pacientes pediátricos (16 niños de 2 a 12 años de edad y adolescentes de 12 a 18 años) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos avanzados, refractarios o recaídos, PD-L1 positivos recibieron KEYTRUDA a la dosis de 2 mg / kg cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA por una mediana de 3 dosis (rango 1-17 dosis), con 34 pacientes (85%) recibiendo KEYTRUDA por 2 o más dosis. Las concentraciones de pembrolizumab en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo régimen de 2 mg/Kg cada 3 semanas.

El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos tratados con pembrolizumab. Las toxicidades que ocurrieron a una tasa más alta ($\geq 15\%$ de diferencia) en pacientes pediátricos en comparación con adultos menores de 65 años de edad fueron: fatiga (45%), vómitos (38%), dolor abdominal (28%), hipertransaminasemia (28%) e hiponatremia (18%).

La eficacia en pacientes pediátricos con cHL, PMBCL o MSI-H se extrapola de los resultados en la respectiva población adulta (ver "Estudios Clínicos")

Uso geriátrico

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la fertilidad

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

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

Toxicología y/o farmacología animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1 dio lugar a un aumento de la gravedad de algunas infecciones y mejoras de las respuestas inflamatorias. Los ratones con PD-1 bloqueado infectados con *M. tuberculosis* muestran una disminución marcada de la sobrevida en comparación con los controles de tipo salvaje, lo cual tuvo correlación con el aumento de la proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. Asimismo, los ratones con PD-1 bloqueado han mostrado también una disminución de la sobrevida tras la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LMCV). La administración de pembrolizumab en chimpancés con infección crónica por hepatitis B de origen natural hizo que dos de cuatro animales presentaran aumentos significativos en los niveles de ALAT, ASAT y GGT en suero, que persistieron durante al menos 1 mes después de la suspensión de pembrolizumab.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES DE USO reflejan la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en 2799 pacientes que participaron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se enroló a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC y un estudio de un solo grupo (KEYNOTE-001) en el que se enrolaron a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además, estos datos reflejan la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples (KEYNOTE-012) en el que se enrolaron a 192 pacientes con HNSCC y en dos estudios clínicos no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087), que enrolaron 241 pacientes con cHL; en combinación con quimioterapia en un estudio aleatorizado, controlado (KEYNOTE-189), que enroló 405 pacientes con NSCLC no escamoso; y en experiencia post-comercialización. En todos los estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes, el 41% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Los datos que se presentan en esta sección se obtuvieron en seis estudios clínicos aleatorizados, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-045, KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407), en los que se administró KEYTRUDA a 912 pacientes con melanoma, 1188 pacientes con NSCLC y 542 pacientes con carcinoma urotelial, y en siete estudios no aleatorizados, abiertos (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052, KEYNOTE-059, KEYNOTE-158 y KEYNOTE-224), en los que se administró KEYTRUDA a 192 pacientes con HNSCC, 210 pacientes con cHL, 53 pacientes con PMBCL, 370 pacientes con carcinoma urotelial, 259 pacientes con cáncer gástrico, 98 pacientes con cáncer cervical y 104 pacientes con HCC. En estos estudios, KEYTRUDA se administró a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab

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

La duración mediana de la exposición fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 11,0 meses) para KEYTRUDA y similar en ambos grupos de tratamiento. Cincuenta y uno y 46% de los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 ó 3 semanas, respectivamente, durante ≥ 6 meses. Ningún paciente de cualquier grupo recibió tratamiento durante más de 1 año.

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

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

Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA KEYNOTE-006

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	14	0,2	14	0,8

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

§ Incluye hipopigmentación de la piel

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

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto a la línea basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

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

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

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (520 a 546 pacientes) e ipilimumab (237 a 247 pacientes); hipertrigliceridemia: KEYTRUDA n=429 e ipilimumab n=183; hipercolesterolemia: KEYTRUDA n=484 e ipilimumab n=205.

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

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

Melanoma refractario a ipilimumab

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

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 15 a 89 años), 61% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 41% presentaba un valor basal elevado de lactato deshidrogenasa (LDH), 83% en estadio M1c, el 73% había sido tratado previamente con dos o más terapias para la enfermedad avanzada o metastásica (el 100% recibió ipilimumab y el 25% un inhibidor de BRAF), y el 15% tenía antecedentes de metástasis cerebral.

En el KEYNOTE-002, el perfil de reacciones adversas fue similar para la dosis de 2 mg/kg y la dosis de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=357) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 12% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las más comunes ($\geq 1\%$) fueron: el deterioro general de la salud física (1%), astenia (1%), disnea (1%), neumonitis (1%) y edema generalizado (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 14% de pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron disnea (1%), diarrea (1%) y erupción maculopapular (1%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas al menos en el 20% de pacientes) de KEYTRUDA fueron fatiga, prurito, erupción cutánea, estreñimiento, náuseas, diarrea y disminución del apetito.

La tabla 4 presenta un resumen de la incidencia de las reacciones adversas que se produjeron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas N=357		Quimioterapia † N=171	
	Todos los grados †† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados †† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	14	0.3	9	0.6
Astenia	10	2.0	9	1.8
Trastornos de tejidos de la piel y subcutáneos				
Prurito	28	0	8	0
Erupción cutánea §	24	0.6	8	0
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	22	0.3	20	2.3
Diarrea	20	0.8	20	2.3
Dolor abdominal	13	1.7	8	1.2
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	18	0	16	0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	14	0.6	10	1.2

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

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

†† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

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

Tabla 5: Anomalías de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 mg/kg ó 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados †† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados †† (%)	Grado 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	49	6	44	6
Hipoalbuminemia	37	1.9	33	0.6



Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Hiponatremia	37	7	24	3,8
Hipertrigliceridemia	33	0	32	0,9
Incremento de fosfatasa alcalina	26	3,1	18	1,9
Incremento de ASAT	24	2,2	16	0,6
Disminución de bicarbonato	22	0,4	13	0
Hipocalcemia	21	0,3	18	1,9
Incremento de ALAT	21	1,8	16	0,6

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

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

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

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

NSCLC

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso metastático con pemetrexed y quimioterapia con platino

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y platino de elección del investigador (ya sea carboplatino o cisplatino) se evaluó en el Estudio KEYNOTE-189, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado en pacientes con NSCLC no escamoso metastático no tratado previamente sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK. Un total de 607 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA y pemetrexed (n = 405) o placebo, pemetrexed y platino cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de placebo y pemetrexed (n = 202). Pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requiriera inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores no fueron elegibles (Ver Estudios Clínicos).

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 7,2 meses (rango: 1 día a 20,1 meses). El sesenta por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Setenta y dos por ciento de los pacientes recibieron carboplatino. Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84), 49% fueron de 65 años de edad o más, 59% hombres, 94% blancos y 3% asiáticos, y 18% con antecedentes de metástasis cerebrales al inicio del estudio.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que más comúnmente causaron la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 53% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (13%), astenia/fatiga (7%), anemia (7%), trombocitopenia (5%), diarrea (4%), neumonía (4%), aumento de la creatinina en sangre (3%), disnea (2%), neutropenia febril (2%), infección del tracto respiratorio superior (2%), ALAT incrementada (2%) y pirexia (2%).

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Reacción adversa	KEYTRUDA Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	56	3.5	52	3.5
Constipación	35	1.0	32	0.5



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Diarrea	31	5	21	3.0
Vómitos	24	3.7	23	3.0
Trastornos generales				
Fatiga†	56	12	58	6
Pirexia	20	0.2	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	1.5	30	0.5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción cutánea‡	25	2.0	17	2.5
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3.7	26	5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.3

† Incluye astenia y fatiga

‡ Incluye erupción genital, erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.

La table 7 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron de la línea basal en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA.

Tabla 7: Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-189

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA Pemetrexed Quimioterapia basada en platino		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en platino	
	Todos los Grados † %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiper glucemia	63	9	60	7
Incremento de ALAT	47	3.8	42	2.6
Incremento de ASAT	47	2.8	40	1.0
Hipoalbuminemia	39	2.8	39	1.1
Incremento de creatinina	37	4.2	25	1.0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Incremento de fosfatasa alcalina	26	1.8	29	2.1
Hipocalcemia	24	2.8	17	0.5
Hiperkalemia	24	2.8	19	3.1
Hipokalemia	21	5	20	5
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Trombocitopenia	30	12	29	8

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA/pemetrexed/quimioterapia basada en platino (rango: 381 a 401 pacientes) y placebo/pemetrexed/quimioterapia basada en platino (rango: 184 a 197 pacientes).

† Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.03

Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o nab-paclitaxel

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel se evaluó en el Estudio KEYNOTE-407, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en 558 pacientes con NSCLC metastásico escamoso, sin tratamiento previo. Los datos de seguridad están disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron KEYTRUDA y quimioterapia (n = 101) o placebo y quimioterapia (n = 102).



Alejandro Balonis
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles (Ver Estudios Clínicos).

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 7 meses (rango: 1 día a 12 meses). El sesenta y un por ciento de los pacientes en la rama de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Un total de 139 de 203 pacientes (68%) recibieron paclitaxel y 64 pacientes (32%) recibieron nab-paclitaxel en combinación con carboplatino. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 40 a 83); 52% de 65 años o más; 78% masculino; 83% blanco; y el 9% con antecedentes de metástasis cerebrales. KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15% de los pacientes, sin un solo tipo de reacción adversa que representara a la mayoría. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 43% de los pacientes; los más comunes ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (20%), neutropenia (11%), anemia (6%), astenia (2%) y diarrea (2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia febril (6%), neumonía (6%) e infección del tracto urinario (3%).

Las reacciones adversas observadas en KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en KEYNOTE-189, con la excepción de que se observó un aumento en la incidencia de alopecia (47% vs 36%) y neuropatía periférica (31% vs 25%) en KEYTRUDA y brazo de quimioterapia comparado con el brazo de placebo y quimioterapia en KEYNOTE-407.

NSCLC previamente tratado

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-010, un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), controlado de manera activa, en pacientes con NSCLC avanzado que tuvieron una progresión de la enfermedad documentada después del tratamiento con quimioterapia basada en platino, y, si eran positivos a las anomalías genéticas EGFR o ALK, una terapia adecuada para estas anomalías. Un total de 991 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=339) o 10 mg/kg (n=343) cada 3 semanas o docetaxel (n=309) en una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas. Los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones que requirieran corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos.

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

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

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

La Tabla 8 presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 10% de pacientes tratados con KEYTRUDA.

Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010



Alejandro Balóns
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas N=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas N=309	
	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	25	1,5	23	2,6
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	20	1,3	18	0,6
Estreñimiento	15	0,6	12	0,6
Vómitos	13	0,9	10	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	23	3,7	20	2,6
Tos	19	0,6	14	0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	11	1,0	9	0,3
Dolor de espalda	11	1,5	8	0,3
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ††	17	0,4	8	0
Prurito	11	0	3	0,3

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

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

La Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio que empeoraron desde el inicio en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA.

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto al estado basal ocurridas en ≥20% de los pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

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

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

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

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

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



Alejandro Balóns
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

HNSCC

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

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

cHL

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

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

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

Tabla 10: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con cHL en KEYNOTE-087

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=210	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Fatiga †	26	1.0
Pirexia	24	1.0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos ‡	24	0.5
Disnea §	11	1.0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ¶	21	1.0
Artralgia	10	0.5
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea #	20	1.4
Vómitos	15	0
Náusea	13	0



Alejandro Balinas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea [‡]	20	0,5
Prurito	11	0
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	14	0,5
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario superior	13	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11	0,5
Neuropatía periférica ^β	10	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye tos, tos productiva

§ Incluye disnea, de esfuerzo, sibilancias

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

Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

‡ Incluye erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme

β Incluye neuropatía periférica, neuropatía, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía

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

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en ≥ 15% de los pacientes con cHL que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†]	Grado 3-4 (%)
Química		
Hipertransaminasemia [‡]	34	2
Aumento de fosfatasa alcalina	17	0
Aumento de creatinemia	15	0,5
Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

* La incidencia de cada evento está basada en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: KEYTRUDA (rango: 208 a 209 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye elevación de ASAT o ALAT

Se observó hiperbilirubinemia en menos del 15% de los pacientes en el KEYNOTE-087 (10% Todos los grados, 2,4% Grado 3-4).

PMBCL

Entre los 53 pacientes con PMBCL tratados en KEYNOTE-170 (ver Estudios clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,8 meses). KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de los pacientes, y el tratamiento se interrumpió debido a reacciones adversas en el 15%. El veinticinco por ciento de los pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia sistémica con corticosteroides. Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes, que incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardíaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%) y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

La Tabla 12 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. La Tabla 13 resume la incidencia de anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos 15% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 12: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes con PMBCL en KEYNOTE-170

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=53	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 (%)
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético [†]	30	0
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario superior [‡]	28	0
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración		
Pirexia	28	0
Fatiga [§]	23	2
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	26	2
Disnea	21	11
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [#]	13	2
Dolor abdominal [Ⓟ]	13	0
Nausea	11	0
Trastornos cardíacos		
Arritmia [Ⓟ]	11	4
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético pectoral, dolor óseo, dolor de cuello, dolor pectoral no cardíaco

‡ Incluye nasofaringitis, faringitis, rinorrea, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

§ Incluye fatiga, astenia

|| Incluye tos alérgica, tos, tos productiva

Incluye diarrea, gastroenteritis

Ⓟ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

Ⓟ Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en menos del 10% de los pacientes en KEYNOTE-170 incluyeron hipotiroidismo (8%), hipertiroidismo y pericarditis (4% cada uno) y tiroiditis, derrame pericárdico, neumonitis, artritis e injuria renal aguda (2% cada uno).

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en $\geq 15\%$ de los pacientes con PMBCL que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados [†]	Grado 3-4 (%)
Química		
Hiper glucemia	38	4
Hipo fosfatemia	29	10
Hipertransaminasemia [‡]	27	4
Hipo glucemia	19	0
Aumento de fosfatasa alcalina	17	0
Aumento de creatinemia	17	0
Hipo calcemia	15	4
Hipo kalemia	15	4



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Hematología		
Anemia	47	0
Leucopenia	35	9
Linfopenia	32	18
Neutropenia	30	11

* La incidencia de cada evento está basado en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: KEYTRUDA (rango 44 a 48 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye aumento de ASAT o ALAT

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-052, de una sola rama que enroló 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que no eran aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión clínica o radiográfica de la enfermedad. La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 2,8 meses (rango: 1 día a 15,8 meses).

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

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

La Tabla 14 resume la incidencia de reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 14: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4 (%)
Todas	96	49
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	17	7
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	21	1.1
Diarrea†	20	2.4
Nauseas	18	1.1
Dolor abdominal ‡	18	2.7
Aumento de las LFTs §	13	3.5
Vómitos	12	0



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga¶	38	6
Pirexia	11	0,5
Disminución de peso	10	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	19	9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	22	1,6
Hiponatremia	10	4,1
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético #	24	4,9
Artralgia	10	1,1
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de creatinemia	11	1,1
Hematuria	13	3,0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14	0
Disnea	11	0,5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea‡	21	0,5
Prurito	19	0,3
Edema periférico	14	1,1

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye: diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, evacuaciones intestinales frecuentes

‡ Incluye: dolor abdominal, dolor pélvico, dolor lateral, dolor abdominal inferior, dolor tumoral, dolor de vejiga, dolor hepático, dolor suprapúbico, malestar abdominal, dolor abdominal superior

§ Incluye: hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis tóxica, daño hepático, aumento de transaminasas, hiperbilirubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de los Test de Función Hepática (LFTs).

¶ Incluye: fatiga, astenia

Incluye: dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, Dolor en extremidades, dolor espinal

‡ Incluye dermatitis, bullosa, eczema, eritema, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción pustular, reacción cutánea, dermatitis acnéforme, dermatitis seborreica, síndrome de entodisestesia palmo-plantar, erupción generalizada

Carcinoma urotelial previamente tratado

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

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

La Tabla 15 resume la incidencia de reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, la Tabla 16 resume la incidencia de anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 15: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=266)		Quimioterapia* (n=255)	
	Todos los Grados [†] (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados [†] (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	21	1.1	29	1.6
Constipación	19	1.1	32	3.1
Diarrea [‡]	18	2.3	19	1.6
Vómitos	15	0.4	13	0.4
Dolor abdominal	13	1.1	13	2.7
Trastornos generales y del sitio de administración				
Fatiga [§]	38	4.5	56	11
Pirexia	14	0.8	13	1.2
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto urinario	15	4.9	14	4.3
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	3.8	21	1.2
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético [¶]	32	3.0	27	2.0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria [#]	12	2.3	8	1.6
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos [Ⓟ]	15	0.4	9	0
Disnea [Ⓡ]	14	1.9	12	1.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	23	0	6	0.4
Erupción cutánea [Ⓢ]	20	0.4	13	0.4

* Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel, o vinflunina

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye: diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

§ Incluye: astenia, fatiga, malestar, letargo

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

Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia

Ⓟ Incluye: tos, tos productiva

Ⓡ Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias

Ⓢ Incluye: erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide

Tabla 16: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %
Química				
Aumento de glucosa	52	8	60	
Disminución de hemoglobina	52	13	68	18



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Disminución de Infocitos	45	15	53	25
Disminución de albúmina	43	1.7	50	3.8
Disminución del sodio	37	9	47	13
Aumento de fosfatasa alcalina	37	7	33	4.9
Aumento de creatinina	35	4.4	28	2.9
Disminución del fosfato	29	8	34	14
Aumento de aspartato aminotransferasa	28	4.1	20	2.5
Aumento de potasio	28	0.8	27	6
Disminución de calcio	26	1.6	34	2.1

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Cáncer gástrico

Entre los 259 pacientes con cáncer gástrico enrolados en el estudio KEYNOTE-059, la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 21,4 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión, o con evidencia clínica de ascitis mediante examen físico no fueron elegibles.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer gástrico fueron similares a las que sucedieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Cáncer Cervical

Entre las 98 pacientes con cáncer cervical enroladas en la cohorte E del estudio KEYNOTE-158, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 22,1 meses). Las pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión no eran elegibles.

KEYTRUDA se suspendió debido a reacciones adversas en el 8% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 39% de las pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas incluyeron: anemia (7%), fistula (4,1%), hemorragia (4,1%) e infecciones [excepto UTIs] (4,1%).

La Tabla 17 resume las reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=98	
	Todos los grados* %	Grados 3-4 %
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga ¹	43	5
Dolor [†]	22	2.0
Pirexia	19	1.0
Edema periférico [§]	15	2.0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	27	5
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [¶]	23	2.0
Dolor abdominal [¶]	22	3.1
Nausea	19	0
Vómitos	19	1.0
Constipación	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	21	0
Trastornos vasculares		
Hemorragia [§]	19	5



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Infecciones e Infestaciones		
UTI ^a	18	6
Infección (excepto UTI) ^b	16	4,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^c	17	2,0
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	11	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11	2,0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	10	1,0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye: astenia, fatiga, letargo, malestar general

‡ Incluye: dolor en los senos, dolor por cáncer, disestesia, disuria, dolor de oídos, dolor gingival, dolor inguinal, dolor en los ganglios linfáticos, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor radicular, dolor en el sitio del estoma, dolor de muelas

§ Incluye: edema periférico, hinchazón periférica

¶ Incluye: artralgia, dolor de espalda, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, miositis, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades

Incluye: colitis, diarrea, gastroenteritis

ℙ Incluye: malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior

℞ Incluye: epistaxis, hematuria, hemóptisis, metrorragia, hemorragia rectal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal

à Incluye: pielonefritis bacteriana, pielonefritis aguda, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por pseudomona, urosepsis

è Incluye: celulitis, infección por clostridium difficile, infección relacionada con dispositivo, empiema, erisipela, infección por virus herpes, neoplasia infectada, infección, influenza, congestión del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, candidiasis oral, infección micótica oral, osteomielitis, infección por pseudomonas, infección del tracto respiratorio, absceso dental, infección del tracto respiratorio superior, absceso uterino, candidiasis vulvo-vaginal

ð Incluye: dermatitis, erupción medicamentosa, eccema, eritema, síndrome de eritrodiseptesia palmo-plantar, erupción, erupción generalizada, erupción maculo-papular

Tabla 18 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 18: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados†	Grados 3-4 %
Química		
Hipoalbuminemia	44	5
Aumento de fosfatasa alcalina	42	2,6
Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1,3
Aumento de aspartato aminotransferasa	34	3,9
Aumento de creatinina	32	5
Hipocalcemia	27	0
Aumento de alanina aminotransferasa	21	3,9
Hipokalemia	20	6
Hematología		
Anemia	54	24
Disminución de linfocitos	47	9

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio. KEYTRUDA (rango: 76 a 79 pacientes)

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hipofosfatemia (19% todos los grados, 6% grados 3-4), aumento de INR (19% todos los grados, 0% grados 3-4),



Melandra Balonas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

hipercalcemia (14% todos los grados; 2,6% Grados 3-4), disminución del recuento de plaquetas (14% todos los grados, 1,3% grados 3-4), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (14% todos los grados, 0% grados 3-4), hipoglucemia (13% todos Grados: 1,3% Grados 3-4), disminución de glóbulos blancos (13% todos los grados, 2,6% grados 3-4) e hiperkalemia (13% todos los grados, 1,3% grados 3-4).

HCC

Entre los 104 pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-224, la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,2 meses (rango: 1 día a 1,5 años). Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con HCC fueron generalmente similares a las de los pacientes con melanoma o NSCLC, con la excepción del aumento de la incidencia de ascitis (8%, grados 3-4) y hepatitis de mecanismo inmunológico (2,9%). Las anomalías de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron incremento de ASAT (20%), ALAT (9%) e hiperbilirrubinemia (10%).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra pembrolizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede ser engañosa.

Debido a que los niveles de pembrolizumab interfieren con los resultados del ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), se llevó a cabo un análisis de subgrupos en los pacientes con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de anticuerpos antiproducción. En los estudios clínicos efectuados en pacientes tratados con pembrolizumab en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 27 (2,1%) de 1289 pacientes evaluables obtuvieron una prueba positiva para los anticuerpos antipembrolizumab emergentes del tratamiento de los cuales seis (0,5%) pacientes tuvieron anticuerpos antipembrolizumab. No hubo evidencias de un perfil farmacocinético alterado o incremento de las reacciones a la infusión con el desarrollo de anticuerpos antipembrolizumab.

SOBREDOSIS:

No existe información acerca de la sobredosis con KEYTRUDA.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 vial de 4 ml de 100 mg (25 mg/ml) de solución inyectable, clara a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.


INFORMACION CLÍNICA COMPLETA

Eficacia y seguridad clínica

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab




Alejandro Balonas
Dr. Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Se evaluó la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en el estudio KEYNOTE-006, un ensayo aleatorizado (1:1:1), abierto, multicéntrico, controlado de manera activa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas ó 10 mg/kg cada 3 semanas en infusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable ó 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en infusión intravenosa por 4 dosis a menos que se discontinuara en forma anticipada debido a progresión de la enfermedad o a toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente o se produjera con un empeoramiento en el estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas. La aleatorización fue estratificada por línea de terapia (ninguna frente a una), ECOG PS (0 frente a 1) y expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ de células tumorales [positivo]), frente a $< 1\%$ de células tumorales [negativo]) de acuerdo con una prueba de uso solo en investigación. Los criterios clave de elegibilidad fueron melanoma irreseccable o metastásico; sin tratamiento previo con ipilimumab; y no más de un tratamiento sistémico previo para melanoma metastásico. No se requirió que los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF V600E hubieran recibido una terapia previa con un inhibidor de BRAF. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriese inmunosupresión; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; e infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C, no fueron admitidos. La evaluación del estado del tumor se efectuó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. Los principales criterios de eficacia fueron la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS); evaluada mediante una revisión cegada central independiente (BIRC) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano). Los criterios de eficacia adicionales fueron: la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta. Se aleatorizó a un total de 834 pacientes: 277 pacientes al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas, 279 al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas y 278 al grupo de ipilimumab. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 18 a 89 años), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 66% sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica, 69% con ECOG PS de 0, 80% con PD-L1 positivo, 18% con melanoma negativo a PD-L1 y 2% con estado de PD-L1 desconocido utilizando el ensayo IUO, 65% con enfermedad en estadio M1c, 68% con LDH normal, 36% con melanoma positivo para la mutación BRAF reportada y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Entre los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF. El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con ipilimumab (Tabla 19 y Figura 1).

Tabla 19: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-006

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

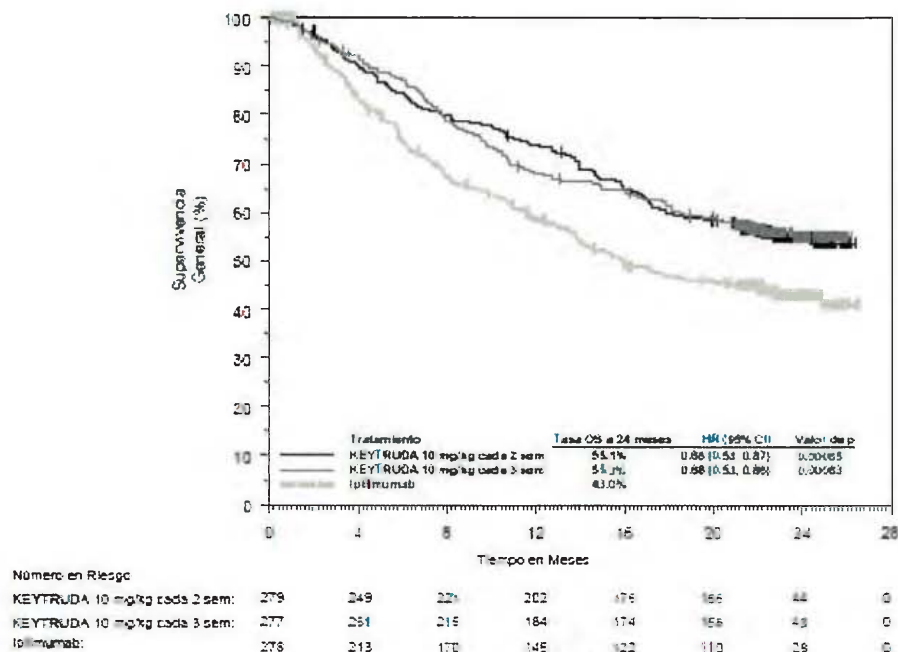
* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado



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

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

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



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

Melanoma refractario a ipilimumab

Se evaluó la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-002, un ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 2 dosis de KEYTRUDA de manera cegada o una quimioterapia a elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en 2 mg/kg de KEYTRUDA o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o cualquiera de los siguientes regimenes de quimioterapia, a elección del investigador: 1000 mg/m² de dacarbazina por vía intravenosa cada 3 semanas (26%), 200 mg/m² de temozolomida por vía oral una vez al día durante 5 días cada 28 días (25%), carboplatino AUC 6 más 225 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego carboplatino AUC 5 más 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (16%) o carboplatino AUC 5 ó 6 por vía intravenosa cada 3 semanas (8%). La aleatorización fue estratificada por el estado general de ECOG (0 vs. a 1), los niveles de LDH (normales vs. elevados [≥ 110% LSN]) y el estado de la mutación BRAF V600 (de tipo silvestre [WT] o V600E). El ensayo incluyó a pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con progresión de la enfermedad; refractario a dos o más dosis de ipilimumab (3 mg/kg o mayor) y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o MEK; y progresión de la enfermedad dentro de las 24 semanas siguientes a la última dosis de ipilimumab. Se excluyeron del estudio a los pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta tener una toxicidad inaceptable; progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente, se produjera con una disminución en el estado general o se confirmara al cabo de 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes; retirase el consentimiento; o el médico decidiera interrumpir la terapia al paciente. La evaluación del estado del tumor se efectuó 12 semanas después de la aleatorización y, posteriormente, cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. A los pacientes con quimioterapia que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció KEYTRUDA. Los criterios primarios de eficacia fueron la



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano y la sobrevida global (OS). Los parámetros adicionales de eficacia fueron: la tasa de respuesta global confirmada (ORR) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y la duración de la respuesta.

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

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el grupo de control (Tabla 20). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de OS en el cual el 55% de los pacientes que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia fueron cruzados para recibir KEYTRUDA.

Tabla 20: Resultados de eficacia en KEYNOTE-002

Criterios de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
Sobrevida libre de progresión			
Número de eventos, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progresión, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Muerte, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Mediana en meses (IC 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
Valor p (estratificado logrank)	<0,001	<0,001	---
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
Sobrevida Global †			
Muertes (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Índice de riesgo* (95% CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Valor p (estratificado por logrank)	0,117	0,011‡	---
Mediana en meses (IC 95%)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Tasa de respuesta objetiva			
ORR (IC 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Tasa de respuesta completa	2%	3%	0%
Tasa de respuesta parcial	19%	23%	4%

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

† Con un seguimiento adicional de 18 meses después del análisis de PFS

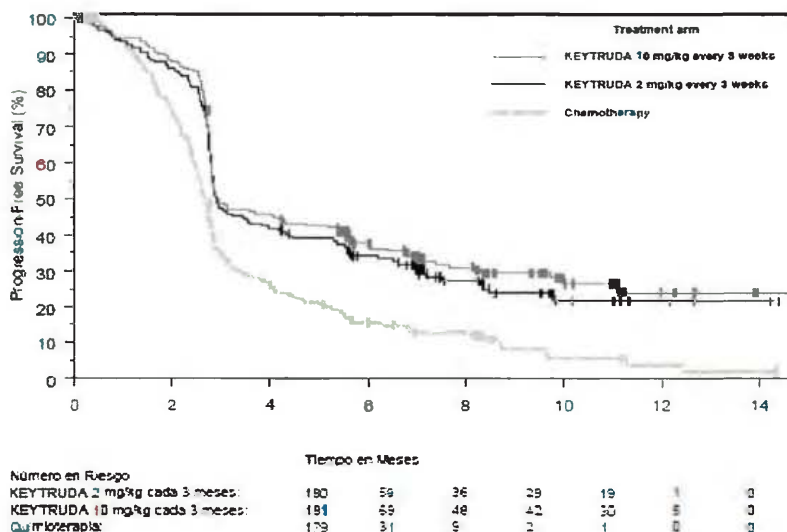
‡ No estadísticamente significativo en comparación con el nivel de significancia ajustado de multiplicidad de 0,01

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



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT



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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso metastásico con pemetrexed y quimioterapia con platino

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en el Estudio KEYNOTE-189, un estudio aleatorizado, doble ciego, activo y controlado, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en la que no había anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles.

La aleatorización se estratificó por el estado de fumador (nunca vs antiguo/actual), la elección del platino (cisplatino vs carboplatino) y el estado de PD-L1 (TPS <1% [negativo] vs. TPS ≥1%). Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) a uno de los siguientes tratamientos:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m² y la elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos seguidos de KEYTRUDA 200 mg y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia en el día 1.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m², y elección del investigador de cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos seguidos de placebo y pemetrexed 500 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta progresión definida de la enfermedad (RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según lo determinado por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico.



Mejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

A los pacientes aleatorizados a placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se realizó en la semana 6, la semana 12, y cada 9 semanas a partir de entonces. Los criterios primarios de eficacia fueron OS y PFS evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Los criterios adicionales de eficacia fueron ORR y duración de la respuesta, según lo evaluó el BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Un total de 616 pacientes fueron aleatorizados: 410 pacientes recibieron KEYTRUDA y quimioterapia y 206 recibieron placebo y quimioterapia. Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84); 49% de 65 años o más; 59% masculino; 94% blanco y 3% asiático; 56% con estado de desempeño ECOG de 1; y el 18% con antecedentes de metástasis cerebrales. Treinta y uno por ciento tenía expresión PD-L1 con TPS <1% (negativo). El setenta y dos por ciento recibió carboplatino y el 12% nunca fue fumador. Un total de 85 pacientes en la rama de placebo y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD 1/PD-L1 en el momento de la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en comparación con el placebo/pemetrexed y quimioterapia de platino. La Tabla 21 y la Figura 3 resumen los criterios de eficacia primarios para KEYNOTE-189.

Tabla 21: Resultados de eficacia en KEYNOTE-189

<u>Criterio de valoración</u>	<u>KEYTRUDA</u> <u>Pemetrexed</u> quimioterapia basada en platino n=410	<u>Placebo</u> <u>Pemetrexed</u> quimioterapia basada en platino n=206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC 95%)	<u>NR</u> (NR, NR)	<u>11.3</u> (8.7, 15.1)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0.49 (0.38, 0.64)	
Valor-p†	<0.00001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (60%)	166 (81%)
Mediana en meses (IC 95%)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0.52 (0.43, 0.64)	
Valor-p†	<0.00001	
ORR		
Tasa de respuesta global‡ (IC 95%)	<u>48%</u> (43, 53)	<u>19%</u> (14, 25)
Respuesta completa	<u>0.5%</u>	<u>0.5%</u>
Respuesta parcial	<u>47%</u>	<u>18%</u>
Valor-p§	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por Logrank

‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

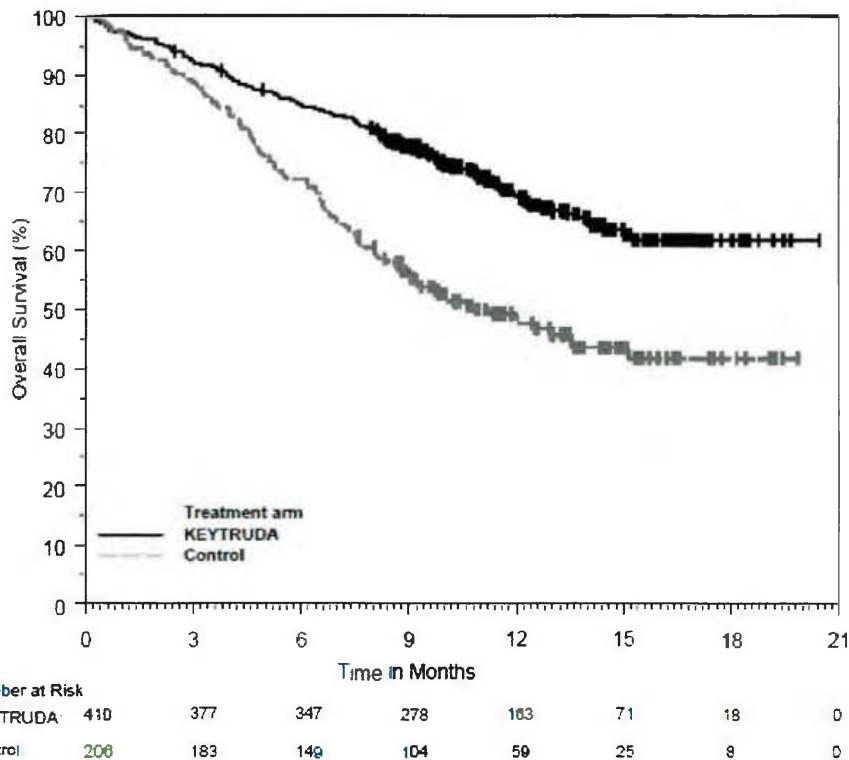
§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por el estado de PD-L1, la quimioterapia de platino y el estado de fumador

NR = no alcanzada

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier Curve para supervivencia global en KEYNOTE-189



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



Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o nab-paclitaxel

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel se evaluó en el Estudio KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión PD-L1 del tumor, que no había recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el estado PD-L1 del tumor (TPS <1% [negativo] vs. TPS ≥1%), elección de paclitaxel o nab-paclitaxel y región geográfica (Asia oriental vs Asia no oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes tratamientos; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.

- KEYTRUDA 200 mg y carboplatino AUC 6 mg/ml/min en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, y paclitaxel 200 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o nab-paclitaxel 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas. KEYTRUDA se administró antes de la quimioterapia en el día 1.

Placebo y carboplatino AUC 6 mg/ml/min en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos y paclitaxel 200 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos o nab-paclitaxel 100 mg/m² en Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de placebo cada 3 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y quimioterapia o placebo y quimioterapia continuó hasta progresión de la enfermedad definida por BRIC con criterios RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y obtenía beneficios clínicos según lo determinado por el investigador.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

A los pacientes aleatorizados al grupo de placebo y quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA como agente único en el momento de la progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de eficacia fueron PFS y ORR según lo evaluado por BICR utilizando RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano y OS. Un criterio de eficacia adicional fue la duración de la respuesta evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Un total de 559 pacientes fueron aleatorizados: 278 pacientes a KEYTRUDA y quimioterapia, y 281 a placebo y quimioterapia. Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o más; 81% masculino; 77% blanco; 71% de estado de desempeño ECOG de 1; y 8% con antecedentes de metástasis cerebrales. Treinta y cinco por ciento tenía tumor con expresión PD-L1 con TPS <1%; 19% eran de la región de Asia oriental; y el 60% recibió paclitaxel.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en comparación con pacientes aleatorizados con placebo con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel. La Tabla 22 y la Figura 4 resumen los criterios de eficacia para KEYNOTE-407.

Tabla 22: Resultados de eficacia en KEYNOTE-407

<u>Criterio de valoración</u>	<u>KEYTRUDA Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel</u>	<u>Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel</u>
	n=278	n=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC 95%)	15,9 (13,2, NE)	11,3 (9,5, 14,8)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,64 (0,49, 0,85)	
Valor p†	0,0017	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC 95%)	6,4 (6,2, 8,3)	4,8 (4,3, 5,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,56 (0,45, 0,70)	
Valor p†	<0,0001	
	n=101	n=103
Tasa de respuesta global‡		
Tasa de respuesta global (IC 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (95% CI)	23,6% (9,9, 36,4)	
p-Value§	0,0008	
Duración de la respuesta‡		
Mediana de duración de respuesta en meses (rango)	7,2 (2,4, 12,4+)	4,9 (2,0, 12,4+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank

‡ El análisis primario de ORR y duración de la respuesta se realizaron con los primeros 204 pacientes incluidos.

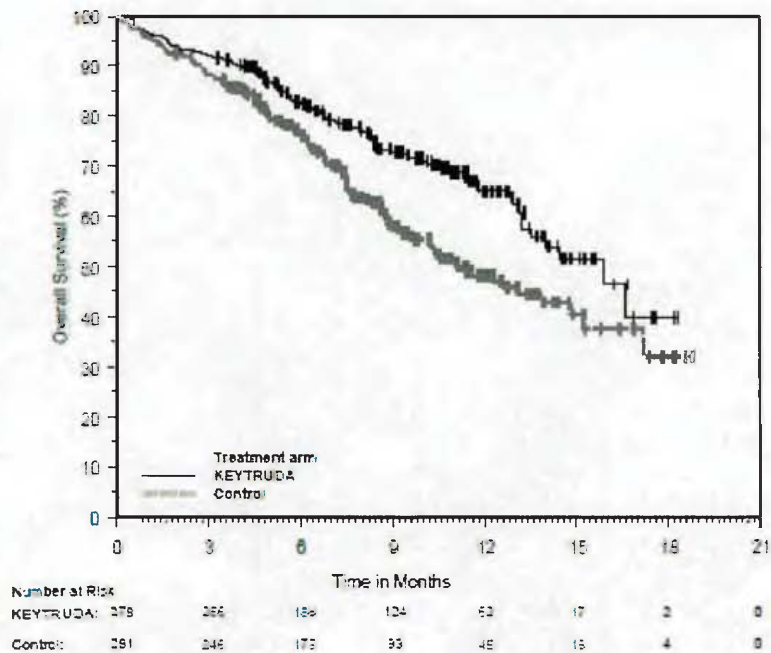
§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

NE = no estimable

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en KEYNOTE-407



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



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

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

- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y 75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 1250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 y 75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 1250 mg/m² de gemcitabina en los días 1 y 8 y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos.
- 200 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas y carboplatino AUC 5 a 6 (mg/mL/min) cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de mantenimiento opcional con pemetrexed (para histologías no escamosas).

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que tuviera lugar una progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, determinada



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

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

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. El principal criterio de eficacia fue la PFS, evaluada mediante una revisión central cegada de radiólogos independientes (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Parámetros adicionales de eficacia fueron la OS y la ORR; evaluados por el BICR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

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

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. Adicionalmente, un análisis de la OS provisional especificado previamente en 108 eventos (64% de los eventos necesarios para el análisis final) también demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La Tabla 23 presenta un resumen de los criterios de eficacia para el KEYNOTE-024

Tabla 23: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,3 (6,7, NR)	6,0 (4,2, 6,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Mediana, en meses (IC 95%)	NR (NR, NR)	NR (9,4, NR)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,60 (0,41, 0,89)	
Valor p (estratificado por logrank)	0,005 †	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37, 53)	28% (21,36)
Tasa de Respuesta completa	4%	1%
Tasa de Respuesta parcial	41%	27%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0,001	
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† El valor p se compara con 0,0118 del valor alfa asignado para este análisis provisional.

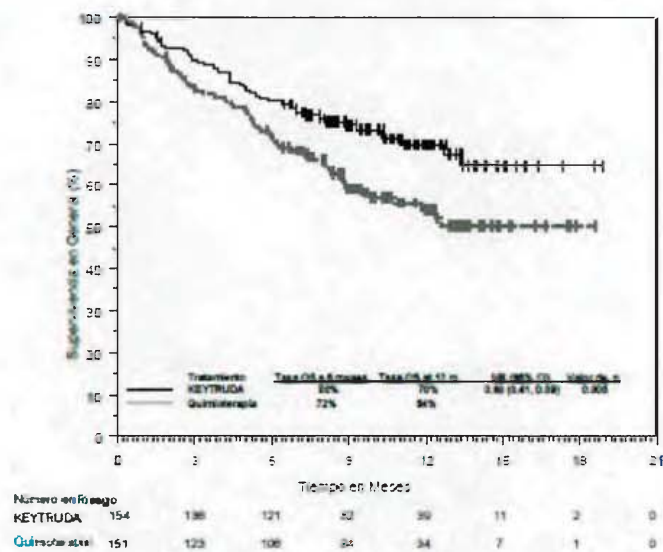
NR = No se alcanzó.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en KEYNOTE-024



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT



NSCLC con tratamiento previo

Se estudió la eficacia de KEYTRUDA en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo (KEYNOTE-010), en pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contuviera platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles tuvieron un TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, mediante un ensayo inmunohistoquímico validado utilizando el kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (expresión de PD-L1 TPS ≥ 50% frente a TPS = 1-49%), estado de desempeño ECOG (0 frente a 1) y región geográfica (Asia Oriental vs. Asia no Oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir 2 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA se les permitió continuar hasta que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución en el estado general o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes, o hasta por 24 meses sin progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y la PFS, evaluadas por el BIRC de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50% y la población global con TPS ≥ 1%. Parámetros adicionales de eficacia fueron: la ORR y la duración de la respuesta en el subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50% y la población global con TPS ≥ 1%.

Se aleatorizó a un total de 1033 pacientes: 344 al grupo de 2 mg/kg de KEYTRUDA, 346 pacientes al grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA y 343 pacientes al grupo de docetaxel. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 63 años (rango: 20 a 88), 42% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 72% de raza blanca y 21% de raza asiática; 66% con estado de desempeño ECOG 1; 43% con expresión tumoral de PD-L1 alta; 21% con histología escamosa, 70% con histología no escamosa y 8% con histología mixta, de otro tipo o desconocida; 91% con enfermedad metastásica (M1); 15% con antecedentes de metástasis cerebrales; y 8% y 1% con anomalías



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada con platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

Las Tablas 24 y 25 presentan un resumen de los criterios claves de eficacia en el subgrupo con la población que presentaba TPS \geq 50% y en todos los pacientes, respectivamente. La curva de Kaplan-Meier para OS (TPS \geq 1%) se presenta en la Figura 6.

Tabla 24: Resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% en KEYNOTE-010

Criterios de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=151	DOCETAXEL 75 mg/m ² cada 3 semanas n=152
OS			
Muertes (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Mediana, en meses (IC 95%)	14,9 (10,4, NR)	17,3 (11,8, NR)	8,2 (6,4, 10,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,54 (0,38, 0,77)	0,50 (0,36, 0,70)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
PFS			
Eventos (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Mediana, en meses (IC 95%)	5,2 (4,0, 6,5)	5,2 (4,1, 8,1)	4,1 (3,6, 4,3)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,58 (0,43, 0,77)	0,59 (0,45, 0,78)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
Tasa de respuesta objetiva			
ORR † (IC 95%)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+, 16,8+)	NR (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

Tabla 25: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS \geq 1%) en KEYNOTE-010

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

* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con docetaxel) basada en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

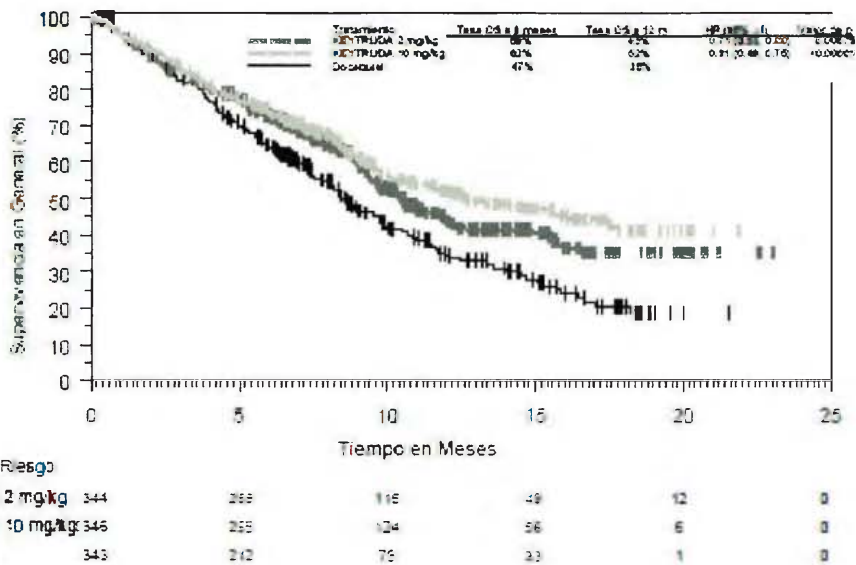
NR = No se alcanzó.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida global en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS \geq 1%)



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT



Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución del estado general o se confirmara al menos después de 4 semanas con imágenes repetidas. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad se trataron hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión de la enfermedad posterior y administrarse hasta durante 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 8 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, evaluado mediante una revisión central independiente cegada y la duración de la respuesta.

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

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



Alejandro Balchias
 Co-Director Técnico
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S R L

Linfoma Hodgkin Clásico

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

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

Los resultados de eficacia para el estudio KEYNOTE-087 se resumen en la Tabla 26.

Tabla 26: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-087

	KEYNOTE-087*
Criterio de valoración	N=210
Tasa de respuesta objetiva	
ORR %, (IC 95%)	69% (62, 75)
Respuesta Completa	22%
Respuesta Parcial	47%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	11.1 (0.0+, 11.1) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9.4 meses

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

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 53 pacientes con PBMCL recidivante o refractario enrolados en un estudio multicéntrico, abierto, de rama única (KEYNOTE-170). Los pacientes no fueron elegibles si tenían neumonitis no infecciosa activa, HSCT alogénico en los últimos 5 años (o más de 5 años pero con síntomas de GVHD), enfermedad autoinmune activa, una condición médica que requiriera inmunosupresión o una infección activa que requiriera terapia sistémica. Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o la progresión documentada de la enfermedad, o por hasta 24 meses para los pacientes que no progresaran. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron cada 12 semanas y se evaluaron mediante una revisión central independiente cegada de acuerdo con los criterios IWG revisados de 2007.

Entre los 53 pacientes, las características iniciales fueron: mediana de edad 33 años (rango: 20 a 61 años), 43% hombres; 92% blanco. El 43% tenía un estado ECOG (PS) de 0 y el 57% tenía un ECOG PS de 1. La mediana del número de líneas previas de terapia administradas para el tratamiento de PBMCL fue de 3 (rango 2 a 8). Treinta y seis por ciento tenían enfermedad refractaria primaria, 49% tenían enfermedad recurrente refractaria a la última terapia anterior, y 15% tenían recaída sin tratar. El 26% de los pacientes se había sometido a un HSCT autólogo previo y el 32% de los pacientes recibió radioterapia previa. Todos los pacientes habían recibido rituximab como parte de una línea previa de terapia.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

La eficacia se basó en la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta. Los resultados de eficacia para KEYNOTE-170 se resumen en la Tabla 27. Para los 24 respondedores, el tiempo medio hasta la primera respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) fue de 2,8 meses (rango de 2,1 a 8,5 meses).

Tabla 27: Resultados de eficacia en KEYNOTE-170

Criterio de valoración	KEYNOTE-170*
	N=53
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	45% (32-60)
Respuesta completa	11%
Respuesta parcial	34%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,1+; 19,2+) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9.7 meses

† Basado en pacientes (n=24) con respuesta según revisión independiente

NR = No alcanzado

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino

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

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta que la toxicidad se hizo inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión hubiera sido sintomática, rápidamente progresiva o requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, evaluado mediante una revisión central independiente cegada y la duración de la respuesta.

En este estudio, la mediana de edad fue 74 años, 77% fueron hombres y 89% fueron blancos. Ochenta y siete por ciento presentaba enfermedad en estadio M1, y el 13% M0. Ochenta y uno por ciento de los pacientes presentaba un tumor primario en el tracto bajo, y 19% presentaba un tumor primario en el tracto alto. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba metástasis viscerales, incluyendo 21% de metástasis hepática. Las razones por las que no fueron aptos para recibir cisplatino incluyeron: 50% con un aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min, 32% con ECOG de 2, 9% con ECOG 2 y un aclaramiento basal de creatinina <60 ml / min y % con otras causas (insuficiencia cardíaca Clase III, Neuropatía periférica de grado 2 o superior y pérdida auditiva de grado 2 o superior). El 90% de los pacientes no recibieron tratamiento previo, y el 10% recibieron quimioterapia previa con adyuvante o neoadyuvante basada de platino.

Entre los 370 pacientes, el 30% (n=110) tenían tumores que expresaron PD-L1 con un puntaje positivo combinado (CPS) mayor o igual a 10. El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características iniciales de estos 110 pacientes fueron: mediana de edad de 73 años, 68% hombres y 87% blancos. El ochenta y dos por ciento tenía la enfermedad M1 y el 18% tenía la enfermedad M0. El ochenta y uno por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior, y el 18% de los pacientes tenían un tumor primario en el tracto superior. El 76% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido el 11% de metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad del cisplatino incluyen: 45% con aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min, 37% con ECOG PS de 2, 10% con ECOG PS 2 y aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min, y 8% con otras razones (Insuficiencia cardíaca de Clase III, neuropatía periférica de grado 2 o superior y pérdida de audición de grado 2 o superior). Noventa por ciento de los pacientes no recibieron tratamiento previo y 10% recibieron quimioterapia adyuvante previa o neoadyuvante basada en platino.



Confidencial

Alejandro Balofas
Co-Director Técnico
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

El tiempo mediano de seguimiento para los 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 7,8 meses (rango de 0,1 a 20 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados de eficacia en KEYNOTE-052

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		
	Todos los sujetos N=370	PD-L1 CPS<10 N=260*	PD-L1 CPS≥10 N=110
Tasa de respuesta objetiva			
ORR (IC 95%)	29% (24, 34)	21% (16, 26)	47% (38, 57)
Tasa de respuesta completa	7%	3%	15%
Tasa de respuesta parcial	22%	18%	32%
Duración de respuesta			
Mediana en meses (rango)	NR (1,4+, 17,8+)	NR (1,4+, 16,3+)	NR (1,4+, 17,8+)

* Incluye 9 sujetos con estado de PD-L1 desconocido

+ Indica en curso

NR = no alcanzada

Carcinoma urotelial previamente no tratado

KEYNOTE-361 es un estudio aleatorizado, multicéntrico en curso en pacientes sin tratamiento previo con carcinoma urotelial metastásico que son elegibles para recibir quimioterapia que contiene platino. El estudio compara KEYTRUDA con o sin quimioterapia basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) con quimioterapia basada en platino sola. El ensayo también incluyó un tercer brazo de monoterapia con KEYTRUDA para compararlo con la quimioterapia basada en platino sola. El Comité de Monitoreo de Datos independiente (iDMC) para el estudio realizó una revisión de los datos iniciales y descubrió que en pacientes clasificados con baja expresión de PD-L1 (CPS <10), los tratados con KEYTRUDA en monoterapia tenían una supervivencia disminuida en comparación con los que recibieron quimioterapia basada en platino sola. El iDMC recomendó detener el reclutamiento de pacientes con baja expresión de PD-L1 en el brazo de monoterapia, sin embargo, no se recomendaron otros cambios, incluyendo ningún cambio de terapia para pacientes que ya habían sido asignados al azar y que recibían tratamiento en el brazo de monoterapia.

Carcinoma urotelial previamente tratado

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

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la quimioterapia de elección del investigador, todas administradas con el régimen cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), o vinflunina 320 mg/m² (n=87). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Los pacientes con progresión radiográfica inicial podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión hubiera sido sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del estado de desempeño. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían ser tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó a las 9 semanas de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, y luego cada 12 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la OS y PFS evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Parámetros adicionales de eficacia fueron ORR evaluada por BRIC de acuerdo con RECIST



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y la duración de la respuesta.

Entre los 542 pacientes aleatorizados, las características de la población del estudio fueron: edad mediana 66 años (rango: 26 a 88), 58% edad 65 o más; 74% hombres; 72% blancos y 23% asiáticos; 42% con ECOG 0 y 56% con ECOG de; y 96% con estadio de enfermedad M1 y 4% con estadio de enfermedad M0. Ochenta y siete por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo el 34% con metástasis hepáticas. Ochenta y seis por ciento presentaba un tumor primario en el tracto inferior y el 14% presentaba un tumor primario en el tracto superior. El 15% de los pacientes presentaba progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa conteniendo platino. Veinte y uno por ciento habían recibido 2 o más regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Setenta y seis por ciento de los pacientes recibieron cisplatino previamente, 23% recibieron carboplatino previamente, y 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

La tabla 29 y la Figura 7 resumen los criterios de eficacia claves para KEYNOTE-045. El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y quimioterapia en lo que respecta a PFS. El tiempo mediano de seguimiento en este estudio fue de 9,0 meses (rango de 0,2 a 20,8 meses).

Tabla 29: Resultados de eficacia en KEYNOTE-045

	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
OS		
Muertes(%)	155 (57%)	179 (66%)
Mediana en meses(IC 95%)	10,3 (8,0, 11,8)	7,4 (6,1, 8,3)
Indice de nesgo * (IC 95%)	0,73 (0,59, 0,91)	
Valor p (estratificado por logrank)	0,004	
PFS por BICR		
Eventos(%)	218 (81%)	219 (81%)
Mediana en meses(IC 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,3, 3,5)
Indice de nesgo * (IC 95%)	0,98 (0,81, 1,19)	
Valor p (estratificado por logrank)	0,833	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR (IC 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Tasa de respuesta completa	7%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	8%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0,002	
Mediana de duración de la respuesta en meses(rango)	NR (1,6+, 15,6+)	4,3 (1,4+, 15,4+)

* Índice de riesgo (KEYTRUDA comparado a quimioterapia) basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional a de Cox

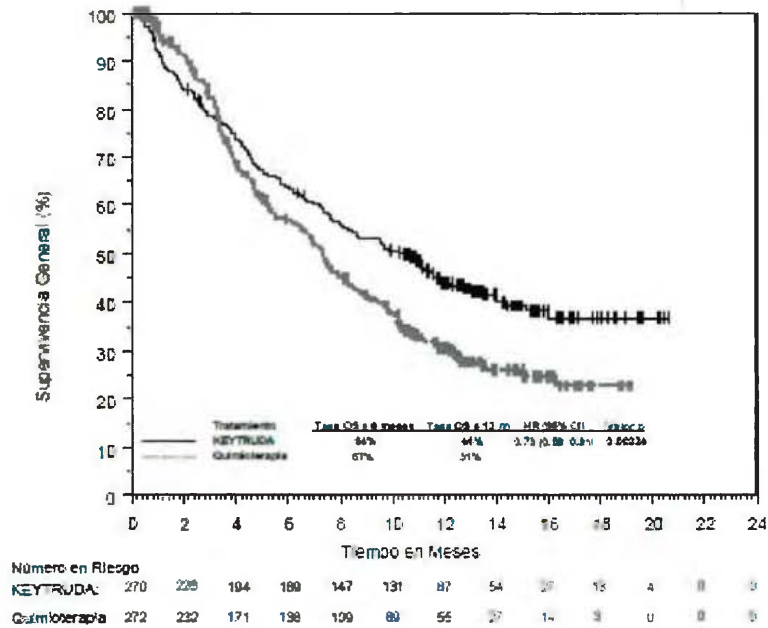
+ Indica en curso

NR = no alcanzado

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-045



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



Inestabilidad microsatelital

Se evaluó la eficacia de KEYTRUDA en pacientes con tumores sólidos ligados a MSI-Ha o deficientes en reparación de apareamiento (dMMR) enrolados en uno de cinco ensayos no controlados, abiertos, multi-cohorte, multicéntricos y de una sola rama.

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles en ninguno de los cinco ensayos. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas o KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriese intervención urgente u ocurriera con una disminución del PS. Se administró un máximo de 24 meses de tratamiento con KEYTRUDA. Para el propósito de la evaluación de la actividad antitumoral en estos 5 ensayos, los principales criterios de evaluación de eficacia fueron ORR evaluadas por la revisión cegada de radiólogos centrales independientes (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y la duración de la respuesta.

Tabla 30: Estudios en MSI-H

Estudio	Diseño y población de pacientes	Número de pacientes	Ensayo de MSI-H/ dMMR	Dosis	Tratamiento previo
KEYNOTE-016	<ul style="list-style-type: none"> prospectivo, iniciado por investigador 6 centros pacientes con CRC u otro tumor 	28 CRC 30 no-CRC	ICH o PCR local	10 mg/kg cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> CRC: ≥ 2 tratamientos previos Non-CRC: ≥ 1 tratamiento previo
KEYNOTE-164	<ul style="list-style-type: none"> prospectivo internacional multicéntrico CRC 	61	ICH o PCR local	200 mg cada 3 semanas	fluorouridina, oxaliplatino e irinotecan +/- anti-VEGF/EGFR mAb previos



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

KEYNOTE-012	<ul style="list-style-type: none"> pacientes identificados retrospectivamente con cáncer de mama gástrico, de vejiga o triple negativo PD-L1-positivos 	6	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥1 tratamiento previo
KEYNOTE-028	<ul style="list-style-type: none"> pacientes identificados retrospectivamente con cáncer de: esófago, biliar, de mama, endometrial o CRC, PD-L1 positivos 	5	PCR central	10 mg/kg cada 2 semanas	≥1 tratamiento previo
KEYNOTE-158	<ul style="list-style-type: none"> enrolamiento prospectivo internacional, multicéntrico de pacientes con MSI-H / dMMR no-CRC pacientes identificados retrospectivamente que se enrolaron en cohortes de tumores raros específicos no CRC 	19	IHC o PCR local (PCR central para pacientes en cohortes de tumores raros no-CRC)	200 mg cada 3 semanas	≥1 tratamiento previo
Total		149			

CRC = cáncer colorrectal

PCR = Reacción en cadena de polimerasa

IHC = inmunohistoquímica

Se identificó un total de 149 pacientes con cáncer MSI-H o dMMR en los cinco estudios clínicos. Entre estos 149 pacientes, las características iniciales fueron: mediana de edad de 55 años (36% de 65 años o más); 56% hombres; 77% blancos, 19% asiáticos, 2% negros; y ECOG PS 0 (36%) o 1 (64%). El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 2% tenían enfermedad localmente avanzada irrecusable. La mediana del número de terapias previas para la enfermedad metastásica o irrecusable fue de dos. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes con CRC metastásico y el 53% de los pacientes con otros tumores sólidos recibieron dos o más líneas previas de tratamiento.

La identificación del estado del tumor como MSI-H o dMMR para la mayoría de los pacientes (135/149) se determinó prospectivamente mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrolladas localmente en laboratorio para pruebas del estado MSI-H o por ensayo de inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Catorce de los 149 pacientes fueron identificados retrospectivamente como MSI-H al analizar muestras tumorales de un total de 415 pacientes usando una prueba de PCR desarrollada por un laboratorio central. Cuarenta y siete pacientes tenían cánceres ligados a dMMR identificado por IHC, 60 tenían MSI-H identificado por PCR, y 42 fueron identificados con ambas pruebas.

La tabla 31 resume los resultados de eficacia

Tabla 31: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer MSI-H/dMMR

Criterio de valoración	n=149
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	39,6% (31,7, 47,9)
Tasa de respuesta completa	7,4%
Tasa de respuesta parcial	32,2%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,6+, 22,7+)
% con duración ≥6 meses	78%

NR = no alcanzado

Tabla 32: Respuesta por tipo de tumor

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%)	95% CI	Rango DOR (meses)
Cáncer colorrectal (CRC)	90	32 (36%)	(26%, 46%)	(1,6+, 22,7+)
No-CRC	59	27 (46%)	(33%, 59%)	(1,9+, 22,1+)



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Cáncer Endometrial	14	5 (36%)	(13%, 65%)	(4,2+, 17,3+)
Cáncer biliar	11	3 (27%)	(6%, 61%)	(11,6+, 19,6+)
Cáncer gástrico o de la unión GE	9	5 (56%)	(21%, 86%)	(5,8+, 22,1+)
Cáncer pancreático	6	5 (83%)	(36%, 100%)	(2,6+, 9,2+)
Cáncer de intestino delgado	8	3 (38%)	(9%, 76%)	(1,9+, 9,1+)
Cáncer de mama	2	PR, PR		(7,6, 15,9)
Cáncer de próstata	2	PR, SD		9,8+
Cáncer de vejiga	1	NE		
Cáncer de esófago	1	PR		18,2+
Sarcoma	1	PD		
Cáncer de tiroides	1	NE		
Adenocarcinoma retroperitoneal	1	PR		7,5+
Cáncer de pulmón de células pequeñas	1	CR		8,9+
Cáncer de células renales	1	PD		

CR = Respuesta completa
PR = Respuesta parcial
SD = Enfermedad estable
PD = Enfermedad progresiva
NE = no evaluable

Cáncer Gástrico

Se evaluó la eficacia de KEYTRUDA en el Estudio KEYNOTE-059, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto que enroló 259 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica (GEJ) que progresaron al menos a 2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada. Los tratamientos previos debían haber incluido el doblete fluoropirimidina y platino. Los pacientes con HER2 /neu positivos debían haber recibido previamente tratamiento con terapia dirigida anti-HER2 / neu. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requiriera inmunosupresión o con evidencia clínica de ascitis al examen físico no fueron elegibles.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente, ocurriera con una disminución en el estado de desempeño o se confirmase al menos 4 semanas después con repetición de imágenes. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó cada 6 a 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron ORR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, evaluada por BRIC, y la duración de la respuesta.

Entre los 259 pacientes, 55% (n = 143) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una puntuación combinada positiva (CPS) mayor o igual a 1 y estado de estabilidad microsatelital (MSS) o de MSI o MMR tumoral indeterminado. El estado PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estos 143 pacientes fueron: mediana de edad de 64 años (47% mayores de 65 años); 77% hombres; 82% raza blanca, 11% asiáticos; y ECOG PS de 0 (43%) y 1 (57%). El ochenta y cinco por ciento tenía enfermedad M1 y el 7% tenía enfermedad M0. El 51 % tenía dos y el 49% tenía tres o más líneas de terapia previas en el contexto de enfermedad recurrente o metastásica.

Para los 143 pacientes, la ORR fue del 13,3% (IC 95%: 8,2; 20,0); 1,4% tuvo una respuesta completa y 11,9% tuvo una respuesta parcial. Entre los 19 pacientes que respondieron, la duración de la respuesta varió de 2,8+ a 19,4+ meses, con 11 pacientes (58%) con respuestas de 6 meses o más y 5 pacientes (26%) con respuestas de 12 meses o más.

Entre los 259 pacientes enrolados en el KEYNOTE-059, 7 (3%) tenían tumores en los que se determinó que eran MSI-H. Se observó una respuesta objetiva en 4 pacientes, incluida 1 respuesta completa. La duración de la respuesta varió de 5,3 + a 14,1+ meses.

Cáncer Cervical

Se investigó KEYTRUDA en 98 pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico enroladas en una sola cohorte (Cohorte E) en el estudio KEYNOTE-158, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de múltiples cohortes. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión.



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

Los pacientes fueron tratados con KEYTRUDA por vía intravenosa a una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o hasta la progresión documentada de la enfermedad. Los pacientes con progresión radiográfica inicial de la enfermedad podían recibir dosis adicionales de tratamiento durante la confirmación de la progresión a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, rápidamente progresiva, requiriera intervención urgente u ocurriera con una disminución del PS. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían tratarse hasta por 24 meses. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante los primeros 12 meses, y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de evaluación de eficacia fueron ORR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según lo evaluado por la revisión cegada central independiente, y la duración de la respuesta.

Entre los 98 pacientes en la cohorte E, 77 (79%) tenían tumores que expresaron PD-L1 con una CPS ≥ 1 y recibieron al menos una línea de quimioterapia en el contexto metastásico. El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características basales de estas 77 pacientes fueron: mediana de edad de 45 años (rango: 27 a 75 años); 81% eran blancas, 14% asiáticas, 3% negras; ECOG PS fue 0 (32%) ó 1 (68%); 92% tenían carcinoma escamoso, 6% adenocarcinoma y 1% histología adenoescamosa; El 95% tenía enfermedad M1 y el 5% tenía enfermedad recurrente; El 35% tenía uno y el 65% tenía dos o más líneas previas de terapia en el contexto recurrente o metastásico.

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tenían expresión de PD-L1 (CPS <1). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 33.

Tabla 33: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	n=77*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	14.3% (7.4, 24.1)
Tasa de respuesta completa	2.6%
Tasa de respuesta parcial	11.7%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (4.1, 18.6+) †
% con duración ≥ 6 meses	9.1%

* Mediana de seguimiento de 11.7 meses (rango 0.6 a 22.7 meses)

† Basado en pacientes (n=11) con respuesta según revisión independiente

+ Denota continuación

NR = no alcanzado

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en el Estudio KEYNOTE-224, un ensayo multicéntrico de una sola rama en pacientes con HCC que presentaron progresión de la enfermedad en o después de sorafenib o que eran intolerantes al sorafenib; tenían enfermedad medible; e insuficiencia hepática clase A de Child-Pugh. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, más de una etiología de la hepatitis, una afección médica que requirió inmunosupresión o evidencia clínica de ascitis por examen físico no fueron elegibles para el ensayo.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable, la progresión confirmada de la enfermedad evaluada por el investigador (en base a las imágenes repetidas al menos 4 semanas desde las imágenes iniciales que muestran la progresión), o la hasta finalización de 24 meses de tratamiento con KEYTRUDA. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron ORR y la duración de la respuesta según RECIST v1.1, modificada para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, según lo evaluó el comité de revisión central independiente ciego (BICR).

Un total de 104 pacientes fueron enrolados. Las características basales fueron: mediana de edad 68 años (67% edad 65 o más); 83% hombres; 81% blancos; 14% asiáticos; ECOG PS de 0 (61%) o 1 (39%). La clasificación y la puntuación de Child-Pugh fueron A5 para 72%, A6 para 22%, B7 para 5% y B8 para 1% de los pacientes. El 21% de los pacientes eran



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT

seropositivos para VHB y 25% para seropositivos para VHC. Hubo 9 pacientes (9%) que fueron seropositivos tanto para el VHB como para el VHC. Para estos 9 pacientes, todos los casos de VHB y tres de los casos de VHC estaban inactivos. El sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes tenía enfermedad extrahepática, el 17% tenía invasión vascular y el 9% tenía ambos. El treinta y ocho por ciento (38%) de los pacientes tenían niveles de alfa-fetoproteína (AFP) $\geq 400 \mu\text{g} / \text{l}$. Todos los pacientes recibieron sorafenib previo; de los cuales 20% no pudieron tolerar sorafenib. Ningún paciente recibió más de una terapia sistémica previa (sorafenib).

La Tabla 34 resume los resultados de eficacia.

Tabla 34: Resultados de eficacia en KEYNOTE-224

Criterio de valoración	n=104
Tasa de respuesta objetiva evaluada por BICR (RECIST v1.1)*	
ORR (IC 95%)†	17% (11, 26)
Tasa de respuesta completa	1%
Tasa de respuesta parcial	16%
Duración de la respuesta evaluada por BICR	
% con duración ≥ 6 meses	89%
% con duración ≥ 12 meses	56%

* Modificado para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano

† Basado en pacientes (n = 18) con una respuesta confirmada por una revisión independiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Fabricado por: **MSD Ireland (Carlow)**, Dublín 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. Wiege, Farmacéutica.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazco, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. Autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N° 23680-01-MB. Venta bajo receta. En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800

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:

3475-ARG-2018-018936



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

IF-2019-49798834-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-66520575- MSD - Prospectos - Certificado N57.850.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 13:53:29 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 13:53:32 -03'00'