



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

DISPOSICIÓN N°

2822

BUENOS AIRES, 20 MAR 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-16590-16-1 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que a fojas 351 a 353 y 355 a 356 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



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

DISPOSICIÓN Nº

2822

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la nueva indicación, proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada: KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por Certificado Nº 57.850.

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

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-16590-16-1

DISPOSICIÓN Nº

mdg

2822

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

[Handwritten signature and initials]



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2822 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.850 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 269/16

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
INDICACION	"Keytruda está indicado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico" "Keytruda está indicado en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia recibiendo platino. Los pacientes con mutilaciones genómicas EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir	"Keytruda está indicado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico" "Keytruda está indicado en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia recibiendo platino. Los pacientes con mutilaciones genómicas EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir

Handwritten signature and initials



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

	KEYTRUDA" "KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (HNSCC) que progresaron a quimioterapia conteniendo platino"	KEYTRUDA" "KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (HNSCC) que progresaron a quimioterapia conteniendo platino" "KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS≥50%) determinado por un test validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK"
ROTULOS	Anexo de Disposición N° 269/16	Original: fojas 267-268. Duplicado: fojas 295-296 Triplicado: fojas 323-324 Se desglosan: fojas 267-268
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 13329/16	Original: fojas 269-290. Duplicado: fojas 297-318 Triplicado: fojas 325-346 Se desglosan: fojas 269-290
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 13329/16	Original: fojas 291-295. Duplicado: fojas 319-322. Triplicado: fojas 347-350 Se desglosan: fojas 291-295

Handwritten signature

Handwritten initials



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 57.850 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de...**20 MAR 2017**.

Expediente N° 1-47-16590-16-1

DISPOSICION N°

2822


Dr. CARLOS SCHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

267

2822

20 MAR 2017

KEYTRUDA®
Pembrolizumab 100 mg (25 mg/mL)
Solución para infusión – Via 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.**

hr


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

268

2822

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

FÓRMULA:

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

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 vial de solución inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.850

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

FABRICADO EN IRLANDA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro

(B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

04


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

269

2822

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) en un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.
Código ATC: L01XC18

DESCRIPCIÓN:

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

INDICACIONES:

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

X **Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC)**
KEYTRUDA está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS≥50%) determinado por un test validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK ((Ver Estudios Clínicos).

KEYTRUDA está indicado en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 determinado por un ensayo validado y que recibieron quimioterapia conteniendo platino. Los pacientes con mutaciones genómicas EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir KEYTRUDA (Ver "Estudios Clínicos").

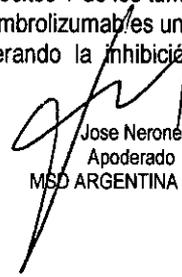
X **Cáncer de cabeza y cuello**
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (HNSCC, por sus siglas en inglés) que progresaron a quimioterapia conteniendo platino (Ver "Estudios Clínicos")

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

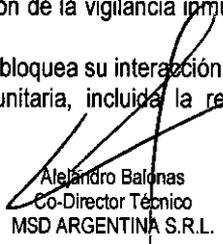
Mecanismo de acción

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

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

antitumoral. En modelos de tumor de ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó utilizando una población de 2841 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas o de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas. La depuración de pembrolizumab (CV%) es aproximadamente 20% menor [media geométrica, 212 mL/día (46%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [267 mL/día (43,1%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es 6,1 L (21%) y para la vida media terminal (t_{1/2}) es de 23 días (30%).

Las concentraciones en estado estacionario de pembrolizumab se alcanzaron a las 19 semanas de la administración de dosis repetidas con un régimen de cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,2 veces. La concentración máxima (C_{máx.}), concentración mínima (C_{mín.}) 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 (94% 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 de la normal (ULN) y AST mayor que ULN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces ULN y cualquier AST) o carga tumoral. No se cuenta con información suficiente para determinar si existen diferencias clínicamente importantes en el CL de pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Selección de pacientes

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

Dosis recomendada para melanoma

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 2 mg/kg 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

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 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).

Modificación de dosis

Suspender KEYTRUDA en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Colitis grado 2 o 3 (ver Advertencias y Precauciones)
- Endocrinopatías grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

- Nefritis grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces sobre el límite normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 y hasta 3 veces ULN
- Cualquier otra reacción adversa grave o grado 3 relacionada con el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones)

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

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

- Cualquier reacción adversa potencialmente mortal (excluidas las endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal)
- Neumonitis de grado 3 o 4 o neumonitis recurrente con una gravedad de Grado 2 (ver Advertencias y Precauciones)
- Nefritis grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- AST o ALT 5 veces mayor a la ULN o bilirrubina total 3 veces mayor a la ULN
En el caso de los pacientes con metástasis hepática que empiezan el tratamiento con AST o ALT de Grado 2 si AST o ALT aumenta en un porcentaje mayor o igual al 50% con respecto a la basal, y dura por lo menos 1 semana
- Reacciones relacionadas con la infusión grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas
- Reacciones adversas grado 2 o 3 persistentes (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) que no revierten a grado 0-1 dentro de las 12 semanas luego de la última dosis de KEYTRUDA
- Cualquier otra reacción adversa grave o grado 3 relacionada con el tratamiento recurrente (ver Advertencias y Precauciones)

Preparación y administración

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

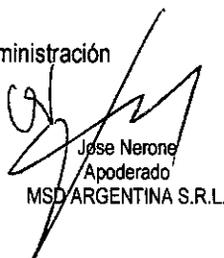
Almacenamiento de la solución diluida

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 (36 °F a 46 °F) 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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

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

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Neumonitis de mecanismo inmunológico

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

Se reportó neumonitis en 94 (3.4%) de 2799 pacientes que recibían KEYTRUDA, incluyendo neumonitis de Grado 1 (0,8%), Grado 2 (1,3%), Grado 3 (0,9%), Grado 4 (0,3%) y Grado 5 (0,1%). El tiempo medio hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 2 días a 19,3 meses) y la duración media fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 17,2+ meses). Sesenta y tres (67%) de los 94 pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos; 50 de los 63 recibieron corticoesteroides en dosis altas durante una duración media de 8 días (rango: 1 día a 10,1 meses), seguidos de una disminución progresiva de los corticoesteroides. La neumonitis se produjo de una manera más frecuente en los pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (6,9%) que en los pacientes que no recibieron radiación torácica previa (2,9%). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) pacientes. La neumonitis resolvió en 55 (59%) de los 94 pacientes.

Colitis de mecanismo inmunológico

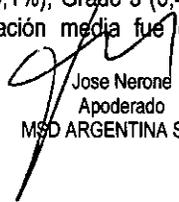
KEYTRUDA puede causar colitis de mecanismo inmunológico. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente, seguida de una disminución gradual) en caso de colitis de Grado 2 o mayor. Suspender 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 medio hasta el inicio fue de 3,5 meses (rango: 10 días a 16,2 meses) y la duración media fue de 1,3 meses (rango: 1 día a 8,7+ meses). Treinta y tres (69%) de los 48 pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos; 27 de los 33 requirieron corticoesteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 7 días (rango: 1 día a 5,3 meses) seguidos de una disminución progresiva de corticoesteroides. La colitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,5%) pacientes. La colitis resolvió en 41 (85%) de los 48 pacientes.

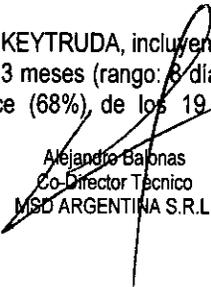
Hepatitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede causar hepatitis de mecanismo inmunológico. Monitorear a los pacientes por cambios en la función hepática. Administrar corticoesteroides (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 o suspender el uso de KEYTRUDA (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó hepatitis se produjo 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 medio de inicio fue 1,3 meses (rango: 8 días a 21,4 meses) y la duración media fue de 1,8 meses (rango: 8 días a 20,9+ meses). Trece (68%), de los 19 pacientes recibieron

CH

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

corticoesteroides sistémicos; 12 de los 13 recibieron corticoesteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 5 días (rango: 1 a 26 días), seguidos de una disminución progresiva de corticoesteroides. La hepatitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) pacientes. La hepatitis resolvió en 15 (79%) de los 19 pacientes.

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Hipofisitis

KEYTRUDA puede causar hipofisitis. Monitorear los signos y síntomas de hipofisitis (incluidos el hipopituitarismo y la insuficiencia suprarrenal). Administrar corticoesteroides 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 medio hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 1 día a 11,9 meses) y la duración media fue de 4,7 meses (rango: 8+ días a 12,7+ meses). Dieciséis (94%) de los 17 pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos; 6 de los 16 recibieron corticoesteroides en dosis altas. La hipofisitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,1%) pacientes. La hipofisitis 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 hipotiroidismo con tionamidas y bloqueantes beta, 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 medio hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 21,9 meses) y la duración media 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 resolvió en 71 (74%) de los 96 pacientes.

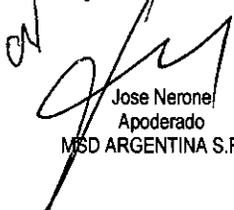
Se reportó hipotiroidismo produjo en 237 (8,5%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipotiroidismo de Grado 2 (6,2%) y de Grado 3 (0,1%). El tiempo medio hasta el inicio fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 18,9 meses) y la duración media no fue alcanzada (rango: 2 días a 27,7+ meses). El hipotiroidismo dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0,1%) paciente. El hipertiroidismo resolvió en 48 (20%) de los 237 pacientes. La incidencia de hipotiroidismo nuevo 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 medio hasta el inicio fue de 1,2 meses (rango: 0,5 a 3,5 meses).

Diabetes mellitus tipo I

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 antihiperglucemiantes en pacientes con hiperglucemia grave (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

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

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

Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA puede producir otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente importantes. Reacciones adversas de mecanismo inmunológico que afectan más de un sistema pueden ocurrir simultáneamente.

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 corticoesteroides. En el momento en que se observe una mejora a Grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticoesteroides 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 corticoesteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Volver a administrar KEYTRUDA cuando la reacción adversa de mecanismo inmunológico se mantenga en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoesteroides. Discontinuar de forma permanente el uso de KEYTRUDA en caso de cualquier reacción adversa grave o de Grado 3 de mecanismo inmunológico que sea recurrente y en caso de cualquier reacción adversa de mecanismo inmunológico potencialmente mortal (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los 2799 pacientes tratados con KEYTRUDA: artritis (1,5%), dermatitis exfoliativa, penfigoide buloso, rash (1,4%), uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, vasculitis, pancreatitis, anemia hemolítica y convulsiones parciales que aparecieron en un paciente con focos inflamatorios en la parénquima cerebral.

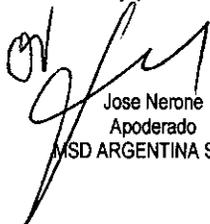
Se han reportado casos de estas reacciones adversas de mecanismo inmunológico, algunas de las cuales fueron severas, en estudios clínicos y en el uso post-comercialización.

Reacciones relacionadas con la infusión

KEYTRUDA puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión, las cuales se reportaron en 6 (0,2%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo contracturas musculares, escalofríos, respiración sibilante, prurito, rubefacción, rash, 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).

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 ruta 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).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

USO EN POBLACIONES ESPECIALES**Embarazo****Resumen de riesgos**

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

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

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

Datos**Datos en animales**

No se han llevado a cabo estudios sobre reproducción animal con KEYTRUDA para evaluar su efecto sobre la reproducción y desarrollo fetal, pero se proporcionó una evaluación de los efectos sobre la reproducción. Una función central de la vía de PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunológica materna al feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al 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 anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 3145 pacientes con melanoma, NSCLC o HNSCC tratados con KEYTRUDA en los estudios clínicos, el 43% tenía 65 años de edad y más, y el 12% 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

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 de hepatitis B crónica de origen natural hizo que dos de cuatro animales presentaran aumentos significativos en los niveles de ALT, AST y GGT en suero, que persistieron durante al menos 1 mes después de la suspensión de pembrolizumab.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KEYTRUDA en 2799 pacientes que participaron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, en los que se inscribió a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC y un estudio de un solo grupo en el que se inscribió a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además, estos datos reflejan la exposición a KEYTRUDA en un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples en el que se inscribió a 192 pacientes con HNSCC. 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 a continuación se obtuvieron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, en los que se inscribió a 912 pacientes con melanoma, 682 pacientes con NSCLC y un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples, en el que se inscribió a 192 pacientes con HNSCC. En estos estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab (Estudio 1)

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 1. El Estudio 1 fue un estudio multicéntrico, abierto, comparativo, en el que los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) y recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=278) o 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas (n=277) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en 4 dosis, a menos que se suspendan 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 requería el uso de corticosteroides sistémicos u

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o infección activa que requiera terapia, especialmente VIH o hepatitis B o C, no fueron admitidos.

La duración media de la exposición fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 11,0 meses) para KEYTRUDA y similar en ambos grupos de tratamiento. 51 y el 46% de los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 o 3 semanas, respectivamente, durante ≥6 meses. Ningún paciente de cualquiera de los grupos recibió tratamiento durante más de 1 año.

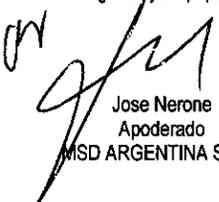
Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media 62 años (rango:18 a 89 años), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 32% presentaba un valor elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en la basal, el 65% presentaba enfermedad en etapa M1c, el 9% con antecedentes de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

En el Estudio 1, 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 (≥1%) fue diarrea (2,5%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas al menos en el 20% de pacientes) fueron fatiga y diarrea. Las Tabla 1 y Tabla 2 presentan un resumen de la incidencia de reacciones adversas seleccionadas y anomalías en los resultados de laboratorio, respectivamente, que se produjeron al menos en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 1: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA (Estudio 1)

Reacción adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab n=256	
	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	28	0,9	28	3,1
Trastornos de tejidos de la piel y subcutáneos				
Rash ††	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
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 rash, rash entematoso, rash folicular, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash prurítico y rash exfoliativo.
 § Incluye hipopigmentación de la piel


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

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 2: anomalías de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto a la línea basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA (Estudio 1)

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas		Ipilimumab	
	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	45	4,2	45	3,8
Hipertrigliceridemia	43	2,6	31	1,1
Hiponatremia	28	4,6	26	7
Incremento de AST	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

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

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

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

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

Melanoma refractario a Ipilimumab (Estudio 2)

La seguridad de KEYTRUDA para 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 Estudio 2. El Estudio 2 fue un estudio multicéntrico, parcialmente cegado (dosis de KEYTRUDA), aleatorizado (1:1:1), comparativo, en el cual 528 pacientes recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA (n=178) o 10 mg/kg (n=179) cada 3 semanas o una quimioterapia a elección del investigador (n=171), consistente en dacarbazina (26%), temozolomida (25%), paclitaxel y carboplatino (25%), paclitaxel (16%) o carboplatino (8%) (Ver Estudios Clínicos). Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmune, toxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario relacionada con ipilimumab, definida como cualquier toxicidad de Grado 3 o de Grado 4 que requiriera un tratamiento con corticoesteroides (mayor que 10 mg/kg de prednisona o una dosis equivalente) durante más de 12 semanas; afecciones que requerían corticoesteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; o una infección activa que requería terapia, especialmente VIH o hepatitis B o C.

La duración media 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.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media 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.


Jose Nerio
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

En el Estudio 2, 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 rash maculopapular (1%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas al menos en el 20% de pacientes) de KEYTRUDA fueron fatiga, prurito, rash, estreñimiento, náuseas, diarrea y disminución del apetito.

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

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron (Estudio 2)

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 condiciones del 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
Rash §	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 rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular y rash prurítico.

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%).

Ar


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

Tabla 4: anomalías de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en ≥20% de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA (Estudio 2)

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grado 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	49	6	44	6
Hipoalbuminemia	37	1,9	33	0,6
Hiponatremia	37	7	24	3,8
Hipertrigliceridemia	33	0	32	0,9
Incremento de fosfatasa alcalina	26	3,1	18	1,9
Incremento de AST	24	2,2	16	0,6
Disminución de bicarbonato	22	0,4	13	0
Hipocalcemia	21	0,3	18	1,9
Incremento de ALT	21	1,8	16	0,6

* Anomalías en los resultados de laboratorio que se produjeron con la misma incidencia o con una incidencia mayor que en el grupo de quimioterapia
 † La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones de la basal y al menos una medición de laboratorio efectuada en el estudio: KEYTRUDA (320 a 325 pacientes) y quimioterapia (rango: 154 a 161 pacientes); 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 anomalías que se produjeron en ≥ 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).

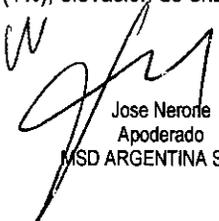
NSCLC

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el Estudio 3, 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 requerían corticoesteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos.

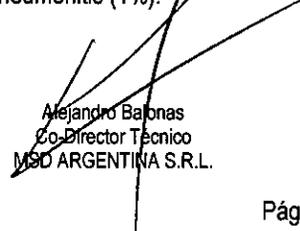
La duración media de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,4 meses) y a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango 1 día a 20,8 meses). Los datos que se presentan a continuación reflejan la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA en el 31% de 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 media 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 localizada 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 Estudio 3, 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 causaba la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,8%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes (≥1%) fueron diarrea (1%), fatiga (1,3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1,2%), disminución del apetito (1,3%) y neumonitis (1%).


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

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

Tabla 5: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA (Estudio 3)

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 o 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				
Rash ††	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 rash, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papular y rash prurítico.

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

Tabla 6: anomalías de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto al estado basal ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA (Estudio 3)

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 2 o 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 aminotransferasa de aspartato	26	1,6	12	0,7
Incremento de alanina aminotransferasa	22	2,7	9	0,4

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

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

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

HNSCC

Entre los 192 pacientes con HNSCC inscritos en el Estudio 4, la duración media 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 requería inmunosupresión no fueron admitidos para el Estudio 4. La edad media 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. El valor ECOG PS basal fue 0 (30%) o 1 (70%) y el 86% tenía la enfermedad M1.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 17% de pacientes. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 45% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes que se reportaron al menos en el 2% de pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, efusión pleural e insuficiencia respiratoria. La incidencia de reacciones adversas, especialmente las reacciones adversas serias, fue similar entre los diferentes 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 presentaron en pacientes con melanoma o NSCLC, con excepción del incremento en las incidencias de edema facial (10% todos los grados; 2,1% Grados 3-4) e hipotiroidismo nuevo o empeorado (Ver Advertencias y Precauciones).

Inmunogenicidad

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

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

SOBREDOSIS:

No existe información acerca de la sobredosis con KEYTRUDA.

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

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

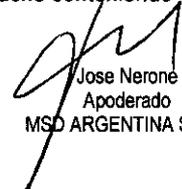
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

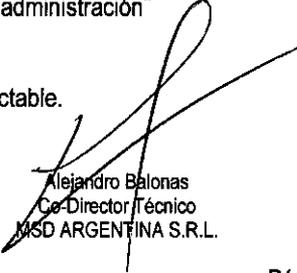
Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver "Posología y administración"

PRESENTACIONES:

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

CH

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

INFORMACION CLÍNICA COMPLETA

Eficacia y seguridad clínica

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab (Estudio 1)

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA se evaluó en el Estudio 1, un estudio aleatorizado (1:1:1), abierto, multicéntrico, controlado de manera activa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas como una infusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable o 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas como una infusión intravenosa por 4 semanas a menos que se descontinúe 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, de progresión rápida, requiriera intervención urgente, 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 (0 frente a 1), 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 un ensayo de uso solo en investigación. Los criterios de elegibilidad clave fueron melanoma irreseccable o metastásico con progresión de la enfermedad; 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 hayan recibido una terapia previa con un inhibidor de BRAF. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiera 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 por cada 12 semanas en lo sucesivo. Las medidas de resultados de la eficacia principales fueron la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS; evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (BIRC) utilizando los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1). Las medidas de los resultados de la 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 media 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 el estadio M1c, 68% con LDH normal, 36% con melanoma positivo a la mutación BRAF reportado 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 7 y Figura 1).

Tabla 7: Resultados de eficacia en el Estudio 1

	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas N=277	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 semanas N=279	KEYTRUDA 3 mg/kg cada 3 semanas N=278
OS			
Muertes (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	—
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	0,004	<0,001	—
PFS por BICR			
Eventos (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Media en meses (IC 95%)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	—
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0,001	<0,001	—
Mejor respuesta global por BICR			
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%

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

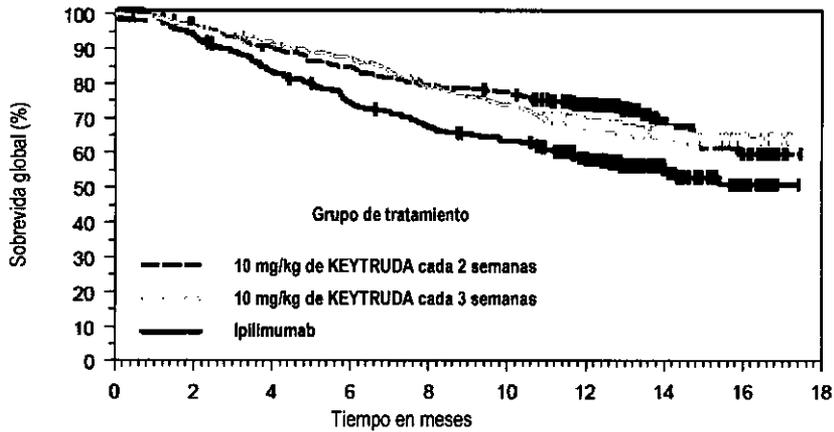
Handwritten signature
 Jose Néron
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

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

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el Estudio 1



Número en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Melanoma refractario a ipilimumab (Estudio 2)

La seguridad y eficacia de KEYTRUDA se evaluaron en el Estudio 2, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), comparativo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 2 dosis de KEYTRUDA de manera enmascarada o una quimioterapia a elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en 2 mg/kg de KEYTRUDA o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, a elección del investigador: 1000 mg/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 de 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 o 6 por vía intravenosa cada 3 semanas (8%). La aleatorización fue estratificada por el estado general de ECOG (0 vs. a 1), los niveles de LDH (normales vs. elevados $\geq 110\%$ ULN) y el estado de la mutación BRAF V600 (de tipo silvestre [WT] o V600E). El ensayo incluyó a pacientes con melanoma irresecable 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 excluyó 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, de progresión rápida, requería intervención urgente, se produjo con una disminución en el estado general o fue confirmada al cabo de 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes; retiro del consentimiento; o la decisión del médico de interrumpir la terapia para el 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 la eficacia fueron la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1 y la sobrevida global (OS). Las medidas de los resultados de la eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta global confirmada (ORR) evaluada mediante BIRC según RECIST v1.1 y la duración de la respuesta.

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

C Confidencial

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

Los 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 media fue 62 años (rango: 15 a 89 años), con 43% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y el puntaje de estado general de ECOG fue 0 (55%) y 1 (45%). El 23% de los pacientes fueron positivos a la mutación BRAF V600; el 40% tenían LDH basal elevado, el 82% tenía enfermedad en estadio M1c y el 73% había recibido 2 o más terapias previas para la enfermedad avanzada o metastásica.

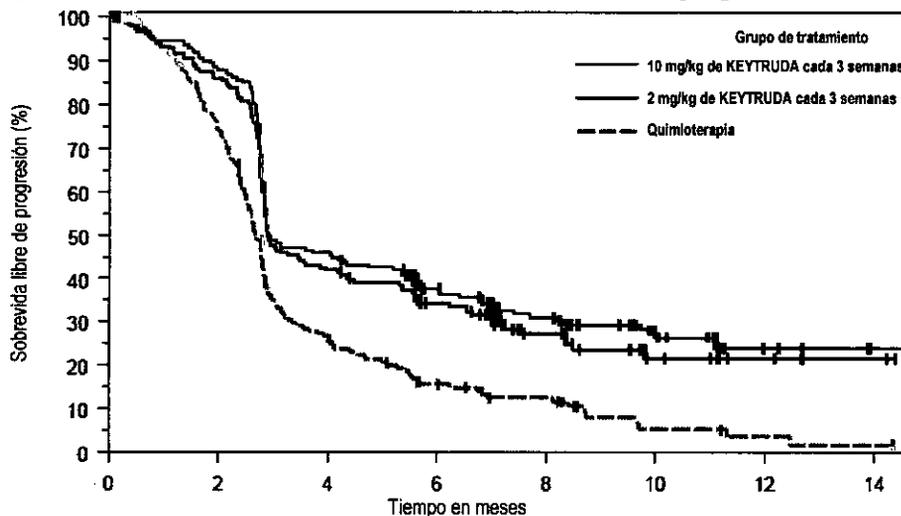
El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el grupo de control (Tabla 8). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de OS provisional con 220 muertes (59% de los eventos requeridos para el análisis final).

Tabla 8: Resultados de eficacia en Estudio 2

	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%)
Media en meses (IC 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0,001	<0,001	---
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
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%

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

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el Estudio 2



Número en riesgo

10 mg/kg de KEYTRUDA:	181	158	82	55	39	15	5	1
2 mg/kg de KEYTRUDA:	180	153	74	53	26	9	4	2
Quimioterapia:	179	128	43	22	15	4	2	1

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC (Estudio 5)

El Ensayo 5 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo en pacientes con NSCLC metastásico cuyos tumores tenían una alta expresión de PD-L1 [puntaje de proporción del tumor (TPS) del 50% o mayor] mediante un ensayo inmunohistoquímica validado que utilizaba el kit pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 que no habían recibido un tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. Los pacientes con anomalías tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requería una terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una afección que requería inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación en la región torácica dentro de las 26 semanas previas a la iniciación del estudio no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por estado general de ECOG (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa) y región geográfica (Asia Oriental frente a Asia no 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 contenía platino:

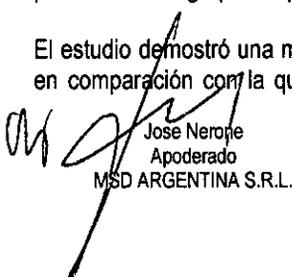
- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y 5 a 6 mg/mL/min de carboplatino AUC cada 3 semanas en el Día 1 durante 4 a 6 ciclos seguida de 500 mg/m² de pemetrexed opcional cada 3 semanas para pacientes con histologías no escamosas;
- 500 mg/m² de pemetrexed cada 3 semanas y 75 mg/m² de cisplatino cada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

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que tuviera lugar una progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1, determinada por un comité radiológico independiente, una toxicidad inaceptable o hasta durante 24 meses. El tratamiento podría continuar más allá de la progresión de la enfermedad, si el paciente era clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. 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. La medida principal del resultado de la eficacia fue PFS, evaluado mediante una revisión de radiólogos centrales independientes enmascarados (BICR) de acuerdo con RECIST 1.1. Las medidas adicionales de los resultados de la eficacia fueron OS y ORR; evaluados por el BICR, de acuerdo con RECIST 1.1.

Se aleatorizó un total de 305 pacientes: 154 pacientes al grupo de KEYTRUDA y 151 al grupo de quimioterapia. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad media 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 general ECOG de 1; 18% con histología escamosa y 82% con histología no escamosa y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Un total de 66 pacientes en el grupo de quimioterapia recibió KEYTRUDA en el momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en el PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. Adicionalmente, un análisis de OS provisional especificado previamente en 108


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

eventos (64% de los eventos necesarios para el análisis final) también demostró una mejora estadísticamente significativa de OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La Tabla 9 presenta un resumen de las medidas de eficacia clave para el Estudio 5

Tabla 9: Resultados de eficacia en el Estudio 5

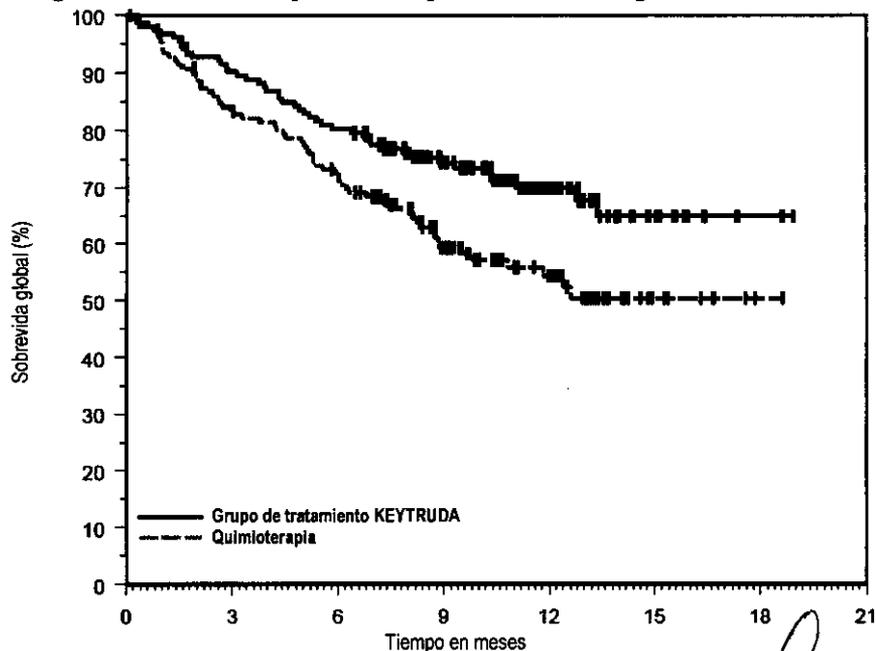
Punto final	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,3 (6,7, NR)	6,0 (4,2, 6,2)
Cociente de riesgos * (IC 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<0,001	
OS		
Número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

* Basado en el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado

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

NR = No se alcanzó.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el Estudio 5



Número en riesgo
KEYTRUDA:
Quimioterapia:

154	136	121	82	39	11	2	0
151	123	106	64	34	7	1	0

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

NSCLC con tratamiento previo (Estudio 3)

El Estudio 3 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo, en pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contenía platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles deben tener 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 requiera inmunosupresión; o que habían recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (TPS de expresión de PD-L1 \geq 50% frente a TPS de expresión de PD-L1 = 1-49%), escala 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, de progresión rápida, que requirieran una intervención urgente, se produjeran con una disminución en el estado general o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes hasta durante 24 meses sin progresión de la enfermedad.

La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 9 semanas. Los criterios de eficacia principales fueron OS y PFS, evaluadas por el BIRC de acuerdo con RECIST 1.1 en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% y la población global con TPS \geq 1%. Los criterios de eficacia adicionales fueron ORR y la duración de la respuesta en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% y la población global con TPS \geq 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 media 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 general ECOG 1; 43% con expresión tumoral de PD-L1 alta; 21% con histología escamosa, 70% con histología no escamosa y 8% con histología mixta, de otro tipo o desconocida; 91% con enfermedad metastásica (M1); 15% con antecedentes de metástasis cerebrales; y 8% y 1% con anomalías genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada de platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

Las Tablas 10 y 11 presentan un resumen de las medidas de la eficacia clave 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 4.

Tabla 10: Resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% en el Estudio 3

Punto final	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)
Cociente de riesgos * (IC 95%)	0,54 (0,38, 0,77)	0,50 (0,36, 0,70)	—
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<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)
Cociente de riesgos * (IC 95%)	0,58 (0,43, 0,77)	0,59 (0,45, 0,78)	—
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<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 media de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+, 16,8+)	NR (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)

* Cociente de riesgos (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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

Tabla 11: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥1%) en el Estudio 3

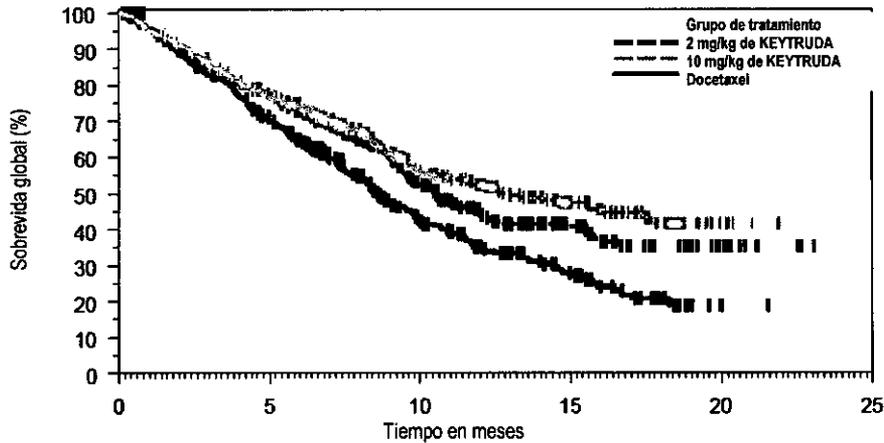
Punto final	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=346	DOCETAXEL 75 mg/m ² cada 3 semanas n=343
OS			
Muertes (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,4 (9,4, 11,9)	12,7 (10,0, 17,3)	8,5 (7,5, 9,8)
Cociente de riesgos * (IC 95%)	0,71 (0,58, 0,88)	0,61 (0,49, 0,75)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	<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)
Cociente de riesgos * (IC 95%)	0,88 (0,73, 1,04)	0,79 (0,66, 0,94)	---
Valor p (estratificado por orden logarítmico)	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 media de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+, 20,1+)	NR (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+, 8,8+)

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

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida global en todos los pacientes aleatorizados en el Ensayo 3 (TPS ≥ 1%)



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

Cáncer de Cabeza y Cuello

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en el Estudio 4, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples en el que se inscribió a 174 pacientes con HNSCC recurrente o metastásico que tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia que contenía platino administrada para el HNSCC recurrente o metastásico o después de una quimioterapia que contenía platino administrada como parte de una terapia de inducción concurrente o adyuvante. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, una afección que requería inmunosupresión, evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o ECOG PS ≥ 2 no fueron admitidos.

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



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

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 era sintomática, de progresión rápida, requiera una intervención urgente, se producía con una disminución del estado general o se confirmaba al menos después de 4 semanas con imágenes repetidas. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad se trataron hasta durante 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podría 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 criterios de eficacia principales fueron ORR de acuerdo con RECIST 1.1, evaluado mediante una revisión central independiente enmascarada y la duración de la respuesta.

Entre los 174 pacientes, las características basales fueron las siguientes: edad media 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 a HPV; el 63% había recibido cetuximab previamente; el 29% tenía un ECOG PS de 0 y el 71% tenía un ECOG PS de 1; el número medio de líneas de terapia previas administradas para el tratamiento de HNSCC fue 2.

El ORR fue del 16% (IC 95%: 11, 22) con una tasa de respuesta completa del 5%. El tiempo medio de seguimiento fue de 8,9 meses. Entre los 28 pacientes que respondieron, la duración media de la respuesta no se había alcanzado (rango 2,4+ a 27,7 meses); 23 pacientes tuvieron respuestas de 6 meses o más. El 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.

.MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

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

FABRICADO EN IRLANDA

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

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

Última revisión ANMAT:

MK3475-ARG-2016-014025

26


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

2822 291

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

Sírvase leer esta información con detenimiento antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta. Alguna información puede haber cambiado.
Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a Usted. No lo administre a ninguna otra persona

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

KEYTRUDA es un medicamento para tratar su melanoma, cáncer de pulmón o cáncer de cabeza y cuello, que trabaja sobre su sistema inmune.

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

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

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

- Falta de aliento
- Dolor de pecho
- Comienzo o empeoramiento de tos

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

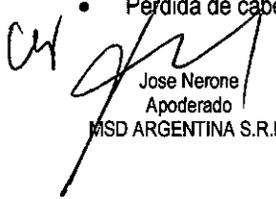
- diarrea o más evacuaciones intestinales de lo normal
- Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o moco
- Dolor o sensibilidad severa en el área del estómago (abdomen)

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

- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos
- Náuseas o vómitos
- Dolor en el lado derecho de su estómago (abdomen)
- Orina oscura
- Sentirse menos hambriento de lo habitual
- Sangrado o moretones más fácilmente de lo normal

Problemas en glándulas hormonales (especialmente de glándula tiroides, pituitaria, adrenal, y páncreas). Los signos y síntomas de que sus glándulas hormonales no funcionan adecuadamente pueden incluir:

- Latidos rápidos
- Pérdida o aumento de peso
- Aumento de la sudoración
- Sentirse más hambriento o sediento
- Orinar con más frecuencia de lo habitual
- Pérdida de cabello


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

- Sentir frío
- Estreñimiento
- Voz se hace más profunda
- Dolores musculares
- Mareos o desmayos
- Dolores de cabeza que no desaparecen o dolor de cabeza inusual

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

- Cambios en la cantidad o el color de la orina.

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

- Sarpullido
- Cambios en la vista
- Dolores severos o persistentes en músculos o articulaciones
- Debilidad muscular severa
- Glóbulos rojos bajos (anemia)

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

- Escalofríos o temblores
- Dificultad para respirar o sibilancias
- Picazón o sarpullido
- Sofoco
- Mareos
- Fiebre
- Sensación de desmayo

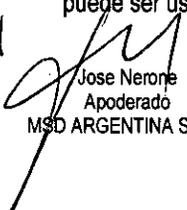
Obtener tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se vuelvan graves.

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

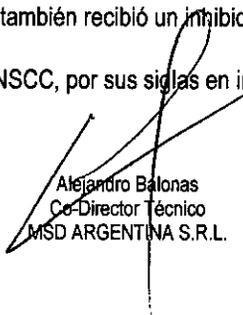
2. QUE ES KEYTRUDA?

KEYTRUDA es una medicación usada para tratar:

- Un tipo de cáncer de piel llamado melanoma. KEYTRUDA puede ser usado cuando su melanoma se ha diseminado o no puede eliminarse por cirugía (melanoma avanzado).
- Un tipo de cáncer de pulmón llamado Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés). KEYTRUDA puede usarse cuando su cáncer de pulmón:
 - Se ha diseminado (NSCLC avanzado) y,
 - El ensayo de "PD-L1" dio positivo y,
 - Usted no ha recibido quimioterapia para tratar su cáncer avanzado y su tumor no tiene un gen "EGFR" o "ALK" anormal, o
 - Usted recibió quimioterapia conteniendo platino para tratar el NSCLC avanzado, y la misma no funciona o ya no está funcionando, y
 - Si su tumor tiene el gen "EGFR" r "ALK" anormal, Usted también recibió un inhibidor de EGFR o ALK y el mismo no funcionó o ya no está funcionando.
- Un tipo de cáncer llamado Cáncer escamoso de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés). KEYTRUDA puede ser usado cuando su HNSCC:

OH

 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

- A reaparecido o diseminado (HNSCC avanzado) y
- Usted recibió quimioterapia conteniendo platino para tratar su HNSCC avanzado y la misma no funcionó o ya no está funcionando.

Se desconoce si KEYTRUDA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

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

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

- Tiene problemas del sistema inmunológico como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus
- Tuvo un trasplante de órgano
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios
- Tiene problemas de hígado
- Tiene otros problemas médicos
- Está embarazada o planea quedar embarazada
 - KEYTRUDA puede dañar a su bebé nonato.
 - Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y durante al menos 4 meses después de la dosis final de KEYTRUDA. Hable con su médico acerca de métodos anticonceptivos que puede usar durante este tiempo.
 - Informe de inmediato a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con KEYTRUDA.
- Está amamantando o planea amamantar.
- No se sabe si KEYTRUDA pasa a su leche materna.
- No amamante durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final de KEYTRUDA

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

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

4. Como voy a recibir KEYTRUDA?

- Su médico le dará KEYTRUDA en su vena a través de una línea intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- KEYTRUDA generalmente se administra cada 3 semanas.
- Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su médico realizará análisis de sangre para verificar si tiene efectos secundarios.
- Si olvida alguna cita, llame a su médico tan pronto como sea posible para reprogramar su cita.

5. Cuáles son los posibles efectos secundarios de KEYTRUDA?

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

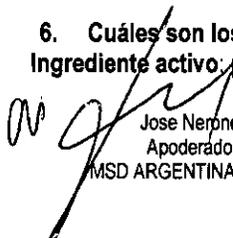
Los efectos secundarios comunes de KEYTRUDA incluyen: Sensación de cansancio, picazón, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, dificultad para respirar, estreñimiento y náuseas.

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

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

6. Cuáles son los ingredientes de KEYTRUDA?

Ingrediente activo: pembrolizumab


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

282 2294

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

7. COMO DEBO CONSERVAR KEYTRUDA?

Almacene a 2°C – 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar

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

Usted puede obtener más información de su médico

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

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

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

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

CUANTO DURARÁ MI MEDICAMENTO?

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

CUANDO SE REVISÓ ESTE PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ?

Este prospecto se revise por última vez el:

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

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

FABRICADO EN IRLANDA.

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

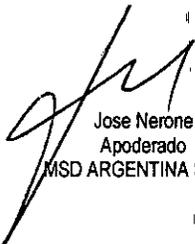
Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

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

CV

MK3475-ARG-2016-014025


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




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